

Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque

Dengue hemorrhagic fever mortality in children: beyond shock

Doris Martha Salgado, M.D., César A. Panqueba, M.D., Martha Rocío Vega, M.D., Marisol Garzón, M.D., Dolly Castro, M.Sc.¹

AUTOR RESPONSABLE

Jairo Antonio Rodríguez, M.D., Ph.D.,

Resumen

En el dengue hemorrágico las manifestaciones inusuales como hepatitis, encefalitis y miocarditis están asociadas a las formas graves y muerte.

Objetivo. Describir las causas de mortalidad por dengue hemorrágico en niños menores de 13 años en el Hospital Universitario de Neiva.

Diseño. Estudio descriptivo, con recolección retrospectiva de la información.

Lugar. Neiva, Huila

Población: niños menores de 13 años

Mediciones. Se registraron todos los pacientes fallecidos con diagnóstico de dengue hemorrágico entre los años 2000 y 2006, para un análisis de variables, clínicas y de laboratorio, por grupos de edad, mediante pruebas no paramétricas.

Resultados. De 1.448 niños con dengue hemorrágico, 338 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátrica y hubo 15 casos fatales (letalidad 1,03%); el 40% ingresó en estadio III y 60% en estadio IV. Los síntomas gastrointestinales y signos de fuga vascular estuvieron presentes en el 100% de los casos.

Hubo una mayor tendencia a la hipotensión, menor número de plaquetas y mayor elevación de transaminasas, en el grupo de niños de 1 a 5 años; no hubo diferencias significativas en las variables analizadas entre los grupos.

Nueve pacientes fallecieron de miocarditis aguda (60%) con alteraciones del ritmo, de los cuales, dos presentaron elevación de transaminasas; tres niños por hepatitis aguda (20%) y tres con coagulación intravascular diseminada (20%).

Conclusión. La mortalidad por dengue hemorrágico no sólo tiene como causa el choque hipovolémico y, en la actualidad, debe considerarse el compromiso de órganos como el hígado y el miocardio, que contribuye a la evolución fatal.

Palabras clave. Dengue hemorrágico, síndrome de choque dengue, hepatitis viral humana, miocarditis.

Correspondencia: jrodriguez@usco.edu.co, Carrera 14 calle 9, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila. Teléfono: (315) 879 3711; fax: 8718958

Fecha de recepción: 25/10/2007; **Fecha de aceptación:** 25/02/2008

¹ Grupo de Parasitología y Medicina Tropical, Universidad Surcolombiana, Neiva

Abstract

Unusual clinical manifestations such as hepatitis, encephalitis, myocarditis and even death might be associated to the severe forms of dengue hemorrhagic fever.

Aim: To describe mortality cases in children younger than 13 years of age at the Hospital Universitario in Neiva, Colombia.

Design: Descriptive study with retrospective collection of data.

Place: Neiva, Huila, Colombia.

Population: Children younger than 13 years of age.

Measurements: All death patients with diagnosis of dengue hemorrhagic fever from 2000 to 2006 were registered; clinical variables and laboratory data were analyzed by age groups by using non parametric tests.

Results: Out of 1,448 patients with dengue hemorrhagic fever, 338 were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit with 15 deaths (lethality 1.03%); 40% of admissions were in state III whereas 60% in state IV. Gastrointestinal symptoms and vascular leakage signs were present in 100% of cases. There was a higher tendency to hypotension, fewer platelet counts and higher serum transaminases in children between 1 to 5 years; there were no statistical differences between variables in none of the groups. Nine patients died as a consequence of acute myocarditis (60%) with heart rhythm alterations, from which two had elevated serum transaminases; three died because of acute hepatitis (20%) and three died with disseminated vascular coagulation (20%).

Conclusion: Mortality associated to dengue hemorrhagic fever is not only due to hypovolemic shock and currently, other organs such as liver and myocardium might be target of the disease.

Key words: dengue haemorrhagic fever, myocarditis, hepatitis

El dengue es una enfermedad febril aguda causada por un virus ARN de polaridad positiva perteneciente al género *Flavivirus*, con cuatro serotipos bien definidos (DEN1, DEN2, DEN3, DEN 4) y algunos de ellos con subtipos ya reconocidos, caso específico del DEN 1,2,3 (1-3). El virus del dengue es transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* y se constituye en la mayor enfermedad viral transmitida por vectores en países del área tropical, con una rápida diseminación en las Américas durante los últimos años (4). Según datos de la

Organización Mundial de la Salud (OMS) en las Américas, en el año 2002, se reportaron 609.000 casos de dengue, de los cuales, 17.000 fueron hemorrágicos, el doble de lo estimado para la región en el año 1995, y con una mortalidad de 225 casos (1,32%) (4).

