Complicaciones asociadas a trombocitopenia severa en pacientes con dengue

Complications associated with severe thrombocytopenia in patients with dengue

Dolores Lovera^{1,2}

Sara Amarilla¹

Fernando Galeano¹

Celia Martínez de Cuellar^{1,2}

Nicolás González¹

Silvio Apodaca¹

Carlos Aguiar¹

Antonio Arbo^{1,2}

1 Instituto de Medicina Tropical (IMT), Departamento de Pediatría. Asunción - Paraguay

2. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo - Paraguay

Resumen

Introducción. La plaquetopenia severa representa un reconocido signo de alarma del dengue.

Objetivo. Determinar la relación entre el recuento de plaquetas y severidad del dengue en niños.

Metodología. Niños menores de 15 años hospitalizados con el diagnóstico de dengue entre los años 2007-2018 fueron evaluados en el recuento de plaquetas y severidad de la enfermedad. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, según que el recuento de plaquetas fuera mayor o menor de 100.000/mm³.

Resultados. Ochocientos ochenta y dos pacientes hospitalizados con dengue fueron incluidos en el estudio, con una edad media 9,7 ± 4,6 años, e igual distribución de sexo: 437 (49,5%) del sexo femenino y 445 (50,5%) del sexo masculino. El 62,4% (550 pts) presentaron plaquetas ≤100.000/mm³. No hubo diferencias en la frecuencia de fiebre (99% vs 98%), cefalea (54% vs 62%), exantema (38% vs 34%) y mialgias (42% vs 47%) entre aquellos pacientes con plaquetas <100.000/mm³ vs >100.000/mm³. Sin embargo, la frecuencia de sangrados (28% vs 26%, p<0,01; OR=1,61, 95% IC 1,16-2,23), vómitos (64% vs 57%, p<0,001; OR=2,35; 95% IC 1,78-3,11), dolor abdominal (64% vs 58%, p<0,001; OR 2,16, 95% IC 1,64-2,85) choque (53% vs 41%; p<0,001; OR=2,39; IC95% 1,79-3,18), hepatitis (definido como incremento de las transaminasas >3 veces lo normal) (10% vs 2%; p<0,0001; OR=7,41; 95% IC 2,93-18,70), la presencia de

extravasación (49% vs 4%; $p < 0,0001$; OR 27,7; 95% IC 14,86-51,57), e ingreso a UTI (11% vs 0,4%, $p < 0,0001$; OR 41,29; 95% IC 5,69-299,33) fue mayor en los pacientes con plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

Conclusiones. El presente estudio muestra que la severidad del dengue es mayor en pacientes con dengue con plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ y que las complicaciones están influenciadas por la misma.

Palabras claves: Dengue, trombocitopenia, niños

Abstract

Introduction. Severe platelet disease is a recognized warning sign of dengue.

Objective. To determine the relationship between platelet count and dengue severity in children.

Methodology. Children younger than 15 years hospitalized with the diagnosis of dengue between 2007-2018 were evaluated for the platelet's count and severity of the disease. The patients were divided into 2 groups, according to whether the count of platelets was greater or less than $100,000 / \text{mm}^3$.

Results. Eight hundred eighty two hospitalized patients with dengue were included in the study, with a mean age of 9.7 ± 4.6 years, and the same sex distribution: (437 (49.5%) female and 445 (50.5%) male. Sixty-two % (550 pts) presented platelets $\leq 100,000 / \text{mm}^3$. There were no differences in the frequency of fever (99% vs. 98%), headache (54% vs. 62%), rash (38% vs. 34%) and myalgia (42% vs. 47%) among those patients with platelets $< 100,000 / \text{mm}^3$ vs $> 100,000 / \text{mm}^3$. However, the frequency of bleeding (28% vs 26%, $p < 0.01$; OR = 1.61, 95% CI 1.16-2.23), vomiting (64% vs 57%, $p < 0.001$; OR = 2.35, 95% CI 1.78-3.11), abdominal pain (64% vs 58%, $p < 0.001$; OR 2.16, 95% CI 1.64-2.85) shock (53% vs 41%; $p < 0.001$; OR = 2.39, 95% CI 1.79-3.18), hepatitis (defined as an increase in transaminases > 3 times normal) (10% vs 2%; $p < 0.0001$; OR = 7.41, 95% CI 2.93-18.70), the presence of extravasations (49% vs. 4%; $p < 0.0001$; OR 27.7, 95% CI 14.86-51.57), and admission to ICU (11% vs. 0.4%, $p < 0.0001$; OR 41.29, 95 % CI 5.69-299.33) it was higher in patients with platelets $< 100,000 / \text{mm}^3$.

