

# Estudio comparativo de características clínicas, laboratoriales y terapéuticas en Lactantes y Escolares hospitalizados por Fiebre Dengue

## *Clinical, Laboratory, and Therapeutic Characteristics of Infants and Children Hospitalized for Dengue Fever: a Comparative Study*

Manuel Arce, Silvina Lugo, Viviana Pavlicich<sup>(1)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El motivo más frecuente de hospitalización por Fiebre Dengue en niños es diferente según los grupos etareos. Mientras en escolares son los signos de alarma, en los lactantes es la edad como factor de riesgo. **Objetivo:** Comparar características clínicas, laboratoriales y de manejo terapéutico entre lactantes y escolares internados con diagnóstico de Fiebre Dengue. **Metodología:** Estudio de cohorte llevado a cabo en el Departamento de Urgencias del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu en el periodo comprendido de enero a mayo de 2013. Se incluyeron 120 niños hospitalizados con diagnóstico confirmado de Fiebre Dengue, 60 menores de un año y 60 niños mayores de 5 años. Los lactantes fueron internados por edad de riesgo y los escolares por Signos de Alarma. **Resultados:** La evolución a formas graves de la enfermedad fue similar en ambos grupos etarios (34,5% versus 30% p: 0,08). Los niños escolares tuvieron con mayor frecuencia: dolor abdominal (78,3% versus 3,3% p: <0,001), signos precoces de shock (65% versus 30% p: < 0,001) manifestaciones de sangrado (16,7% versus 1,6% p: 0,003) y permanecieron febriles por más tiempo. (3,9 días  $\pm$  0,8 versus 2,6  $\pm$  1 p: <0,001). No hubo diferencias entre ambos grupos al comparar fuga capilar (31,7% versus 25% p: 0,41). En relación a los datos laboratoriales. Los escolares presentaron con más frecuencia hemoconcentración en el día 5° de la enfermedad (19% versus 1,7% p < 0,001), persistieron más tiempo con plaquetopenia (55,6 % versus 25% p: < 0,001) y tuvieron más leucopenia durante toda la hospitalización en comparación a los lactantes. Los niños mayores de 5 años requirieron con más frecuencia hidratación parenteral (98,3% versus 58,3% p: <0,001). Sólo

### ABSTRACT

**Introduction:** The most common motive for hospitalization due to dengue fever in children varies according to the age group. While in school age children, alarm signs are cited, in infants age itself is a risk factor. **Objective:** To compare the clinical, laboratory, and management characteristics of infants and school-age children hospitalized with a diagnosis of dengue fever. **Methodology:** We conducted a cohort study in the emergency department of the *Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu* from January to May 2013 that included 120 hospitalized children with confirmed diagnoses of dengue fever, of whom 60 were under age 1 year and 60 were over age 5 years. The infants were hospitalized due to the age risk factor, and the school-age children due to alarm signs. **Results:** Progression to severe forms of the disease was similar in both age groups (34.5% versus 30% p: 0.08). School-age children showed greater frequency of abdominal pain (78.3% versus 3.3% p: <0.001), early signs of shock (65% versus 30% p: <0.001), and signs of bleeding (16.7% versus 1.6% p: 0.003), and remained febrile for longer periods (3.9 days  $\pm$  0.8 versus 2.6  $\pm$  1 day p: <0.001). No difference was seen between groups in capillary leakage (31.7% versus 25% p: 0.41). The school-age children more frequently showed hemoconcentration on day 5 of disease (19% versus 1.7% p: <0.001), showed longer thrombocytopenia duration (55.6% versus 25% p: <0.001), and greater leukopenia during hospitalization compared to infants. Children over age 5 years more commonly required parenteral hydration (98.3% versus 58.3% p: <0.001). Only younger infants required intensive-care hospitalization (10/60:16.7%). Three infants received

1. Departamento de Urgencias. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Reducto, San Lorenzo. Paraguay.

**Correspondencia:** Dra. Viviana Pavlicich. E-mail: p\_viviana@hotmail.com

Recibido: 04/11/2013; Aceptado: 06/02/2014.

los lactantes menores tuvieron necesidad de ingreso a cuidados intensivos (10/60 16,7%). Tres lactantes recibieron drogas vasoactivas por shock refractario a fluidos, dos necesitaron transfusiones de hemoderivados y uno expansión con coloides (albumina). Ningún niño en edad escolar tuvo necesidad de drogas inotrópicas, expansiones con coloides y/o transfusión de hemoderivados. **Conclusiones:** No se encontró diferencias en la evolución a formas graves de Dengue entre niños menores de un año sin otro factor de riesgo y escolares con signos de alarma en el momento de la hospitalización.