En Colombia, las tasas de incidencia se han incrementado en los últimos años, con datos para 2003 que oscilan entre 113,4 y 286,7 casos por 100.000 habitantes (3). El sistema de vigilancia de las enfermedades transmisibles reportó para julio de 2006 un total de 19.704 casos de dengue clásico y 3.657 de dengue hemorrágico. El departamento del Huila ocupa el tercer lugar entre los departamentos endémicos, con un total de 560 casos acumulados para dengue clásico y 329 para dengue hemorrágico (5).

El comportamiento de la enfermedad en el Huila, a partir de 1991, ha sido de endemia-epidemia con un número creciente de casos. El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, centro de referencia en la región surcolombiana, reportó en el año 2000 de 6 a 12 casos por mes de dengue hemorrágico, que ascendió a 30 casos por mes para el 2004 y de 40 a 50 casos en el último trimestre de 2006. Por lo anterior, un estudio de estos pacientes en la institución refleja el comportamiento epidemiológico y clínico de esta patología en la región sur de Colombia (6).

La presentación clínica de la enfermedad va desde un cuadro febril indeterminado, pasando por el dengue clásico a dengue hemorrágico, hasta el síndrome de choque por dengue (4). Sin embargo, en los últimos años se han observado, tanto en las regiones del sudeste asiático como en las Américas, cuadros atípicos de dengue con compromiso de órganos específicos como el sistema nervioso central, el hígado y el miocardio, asociados a mortalidad, lo que plantea la necesidad de considerar el dengue como una enfermedad aguda grave con manifestaciones multisistémicas (7-10).

En este estudio se describen las causas de mortalidad por dengue hemorrágico en los niños atendidos en la institución en el periodo entre 2000 y 2006, incluyendo aquéllos en quienes las manifestaciones atípicas, como hepatitis y miocarditis, contribuyeron al desenlace fatal de los pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo con recolección retrospectiva de casos de mortalidad por dengue hemorrágico en menores de 13 años atendidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, hospital de tercer nivel y referencia para la región sur de Colombia, que incluye el sur del Tolima, Huila,

Putumayo y Caquetá, durante el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2006.

Es de destacar que por ser el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo centro de referencia para casos de dengue hemorrágico complicado en la región, solamente se tienen pacientes con dengue hemorrágico estadio II y síndrome de choque por dengue.

Los criterios de inclusión fueron los establecidos por la OMS para dengue hemorrágico: fiebre alta entre 2 y 7 días, manifestaciones hemorrágicas (mínimo prueba de torniquete positiva), conteo de plaquetas menor de 100.000 por mm³, manifestaciones de fuga vascular (hemoconcentración mayor de 20%, ascitis o derrame pleural) e IgM sérica positiva para virus del dengue. La clasificación se hizo en los estadios I a IV, de acuerdo con lo establecido por la OMS. Los pacientes en estadios III y IV se hospitalizaron en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde se tomaron los laboratorios al momento de su ingreso.

La información se registró en un formato que incluyó datos epidemiológicos, como edad, sexo, días de fiebre y síntomas, parámetros hemodinámicos, como presión sistólica, frecuencia cardíaca, signos de fuga (índice de derrame pleural) y tamaño hepático, y hallazgos de laboratorio, como hemoleucograma, tiempos de coagulación (TP, TTP), transaminasas (ALT/AST) y creatinfosfocinasa (CPK MB). Se hizo serología para virus del dengue con la técnica de ELISA (PanBio). Los sueros se enviaron para su confirmación serológica y genotipificación por reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) a la Secretaría de Salud Departamental del Huila que, a su vez, las enviaron al Instituto Nacional de Salud de Bogotá.

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron clasificados según la edad en tres grupos: menores de 1 año, entre 1 y 5 años y mayores de 5 años. Se hizo un análisis no paramétrico de las variables aplicando la prueba de Mann-Whitney en el programa GraphPad Prism versión 4.0 (GraphPad Software Inc., www.graphprism.com), estableciendo un valor de *p* significativo menor de 0,05.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

Resultados

Se atendieron 1.448 pacientes con diagnóstico de dengue hemorrágico en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante los años 2000 a 2006 con IgM positiva para virus del dengue, de los cuales,

338 (23,3%) requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Se presentaron 15 decesos: dos en el año 2001, dos en el año 2002, tres en el año 2003, cuatro en el año 2004 y cuatro en el año 2006, con una tasa de letalidad promedio de 1,03%; en los años 2000 y 2005 no se registraron fallecimientos.