Conclusions. The present study shows that dengue severity is higher in dengue patients with platelets $< 100,000 / \text{mm}^3$ and those complications are influenced by it.

Keywords: Dengue, thrombocytopenia, children

Fecha de recepción: 06-03-2020

Fecha de aceptación: 30-03-2020

Correspondencia:

Prof. Dr. Antonio Arbo

Instituto de Medicina Tropical, Departamento de Pediatría

Avenida Venezuela - Asunción, Paraguay

Tel. 021-292 164

Email: antonioarbo@hotmail.com

Introducción

El dengue representa la principal arbovirosis actualmente a nivel mundial (1). Se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial vive en áreas donde el vector *Aedes aegypti* existe (2). Anualmente más de 100 millones de casos de enfermedad suceden en el mundo y de ellas 20000 a 40000 personas experimentan la muerte (3).

El dengue es una enfermedad que en su presentación clínica varía desde las formas asintomáticas hasta formas graves con choque, pasando por la forma clásica de fiebre y algias. En sus formas más graves, el dengue afecta multisistémicamente, y se acompaña de datos laboratoriales que expresan afectación del hígado, del miocardio y de otros órganos (1).

En una epidemia de dengue solo los casos que suceden en personas con comorbilidad o casos con signos de alarma (como vómitos incoercibles, dolor abdominal, signos de escape de fluidos entre otros) requieren hospitalización. En estos casos la evaluación laboratorial puede ser el reflejo de la severidad del dengue. Aunque ninguna terapia antiviral o inmunomoduladora eficaz se dispone en el dengue (4), la observación cuidadosa y el uso juicioso de la terapia intravenosa para contrarrestar la fuga plasmática, en particular la reanimación urgente para pacientes con choque por dengue, han reducido las tasas de mortalidad a menos del 1% en centros especializados (5, 6). Sin embargo, las tasas de mortalidad de hasta el 10% se siguen registrando ocasionalmente (7, 8). Un factor que contribuye es que la identificación temprana de pacientes que habrán de complicarse es dificultosa. En consecuencia, un gran número de pacientes con posible dengue son ingresados en hospitales en zonas endémicas de dengue principalmente para observación, con lo cual se sobrecargan a los sistemas de salud de modo que los recursos locales limitados no se utilizan para obtener la máxima ventaja para la pequeña proporción de pacientes que necesitan atención experta.

La trombocitopenia es frecuente en el control hematológico del paciente con dengue. Su desarrollo está influenciado por la severidad del cuadro, pero si el grado de trombocitopenia se correlaciona con la gravedad del dengue es un tema de discusión. De ahí el objetivo del presente estudio de analizar aquellos casos de dengue que se hospitalizan con trombocitopenia y determinar si hubo correlación con la gravedad de los mismos.

Materiales y métodos

Población de estudio. El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay. Se incluyeron todos los niños menores de 15 años hospitalizados con el diagnóstico de dengue entre los años 2007-2018. Los pacientes fueron examinados cada 4 a 6 hs para determinar si un caso fuera no complicado o según las guías de la institución de paciente con dengue cualquier caso que despertara preocupación (pacientes con signos de alarma) o que desarrollara choque por dengue fue transferido a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (PICU).

Las características demográficas, la historia clínica y los resultados del examen, se documentaron utilizando un formulario estructurado de informe de casos. Se tomaron muestras de sangre venosa para el diagnóstico del dengue el día del ingreso y luego al día 3 y 5. Además, se obtuvieron muestras de

sangre diarias de pequeño volumen como parte de la atención estándar para los pacientes con dengue, para medir los niveles de hematocrito y el recuento de plaquetas. El mismo grupo de médicos de alto nivel fue responsable de la supervisión del manejo del paciente con dengue durante todo el período de estudio.