**Palabras clave:** Fiebre Dengue, características clínicas, laboratoriales, lactantes, escolares.

## INTRODUCCIÓN

El Dengue es la infección por arbovirus más extendida en el mundo. Afecta a unos 50-100 millones de personas anualmente en las regiones tropicales y subtropicales<sup>(1)</sup>. Existen 4 serotipos (dengue 1, 2, 3, 4) que tienen diferentes características antigénicas y genéticas. El Dengue frecuentemente produce una enfermedad leve o inaparente, pero también puede producir cuadros severos y muerte<sup>(2-4)</sup>.

En Paraguay el número de casos registrados se ha incrementado en los dos últimos años de 46.028 en el 2011 a 106194 en el 2013<sup>(5)</sup>. El grupo etario más afectado es la población adulta con edades comprendidas entre 20 a 39 años. Sin embargo, respecto a la prevalencia de Dengue Grave, el patrón etario se ha invertido en el 2013, predominando en niños menores de 1 año en relación a los adultos mayores (10.7 % vs 7.3 % de los casos)<sup>(6)</sup>.

El motivo más frecuente de hospitalización en niños es diferente según las edades. Mientras en escolares son los signos de alarma (Grupo B2), los determinantes de la internación en los lactantes es la edad como elementos de riesgo (Grupo B1)<sup>(1)</sup>. Ambas situaciones son factores de riesgo conocido para el desarrollo de Dengue Grave<sup>(7,8)</sup>.

En los niños mayores de un año las formas severas del Dengue ocurren durante las infecciones secundarias a diferencia de lo que ocurre en los menores de un año que se presentan durante las infecciones primarias del Dengue<sup>(9,10)</sup>. En los menores de 5 años la presentación clínica puede ser

vasoactive agents due to shock refractory to fluids, 2 required transfusions of blood byproducts and 1 required colloid expansion (albumin). No school-age child required inotropic drugs, colloid expansion, or transfusion of blood byproducts. **Conclusions:** No difference was found in progression to severe forms of dengue between children under age 1 without other risk factors and older children with alarm signs at hospitalization.

**Keywords:** Dengue fever, clinical characteristics, laboratory results, infants, children, school-age.

inespecífica en comparación a los síntomas más específicos de los niños mayores, dificultando así el diagnóstico temprano y en consecuencia el inicio oportuno del tratamiento<sup>(4)</sup>. Se han descrito manifestaciones clínicas diferentes entre ambos grupos etarios<sup>(11)</sup>. La consulta del lactante febril es un motivo frecuente en los servicios de urgencias. Detectar lactantes con Dengue en épocas de epidemia es un verdadero desafío.

En el presente estudio se investiga si existen diferencias en la presentación de la enfermedad, evolución a formas graves, características clínicas y laboratoriales entre lactantes y escolares que fueron internados por presentar signos de alarma (escolares) y por edad de riesgo (lactantes) siguiendo las pautas actuales de manejo clínico. Como objetivo principal busca comparar las características clínicas, laboratoriales y las necesidades terapéuticas entre lactantes y escolares hospitalizados con diagnóstico de Fiebre Dengue con factores de riesgo durante la epidemia de 2013.

## METODOLOGÍA

**Diseño de estudio:** Estudio de cohorte, llevado a cabo en el Departamento de urgencias del Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu" en el periodo comprendido de enero a mayo de 2013.

**Población:** Fueron incluidos en el estudio 120 pacientes hospitalizados con manifestaciones clínicas compatibles con Fiebre Dengue según los

criterios de la OMS y confirmados por serología ELISA (IgM)<sup>(12)</sup>.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, G1: lactantes menores de 1 año de edad y G2: niños mayores de 5 años ingresados en el Departamento de Urgencias del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Se incluyeron todos los lactantes menores de un año que fueron internados por criterio de riesgo determinado por la edad y un grupo de escolares hospitalizados por Signos de Alarma. Ambos grupos con factores de riesgo para desarrollar Dengue Grave.

Los lactantes febriles con Dengue fueron rápidamente identificados al inicio de la enfermedad por antigenemia (NS1 test rápido) y hemograma cuando aún no presentaban signos clínicos. La información necesaria se recolectó prospectivamente, mediante un formato estandarizado confeccionado para éste fin. Un investigador se encargó de completar las fichas de ingreso desde el momento en que se hospitalizó el paciente hasta el alta médica.