En la tabla se presentan las características de los casos de mortalidad. De acuerdo con la edad, 4 pacientes eran menores de 1 año (26,6%), 4 estaban entre 1 y 5 años (26,6%) y 7 eran mayores de 5 años (46,6%). El promedio de edad en los menores de un año fue de 5,5 meses, con un rango de 1 a 7 meses; en el segundo grupo fue de 2 años y 9 meses, con un rango de 2 a 3 años; y en el tercer grupo el promedio fue de 6 años y 10 meses, con un rango de 5 a 11 años. No hubo diferencias respecto al sexo. El promedio de días de fiebre al ingreso fue 3,6 días en todos los casos.

En el examen físico, se encontró hepatomegalia y derrame pleural en el 100% de los casos. El 50% de los pacientes ingresaron en estadio III en los dos primeros grupos, mientras que el otro 50% fue clasificado en estadio IV. En el tercer grupo, el 71% de los niños se clasificaron en estadio IV y el resto en estadio III. El 50% de los niños del primer grupo presentaron síntomas gastrointestinales, 75% del segundo grupo y el 100% en el grupo de niños de más edad.

No hubo trombocitopenia grave (menos de 10.000 plaquetas) en ningún caso; los tiempos de coagulación estaban prolongados, principalmente TPT, que era entre 2 y 3 veces el valor de referencia. La determinación de transaminasas séricas se obtuvo en 10 pacientes; se encontraron muy incrementadas en 4 niños, con cifras promedio de 1.016 U/L de AST y 592 U/L de ALT, con una relación de 1,7:1 (AST/ALT). La CPK-MB medida en 3 pacientes mostró también elevación de los niveles séricos (promedio de 515 U/L) (tabla 1).

Al hacer el análisis de mortalidad por grupos de edad, se encontró una mayor gravedad en el grupo de 1 a 5 años, quienes presentaban una tendencia a choque profundo, menor conteo de plaquetas y mayores valores de transaminasas, en comparación con los grupos de lactantes (menores de 1 año) y mayores de 5 años, sin que se encontraran diferencias significativas.

La mayor causa de mortalidad estuvo asociada a miocarditis aguda en nueve casos (60%) (pobre respuesta a la reanimación con líquidos intravenosos, con choque persistente, fenómenos arrítmicos y aumento de las enzimas cardíacas); además, dos de ellos presentaron hallazgos de hepatitis aguda; por grupos de edad, cuatro casos se presentaron en mayores de 5 años, 3 en el grupo de 1 a 5 años y 2 en menores de 1 año. Los

TABLA 1.

Características de casos de mortalidad por dengue hemorrágico – síndrome de choque por dengue, de 2000 a 2006, Hospital Universitario de Neiva.

	<1 AÑO (N=4)	1-5 AÑOS (N=4)	>5 AÑOS (N=7)
Presión arterial sistólica			
• <P5	2	2	5
• <P5	2	2	2
Frecuencia cardíaca			
• Taquicardia	4	2	6
• Normal	0	1	0
• Bradicardia	0	1	1
Hepatomegalia (cm)			
promedio (rango)	5 (3-6)	3 (0-6)	5 (4-6)
Compromiso SNC a			
• Normal	2	0	4
• Anormal	2	4	3
Índice de derrame pleural (%)			
Promedio (rango)	28 (10-40)	32 (0-50)	33 (20-50)
Leucocitos			
• promedio	10.950	14.050	12.683
• rango	4.090-25.110	9.200-18.710	7.500-21.000
Plaquetas			
• Promedio	49.125	98.600	63.233
• Mediana	50.250	28.200	50.200
• Rango	11.000-85.000	21.000-317.000	28.000-140.000
TPTb (s)			
Promedio (rango)	93 (58-120)	89 (32-120)	91 (29-134)
Tpc (s)			
Promedio (rango)	22 (13-59)	85 (16-120)	24 (12-60)
ASTd (U/L)			
Promedio (rango)	1.014 (64-2451)	3.627 (1.078-6.177)	314 (18-1.120)
ALTe (U/L)			
promedio (rango)	298 (18-597)	724 (429-1.020)	207 (22-570)
Estancia (horas)			
Promedio (rango)	40 (16-72)	6 (5-7)	33 (8-72)
Causas de muerte			
• Miocarditis	0	2	4
• Hepatitis	1	1	1
• Hepatitis y miocarditis	2	1	0
• CIDf	1	0	2