Diagnóstico de dengue. RT-PCR se realizó en la muestra tomada al ingreso según la metodología establecida (9, 10). Se determinó además la presencia del antígeno no estructural NS1 del dengue, y de los niveles de IgM e IgG anti-dengue (Dengue Duo IgM e IgG Capture ELISA, PanBio, Australia). El diagnóstico se confirmó por la detección de DENV-RNA en plasma por RT-PCR, por la presencia de NS1 Ag positivo y/o la presencia de IgM anti-dengue positivo o un aumento al cuádruple de los niveles de IgG en muestras tomadas en la convalecencia.

Clasificación del dengue. Los casos fueron estadificados según las guías de la OMS 2009 (1). En este sentido, aquellos casos con síntomas leves (grupo A) no fueron hospitalizados y no forman parte del estudio. Los pacientes con comorbilidad (grupo B1) o pacientes con síntomas de alarma (grupo B2) así como los pacientes graves (grupo C) si fueron hospitalizados y forman parte del estudio. Se consideró como graves los casos de dengue a aquellos que presentaron extravasación severa de plasma conducente a choque (SCD) o acumulación de líquidos con distres respiratorio, hemorragia severa o alteración grave de órganos (incremento de las GPT o GOT ≥ 1000 UI/ml, miocarditis o disminución de la conciencia sugerente de encefalitis).

Análisis estadístico. Los resultados se expresaron como promedios $\pm$ desviación estándar. Se utilizó la T de Student para el contraste de valores ordinales y la χ^2 para el contraste de proporciones. Se calculó la razón de momios con un índice de confianza (IC) del 95%. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

En el periodo de estudio fueron incluidos 882 pacientes con diagnóstico de dengue. La edad media de los casos fue $9,7 \pm 4,6$ años, e igual distribución de sexo: 437 (49,5%) del sexo femenino y 445 (50,5%) del sexo masculino.

La mayoría de los pacientes fueron mayores de 10 años (58%), seguido por los de 5-9 años (tabla 1). Las diferentes epidemias en el país fueron causadas por diferentes serotipos. Así, la epidemia del 2007 por el serotipo 3, la del 2012-2013 por el serotipo 2, la del 2016 por el serotipo 1 y la del 2018-2019 por los serotipos 1 y 2 (tabla 1).

Síntomas como fiebre (98%), cefalea (52%), exantema (33,4%), mialgias (40%), artralgias (30,2%), vómitos (56,5%), y dolor abdominal (56,7%) fueron frecuentes en pacientes hospitalizados por dengue (tabla 2). En cuanto a los signos, datos de extravasación (31,6%) y choque (43,5%) fueron frecuentes. Fenómenos como hipotensión o llenado capilar fueron observados en algunos pacientes (tabla 2).

En cuanto al laboratorio, la mayoría tuvo un recuento sanguíneo de leucocitos y plaquetas inferiores del normal, con función renal conservada y alteración en algunos pacientes de la función

hepática (tabla 3). Complicaciones como la hepatitis (6,9%), la miocarditis (1%) y la encefalitis (0,8%) fueron predominantes en pocos pacientes. Sesenta y dos pacientes (7%) fueron admitidos en unidad de cuidados intensivos (UCI) y fallecieron 5 pacientes (0,6%).

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes hospitalizados con dengue

Datos	N=882
Edad media en años	9,7 ± 4,6
Grupos de edad:	
<1 año	68 (8%)
1 – 4 años	81 (9%)
5 – 9 años	220 (25%)
10 – 15 años	513 (58%)
Sexo Masculino	445 (50,5%)
Procedencia	
Asunción	552 (63%)
Central	267 (30%)
Otros Departamentos	63 (7%)
Año y serotipo	
2007 (serotipo 3)	52 (6%)
2012/2013 (serotipo 2)	470 (53%)
2016/2018 (serotipo 1)	262 (30%)
2019/2020 (serotipos 2 y 4)	8 (11%)

Tabla 2. Síntomas y signos de pacientes con dengue

Síntomas	N= 882 (%)
Fiebre	792 (98%)
Exantema	295 (33,4%)
Mialgias	352 (40%)
Artralgias	267 (30,2%)
Cefaleas	458 (52%)
Epistaxis	120 (13,6%)
Gingivorragias	48 (5,4%)
Metrorragia	46 (5,2%)
Hematemesis	21 (2,4%)
Sangrado	220 (25%)
Irritabilidad	16 (1,8%)
Vómitos	498 (56,5%)
Dolor Abdominal	500 (56,7%)