**Definición de variables:** Para la clasificación de los pacientes como Dengue con signos de alarma (DSA) y Dengue Grave (DG), se utilizó las guías de la OMS (2009) y de la OPS (2010)<sup>(7,12)</sup>. El inicio de la fiebre se consideró como el primer día de la enfermedad.

Leucopenia fue definida como un recuento de glóbulos blancos menor a  $5 \times 10^3/\text{mm}^3$ . El hematocrito basal fue determinado por el valor más estable durante el seguimiento. Hemoconcentración fue definida como elevación del hematocrito basal  $\geq 20\%$ , plaquetopenia como recuento de plaquetas menor a  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

Los niveles de transaminasas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALAT) fueron considerados elevados cuando alcanzaban cinco veces o más sus valores de referencia (50-45 UI/L respectivamente).

Extravasación plasmática fue definida como la presencia de líquido libre en cavidad abdominal, pleural y/o edemas no atribuibles a sobrecarga de aporte de fluidos.

Hipoalbuminemia fue considerada con un valor de albumina plasmática menor a 3 gr/dl. Los criterios

para expansiones o bolos con cristaloides fueron: el dolor abdominal y la presencia de signos de shock.

**Métodos de Laboratorio y estudios complementarios:** El recuento de plaquetas fue determinado por microscopía óptica, el hematocrito fue obtenido usando Sysmex contador automatizado (Sysmex Corp). Los niveles totales de anticuerpos fueron determinados por Elisa y la antigenemia se obtuvo a partir de inmunocromatografía SD Dengue Duo (Standad Diagnostics, Inc).

La extravasación plasmática en abdomen y pleura fue determinada por ecografía con operador pediátrico entrenado.

**Análisis estadístico:** Los datos fueron introducidos y posteriormente procesados en el sistema Epi info 2007 versión 3.4.5, se utilizó la Prueba t de student para comparación de medias entre los grupos estudiados. (Días de enfermedad al ingreso, días de fiebre y estancia hospitalaria) Para establecer asociación entre variables cualitativas se usó el test de X<sup>2</sup> y/o corregida por Yates, según corresponda. Para variables cuantitativas el análisis se efectuó mediante la prueba de T o de MannWhitney. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**Consideraciones éticas:** Los datos recolectados tuvieron carácter confidencial.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 120 niños hospitalizados con diagnóstico confirmado de Fiebre por Dengue; 60 menores de un año y 60 niños mayores de 5 años. No hubo diferencias en cuánto a género entre ambos grupos etarios. La mediana de edad de los lactantes fue de 3 meses (rango: 0-11 meses) y de los escolares, 13 años (rango: 5-17 años); el 88,3% residían en áreas urbanas.

No existió en nuestra casuística diferencias significativas con respecto a la evolución a formas graves de la enfermedad entre ambos grupos etarios (34,5% versus 30%  $p: 0,08$ ). Los menores de un año fueron ingresados entre el primer y segundo día de enfermedad, mientras que los escolares entre el cuarto y quinto día de enfermedad (media: 2,2 días  $\pm 1,3$  DS versus 3,9 días  $\pm 1,2$  DS  $p: < 0,001$ ). La media de estancia hospitalaria fue de 5,2  $\pm 1,9$  DS días en lactantes, y

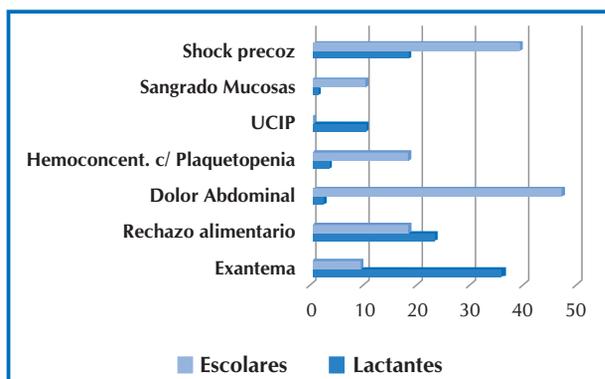
de 4 días  $\pm$ 1,3 DS en escolares (p: <0,001). Los niños mayores permanecieron febriles por más tiempo (3,9 días  $\pm$ 0,8 versus 2,6  $\pm$ 1 p: <0,001) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de la población.