sistema sistema nervioso central, b tiempo parcial de tromboplastina, c tiempo de protrombina, d aspartato-aminotransferasa, e alanino-aminotransferasa, f coagulación intravascular; P5: percentil 5 para la edad

pacientes presentaban trastornos en la conducción eléctrica caracterizados por taquicardia sinusal (más de 180 por minuto) (dos casos), taquicardia supraventricular (2 casos), taquicardia ventricular (1 caso) y bradicardia (2 casos). Los pacientes presentaron hipotensión sostenida a pesar de la reanimación con líquidos endovenosos y necesitaron soporte inotrópico. La CPK-MB medida en 3 pacientes estuvo elevada 10 veces su valor normal, con niveles máximos de CPK total de 3.500 con CPK-MB de 685. Los valores de troponina I medidos en dos pacientes mostraron niveles normales (menos de 0,01U/L). Dos pacientes presentaron, además, elevación de las transaminasas indicativa de hepatitis aguda. La estancia promedio de estos pacientes fue menor de 24 horas.

La segunda causa de muerte fue la hepatitis aguda en tres casos (20%), caracterizados por acidosis, hipoglucemia, prolongación del tiempo de protrombina y aumento importante de las transaminasas, que alcanzaron niveles séricos de AST de 6.177 U/L y de ALT de 1.020 U/L. No hubo diferencias respecto a la edad y el promedio de estancia fue de 15 horas. Como se describió anteriormente, dos pacientes presentaron elevación de las enzimas cardíacas y de transaminasas, lo que sugiere un compromiso multiorgánico de la enfermedad. Estos dos casos fueron causados por DEN3 (confirmado por técnica de RT-PCR de acuerdo con lo reportado por el Instituto Nacional de Salud).

La tercera causa fue la coagulación intravascular diseminada en tres casos (20%) con sangrados masivos del tubo digestivo. Los pacientes consultaron por sangrados, con prolongación de los tiempos de coagulación, pero sin mostrar trombocitopenia menor de 10.000 plaquetas (tabla 1)

La IgM para virus del dengue fue positiva en todos los casos. La PCR para virus del dengue sólo se determinó en los dos casos descritos. No se practicó necropsia a ningún paciente, por lo cual no se pudo establecer la relación anatomopatológica.

Discusión

Existe una clara presentación endémica creciente de dengue en el departamento del Huila, que está acorde con lo descrito para las Américas en los últimos años (4). En Santander, se observó un incremento de la gravedad del dengue asociado a infecciones por virus del dengue DEN2 y DEN3, más formas secundarias con DEN2 (11). En ese estudio se describe la aparición del DEN3 en el 2001, lo que sugiere desplazamiento del virus del dengue hacia el Huila que ocasionó la epidemia observada en el 2004. El mayor porcentaje de mortalidad se observó en el grupo de niños mayores de 5 años, grupo de mayor presentación de dengue hemorrágico, siguiendo el comportamiento observado en otras regiones con endemia

mayor de 15 años (12); sin embargo, la mayor gravedad estuvo en los niños menores de 5 años.

Recientemente, los estudios de mortalidad por dengue hemorrágico en diferentes regiones endémicas describen las manifestaciones atípicas asociadas a mayor gravedad y muerte, con compromiso de sistema nervioso central, hígado y miocardio, lo que muestra una tendencia al compromiso multisistémico de la enfermedad (12-15)

La miocarditis, complicación descrita como inusual, fue la principal causa de muerte en esta serie, en la que nueve de los pacientes presentaron pobre respuesta a la reanimación con líquidos intravenosos, choque persistente, arritmias y elevación de CPK-MB y troponina I, en contraste con las descripciones previas sobre miocarditis por dengue (16,17) que describen esta complicación como tardía y de curso benigno con tendencia a bradiarritmias y recuperación total de la función cardíaca. Esta serie muestra al virus del dengue como un agente potencial de miocarditis fulminante, como ya fue demostrado por hallazgos de autopsia.

Publicaciones recientes en la India describen la disfunción miocárdica como hallazgo de manifestación atípica en niños con formas graves y mortales de dengue hemorrágico (13). Además, los estudios moleculares demuestran replicación viral en las células de músculo estriado (Irene Bosch, comunicación personal, 2006), lo que sugiere la posibilidad de la lesión directa del miocito por el virus del dengue. La miocarditis por dengue debe sospecharse en todo paciente que muestre persistencia de bajo gasto cardíaco, a pesar de la reanimación con líquidos, quienes se podrían beneficiar del uso temprano de soporte inotrópico y, probablemente, inmunomodulación.