Signos	
Llenado capilar >2 segundos	102 (11,5%)
Hipotensión	54 (6,1%)
Choque	394 (43,5%)
Extravasación	279 (31,6%)
Hepatitis	61 (6,9%)
Hepatitis Severa	10 (1,1%)
Miocarditis	9 (1%)
Encefalitis	7 (0,8%)
UCI	62 (7%)
ARM	3 (0,3%)
Óbitos	5 (0,6%)

Tabla 3. Variables laboratoriales en pacientes con dengue

Laboratorio	N=882	Límites
Recuento de leucocitos/mm ³ ± DE	5.329 ± 3.665	1.720 – 35.000
Recuento de plaquetas/mm ³ ± DE	96.990 ± 88.806	3.000 – 977.000
Hemoglobina mg/dl	13,7 ± 3,1	4,8 – 16,8
Hematocrito (%)	40,2 ± 6,3	12,8 – 46,7
Urea mg/dl	23,5 ± 21,4	5 – 148
Creatinina mg/dl	0,6 ± 0,5	0,1 – 9,41
GOT UI/ml	147 ± 444	10 – 9.090
GPT UI/ml	91 ± 313	4 – 7.384

En este contexto, de acuerdo a las guías de clasificación de la OMS 2009, 95 pacientes (10,7%) pertenecieron a la Clasificación B 1 (pacientes sin signos de alarma con comorbilidad), 589 (66,7%) a la clasificación B2 (pacientes con síntomas de alarma) y 198 (22,4%) fueron pacientes graves.

Quinientos cincuenta pacientes (62,4%) presentaron plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Al comparar la presencia de trombocitopenia $\leq 100.000/\text{mm}^3$ con los síntomas, se pudo constatar que la presencia de exantema y artralgias, así como síntomas de alarma gastrointestinal (vómitos y dolor abdominal) fueron más frecuentes en los pacientes con trombocitopenia y hubo una tendencia que las algias (cefalea y mialgias) tuvieran similar comportamiento (tabla 4). La presencia de hemorragias fue más frecuente en pacientes con trombocitopenia, aunque las manifestaciones menores de hemorragia como la epistaxis (15% vs 16%) fueron similares en pacientes con trombocitopenia y con trombocitos $> 100.000/\text{mm}^3$.

Al determinar el estadio clínico de los pacientes de acuerdo al grado de trombocitopenia, se pudo observar que las formas no complicadas se asociaron preferentemente a un recuento de plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$ (72% vs 28%), en tanto que las formas con signos de alarma y las formas graves se asociaron a recuento de plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ($p < 0,0001$).

La presencia de choque ($p < 0,001$; OR 2,39; 95%IC 1,79-3,18) y extravasación ($p < 0,0001$; OR 27,7; 95%IC 14,86-51,75) fueron más frecuentes en pacientes con trombocitopenia $\leq 100.000/\text{mm}^3$, así como

la hepatitis ($p < 0,001$; OR 7,41, 95%IC 2,93-18,70) la cual se observó en el 10% de los pacientes. Sesenta y dos pacientes requirieron admisión en UCI, de los cuales 61 (98,3%) ($p < 0,0001$; OR 41,29; 95%IC 5,69-299,33) tuvieron un recuento de plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$, en tanto que aquellos no hospitalizados en UCI todos excepto uno exhibieron un recuento de plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$ (Tabla 4).

Tabla 4. Síntomas y signos de dengue en pacientes con trombocitopenia $\leq 100000/\text{mm}^3$