La segunda causa de mortalidad encontrada se relacionó con disfunción hepática. Cuatro de los pacientes fallecieron por hepatitis fulminante con un promedio de transaminasas 25 veces el valor normal, tanto para AST y ALT, similar a lo descrito en epidemias de Brasil, Vietnam y otros países del sudeste asiático (9,18). La alteración del metabolismo hepático se refleja en un incremento de las enzimas hepáticas, como fue demostrado por Souza, quien gradúa el compromiso hepático en cuatro niveles de acuerdo con los valores de las transaminasas y define como serio un incremento de más de 5 veces su valor normal (19).

A partir de los años 60, se observó en Tailandia hepatitis aguda por virus del dengue, capaz de producir mortalidad. Posteriormente, varios estudios histopatológicos mostraron grados diferentes de hepatitis, desde focos aislados de necrosis hasta cuadros masivos, con agrupamiento celular y cuerpos de Councilman, lo cual sugiere cambios apoptóticos, degenera-

ción grasa, necrosis hialina de células de Kupffer, inflamación portal e, incluso, presencia de calcificaciones (20-22).

En Brasil, un estudio de 9 casos de mortalidad por hepatitis fulminante con choque, demostró la presencia del virus en los hepatocitos y en las células de Kupffer en más del 90% de los casos, con escasa reacción inflamatoria, necrosis hepática masiva, hepatitis aguda paucicelular y baja producción de TNF α e IL-2 (23).

Un estudio en Tailandia también describe al virus del dengue como la principal causa de la hepatitis fulminante (33%) en niños entre 1 y 15 años, a pesar de ser una región donde la incidencia de virus de la hepatitis A y B es alta (24). En un estudio en Santander, Colombia, se analizaron 913 pacientes pediátricos con dengue hemorrágico, en un periodo de 12 años comprendidos entre 1992 y 2004; de éstos, 168 presentaron manifestaciones inusuales, con una mortalidad de 10 pacientes (6%), tres de ellos con hepatitis con cambios de infiltración grasa y dos de ellos con miocarditis (7). El virus del dengue, se convierte así en una causa frecuente de hepatitis aguda fulminante en áreas endémicas para fiebre dengue como Colombia.

Los fenómenos hemorrágicos en esta serie se presentaron en tres pacientes en quienes hubo alteración en los tiempos de coagulación, principalmente prolongación del TPT, sin estar asociados a trombocitopenia menor de 10.000 por mm³. Sin embargo, 6 niños (40%) tuvieron conteo de plaquetas menor de 50.000 por mm³.

Las manifestaciones hemorrágicas vistas en el dengue son el resultado de la alteración de los sistemas de coagulación y fibrinólisis. El sistema fibrinolítico está regulado por el equilibrio entre el tPA y su inhibidor PAI-1. En pacientes con dengue hemorrágico se ha observado un aumento en los niveles de tPA, con relación elevada, casi tres veces de tPA /PAI-1, en comparación con el dengue clásico, siendo éste un factor pronóstico de gravedad. Un aumento del tPA favorece la fibrinólisis, que conduce a la prolongación del TPT

activado, como se observó en los pacientes de esta serie. El conteo de plaquetas no estuvo seriamente comprometido en los pacientes con fenómenos de sangrado, lo que sugiere una alteración cualitativa de las plaquetas descrita como trombocitopatía (25-27).

Los criterios de gravedad del dengue hemorrágico fueron establecidos en el año de 1986 por la OMS, con base en las experiencias de epidemias en el sudeste asiático. En esa oportunidad, se establecieron como criterios de referencia la fuga vascular y la falla circulatoria, que clasificaban a la enfermedad en forma complicada en grados III y IV; el choque fue la causa de muerte por esta patología (8). Es de resaltar que el 40% de los pacientes del presente estudio ingresaron en estadio III, con una evolución fatal por el compromiso de otros órganos, como lo muestran otras series de mortalidad en Brasil, India, Venezuela y Nicaragua, cuyas causas de mortalidad estuvieron relacionadas con manifestaciones atípicas de la infección viral (miocarditis, hepatitis, encefalitis, entre otras) (12-15).

Este comportamiento se explica probablemente por la explosiva diseminación de serotipos y subtipos circulantes de mayor virulencia en las Américas, de manera similar a las epidemias vistas en el sudeste asiático desde hace varias décadas (14,15).