Síntomas	≤ 100.000 N=550	> 100.000 N=332	p	OR	IC 95%
Fiebre	542 (99%)	250 (98%)	0,5	1,45	0,52 - 4,06
Exantema	208 (38%)	87 (34%)	$< 0,001$	1,71	1,26 - 2,31
Mialgias	233 (42%)	119 (47%)	0,06	1,31	0,99 - 1,74
Artralgias	197 (36%)	70 (28%)	$< 0,001$	2,08	1,52 - 2,86
Cefaleas	299 (54%)	159 (62%)	0,07	1,29	0,98 - 1,70
Epistaxis	80 (15%)	40 (16%)	0,31	1,24	0,82 - 1,86
Gingivorragias	36 (7%)	12 (5%)	0,06	1,86	0,95 - 3,64
Metrorragia	35 (6%)	11 (4%)	0,05	1,98	0,99 - 3,96
Hematemesis	17 (3%)	4 (2%)	0,10	2,61	0,87 - 7,84
Sangrado	155 (28%)	65 (26%)	$< 0,01$	1,61	1,16 - 2,23
Irritabilidad	12 (2%)	4 (2%)	0,31	1,82	0,58 - 5,71
Vómitos	354 (64%)	144 (57%)	$< 0,001$	2,35	1,78 - 3,11
Dolor Abdominal	351 (64%)	149 (58%)	$< 0,001$	2,16	1,64 - 2,85
Signos					
Llenado capilar $< 2\text{seg}$	65 (12%)	37 (15%)	0,82	1,06	0,69 - 1,64
Hipotensión	36 (7%)	18 (7%)	0,56	1,22	0,68 - 2,18
Choque	289 (53%)	105 (41%)	$< 0,001$	2,39	1,79 - 3,18
Extravasación	268 (49%)	11 (4%)	$< 0,0001$	27,7	14,86 - 51,7
Hepatitis	56 (10%)	5 (2%)	$< 0,0001$	7,41	2,93 - 18,70
Hepatitis Severa	9 (2%)	1 (0,4%)	0,09	5,50	0,69 - 43,66
Miocarditis	8 (2%)	1 (0,4%)	0,16	4,88	0,60 - 39,23
Encefalitis	5 (1%)	2 (1%)	0,71	1,51	0,29 - 7,84
UCI	61 (11%)	1 (0,4%)	$< 0,0001$	41,3	5,69 - 299,33
ARM	3 (1%)	0 (0%)	0,29		Infinito
Óbito	4 (1%)	1 (0,4%)	0,65	2,42	0,26 - 21,78

Discusión

La identificación temprana de pacientes hospitalizados con mayor riesgo de desarrollar una forma grave de la infección por dengue representa un desafío para el personal de salud. De ahí que una

de las principales preocupaciones de los médicos es identificar a factores que se asocian a la gravedad de la infección por dengue.

El presente estudio muestra la frecuencia del dengue en nuestra institución. No se observó diferencias en la incidencia de dengue entre varones y mujeres, comparado con otros estudios que muestran predominio de la enfermedad en el sexo masculino (11). La mayoría de los pacientes fueron mayores de 10 años (58%), seguido por los de 5-9 años. Esta diferencia etaria de los casos de dengue es lo habitual en América (12).

El diagnóstico de dengue fue principalmente clínico con evidencia corroborativa de orden hematológico, serológico y parámetros de NS1 o RT-PCR. La fiebre, la cefalea, la mialgia, artralgia, los vómitos y dolor abdominal fueron frecuentes síntomas, lo cual se observa en otros reportes (13, 14). Choque y extravasación fueron signos cardinales de dengue grave. Choque se observó en el 47% de los pacientes, cifra similar a los estudios de Bhave et al (15) y Pothapregada et al (16).

La trombocitopenia fue un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados. La presencia de hemorragias fue más frecuente en pacientes con trombocitopenia. Este hecho fue reportado igualmente por Pothapregada S et al (17). Igualmente más pacientes con trombocitopenia severa tuvieron hepatitis, lo cual se ha observado por Mourao MMP et al (18). Por otra parte, el choque y extravasación se observaron más frecuentemente en pacientes con plaquetas $\leq 100000/\text{mm}^3$. Esto fue observado, pero no enfatizado, por Thanachartwet V et al (19) quienes reportan en pacientes graves plaquetas descendidas en mayor medida que en los pacientes con dengue no severo.