Las complicaciones se presentan de manera temprana en la evolución de la enfermedad con cursos rápidos y fulminantes, lo que indica compromiso de otros órganos (miocardio e hígado) que contribuye a la evolución fatal. Esto plantea la necesidad de una reevaluación de los criterios de gravedad a la luz del comportamiento actual multisistémico y grave de la enfermedad.

Agradecimientos

A Irene Bosch de la *University of Massachusetts* por la información suministrada para el presente artículo.

Bibliografía

1. Imrie A, Zhao A, Bennett SN, Kitsutani P, Laille M, Effler P. Molecular epidemiology of dengue in the Pacific: Introduction of two distinct strains of dengue virus type 1 into Hawaii. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100:327-36.
2. Paban KD, Man MP, Parag S, Ajay A, Singh CP, Tewari KN, et al. Reemergence of dengue virus type-3 (subtype-III) in India: Implications for increased incidence of DHF & DSS. *Viol J*. 2006;3:55.
3. Ocasionez RE, Cortés FM, Villar LA, Gómez SY. Temporal distribution of dengue virus serotypes in Colombian endemic area and dengue incidence. Re-introduction of dengue-3 associated to mild febrile illness and primary infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101:725-31.
4. World Health Organization. Understanding dengue pathogenesis: implications for vaccine design. *Bull World Health Organ*. 2005;83:308-14.
5. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control. Sistema de Vigilancia en Salud Pública – SIGILA, Boletines del sistema de vigilancia epidemiológica, semana 5, Colombia 2007.
6. Salgado D, Ibarra M, Cifuentes Y, Garzón M, Rodríguez J, Castro D. Caracterización clínica y epidemiológica de dengue hemorrágico en Neiva, Colombia, 2004. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2007;9:53-63.
7. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica* 2006;26:61-70.
8. Han M, Zunt JR. Neurological aspects of infections. *International Travelers Neurologist*. 2005;11:133-58. ORIGINAL ARTICLE
9. Huerre MR, Nguyen TL, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hunt NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch*. 2001;438:107-15.
10. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SK. Dengue viral infection. *Postgrad Med J*. 2004;80:588-601.
11. Ocasionez RE, Gomez SY, Cortés FM. Dengue hemorrhagic fever serotype and infection pattern in a Colombian endemic area. *Rev Salud Pública*. 2007;9:262-74.
12. Hammond S, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:1063-70.
13. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr*. 2006;73:889-95.
14. Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina LM, et al. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest Clin*. 2005;46:169-78.
15. Montenegro D, Lacerda HR, Lira TM, Santos D, Fonseca A, Bezerra M, et al. Clinical and epidemiological aspects of the dengue epidemic in Recife 2002. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:9-13.
16. Kabra SK, Juneja R. Miocardial dysfunction in children with dengue hemorrhagic fever. *Natl Med Journal India*. 1988;11(2):59-61.
17. Wali JP, Biswas A. Cardiac involvement in dengue haemorrhagic fever. *J Card*. 2000;240-47.
18. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol*. 1997;148:273-7.
19. Souza LJ, Alvez JG, Ribeiro RM, Gicovate C, Bastos D, Carneiro R, et al. Amino transferase changes and acute hepatitis with dengue fever: analysis of 1585 cases. *Braz J Infec Dis*. 2004;8:156-63.
20. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health*. 1987;18:392-97.
21. Kurane I, Ennis F. Immunopathogenesis of dengue virus infection. In: Gubler DJ, editor. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. New York: CAB International; 1997. p. 273-9.
22. Fabre A, Couverland A, Degott C, Lagorce-Pages C. Dengue virus induced hepatitis with chronic calcific changes. *Gut*. 2001;49:864-65.
23. Carvalho MF, Nicol A, Cooper L, Yearsley M, Rodriguez A, Nuovo G. Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. *Diagn Mol Pathol*. 2006;15:223-8.
24. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:17-23.
25. Lei H, Yeh T, Liu H, Lin Y, Chen S, Liu Ch. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci*. 2001;8:377-88.
26. Krishnamurti Ch, Kalayanaraj S, Cutting M, Peat R, Rothwell S, Reid T, et al. Mechanisms of haemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65:840-7.
27. Mairuhu A, Setiati T, Koraka P, Hack C, Leyte A, Faradz S, et al. Increase PAI-I plasma levels and risk of death from dengue: no association with the 4G/5G promoter polymorphism. *Thromb J*. 2005;3:17-25.