Un aspecto llamativo del presente estudio fue la necesidad de hospitalización en UCI la cual se correlacionó estrechamente con la presencia de trombocitopenia severa ($\leq 100.000/\text{mm}^3$). Aunque solo el 11% de los pacientes con trombocitopenia $\leq 100.000/\text{mm}^3$ requirieron hospitalización en UCI, de los que no requirieron la cifra de plaquetas fue menor a $100.000/\text{mm}^3$ en solo 1 paciente. La correlación entre hospitalización en UCI vs no hospitalización ha sido revisado por varios reportes. Así, Amancio FF et al (20) reportan que en su serie el 22.7% de los casos de admisión en UCI se debieron a trombocitopenia severa. Igualmente, la trombocitopenia fue un importante cofactor de casos graves en la serie de Md-Sani SS et al (21), en la de Yacoub S (22), en la de Lam PK et al (23).

Nuestro estudio tiene limitaciones. El estudio ha sido de carácter retrospectivo. Deben confirmarse los resultados en forma prospectiva. Por otra parte, los casos fueron de una institución que representa un centro de derivación de casos graves. Por tanto los casos observados pueden ser no representativos de lo que sucede en la comunidad. Además, la atención de los casos reúne los criterios de atención de un centro de complejidad. Esto puede ser causa de diferencia con la atención de casos en otros niveles de atención.

Conclusión

El presente estudio demuestra la importancia del recuento de plaquetas en pacientes con dengue. Debe determinarse al ingreso y durante el seguimiento de casos de dengue. Los resultados deben confirmarse con una serie de pacientes incluidos en forma prospectiva.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
2. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 2002; 10:100-3.
3. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, et al. The global burden of dengue: an análisis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:712-723.
4. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martínez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16055.
5. Cafferata ML, Bardach A, Rey-Ares L, Alcaraz A, Cormick G, Gibbons L, et al. Dengue epidemiology and burden of disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Value in Health Regional Issues*. 2013; 2:347-56.
6. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324:1563-6.
7. Amancio FF, Heringer TP, de Oliveira Cda C, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS One* 2015; 10:e0129046.
8. Juneja D, Nasa P, Singh O, et al. Clinical profile, intensive care unit course, and outcome of patients admitted in intensive care unit with dengue. *J Crit Care* 2011; 26:449-52.
9. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30:545-51.
10. Lam PK, Tam DTH, Diet TV, Tam CT, Tien NTH, Kieu NTT, et al. Clinical characteristics of dengue shock syndrome in Vietnamese children; a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:1577-1586.
11. Sahana KS, Ramabhatta S. Clinical profile of dengue among children according to revised WHO classification- analysis of a 2012 outbreak from southern India. *Indian J Pediatr*. 2015; 82:109-13.
12. Weneck GL, Macias AE, Mascarena C, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2018; 113: e180082.
13. Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, Patwari AK, Dutta AK. An epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr*. 1998; 35:727-32.
14. Kabilan L, Balasubramanian S, Keshava SM, et al. Dengue disease spectrum among infants in the 2001 dengue epidemic in Chennai, Tamil Nadu, India. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3919-21.
15. Bhavé S, Rajput CS, Bhavé S. Clinical profile and outcome of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in paediatric age group with special reference to WHO guidelines (2012) on fluid management of dengue fever. *Int J Adv Res* 2015; 3:196-201.
16. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Clinically profiling pediatric patients with dengue. *J Glob Infect Dis* 2016; 8:115-20.
17. Sriram Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Role of platelet transfusion in children with bleeding in dengue fever. *J Vector Borne Dis* 2015; 52:304-308.
18. Mourao MPG, Lacerda MVG, Macedo VO, Santos JB. Thrombocytopenia in patients with dengue virus infection in the Brazilian Amazon. *Platelets* 2007; 18:605-612.

19. Thanachartwet V, Oer-areemitr N, Chamnanchanunt S et al. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:420.
20. Amâncio FF, Heringer TP, de Oliveira CdCHB, Fassy LB, de Carvalho FB, Oliveira DP, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *PLoS ONE* 2015; 10(6):e0129046.
21. Md-Sani SS, Md-Noor J, Han W-H, Gan S-P, Rani N-P, Tan H-L, et al. Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18:232.
22. Sophie Yacoub S, Trung TH, Lam PK, Thien VHN, Hai DHT, Phan TQ, et al. Cardio-haemodynamic assessment and venous lactate in severe dengue: Relationship with recurrent shock and respiratory distress. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005740.
23. Lam PK, Tam DTH, Diet TV, Tam CT, Tien NTH, Kieu NTT, et al. Clinical characteristics of dengue shock syndrome in vietnamese children: A 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1577-86.