	Lactantes N: 60 (%)	Escolares N: 60 (%)	p
<b>Edad (meses - mediana)</b>	3 (0 - 11)	156 (60 - 204)	
<b>Procedencia n %</b>			
Urbana	53 (88,3)	47 (78,3)	0,22
Suburbana	7 (11,7)	13 (21,7)	
<b>Genero n %</b>			
M	32 (53,3)	31 (51,7)	0,92
F	28 (46,7)	29 (48,3)	
<b>Días de enfermedad al ingreso means SD</b>	2,2 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 1,2	<0,001
<b>Días totales de fiebre means SD</b>	2,6 $\pm$ 1	3,9 $\pm$ 0,8	<0,001
<b>Estancia hospitalaria means SD</b>	5,2 $\pm$ 1,9	4 $\pm$ 1,3	<0,001
<b>Dengue grave (23,9%)</b>	18 (30,0)	10 (34,5)	0,08

Test de chi cuadrado- prueba corregida de Yates. P < 0,05 fue considerada significativa.

Con respecto a los signos y síntomas presentados durante el seguimiento los lactantes tuvieron más exantema (80% versus 20% p: <0,001). Y los niños escolares tuvieron con mayor frecuencia: dolor abdominal (78,3% versus 3,3% p: <0,001), hemoconcentración coincidente con plaquetopenia (30% versus 5% p: <0,001), signos precoces de shock (65% versus 30% p: <0,001) y manifestaciones de sangrado (16,7% versus 1,6% p: 0,003) (Figura 1).



**Figura 1.** Diferencias clínicas entre lactantes y escolares.

No hubo diferencias entre ambos grupos etarios al comparar (31,7% versus 25% p: 0,41). Ningún niño presentó bradicardia y/o hipotensión arterial. Tres niños menores de 1 año, cursaron con coinfección, 1 con diagnóstico de Influenza, 1 caso de infección urinaria y otro niño sepsis neonatal (Tabla 2).

En relación a los datos laboratoriales, los niños escolares presentaron con más frecuencia hemoconcentración en el día 5° de enfermedad (19% versus 1,7% p < 0,001), persistieron más tiempo con plaquetopenia (55,6 % versus 25% p: < 0,001) y

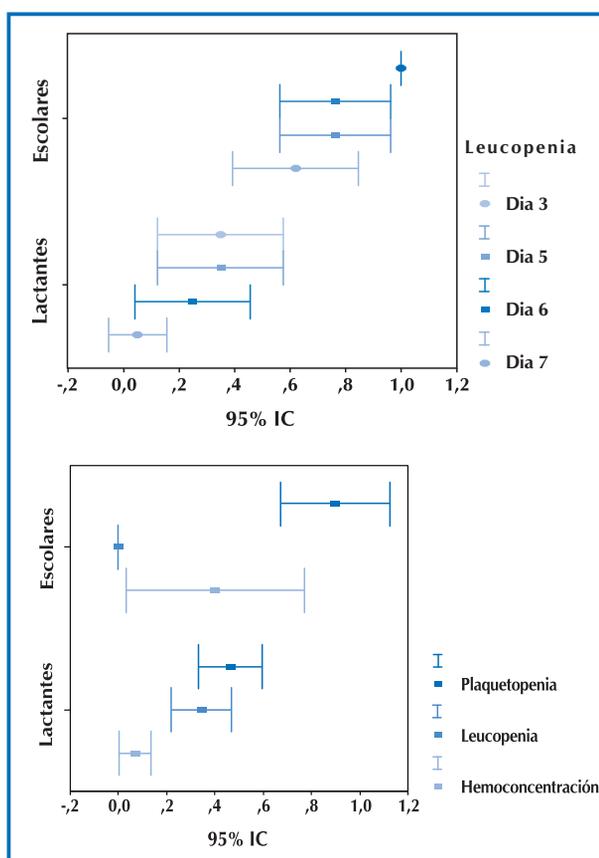
tuvieron más leucopenia durante toda la hospitalización en comparación a los lactantes (Figura 2).

**Tabla 2.** Comparación de signos y síntomas de la población.

	Lactantes n %	Escolares n %	p
<b>Exantema</b>	36 (80)	9 (20)	<0,001
<b>Rechazo alimentario</b>	23 (38,3)	18 (30)	0,37
<b>Dolor Abdominal</b>	2 (3,3)	47 (78,3)	<0,001
<b>Diarrea</b>	8 (13,3)	7 (46,7)	0,78
<b>Hemoconcentración y plaquetopenia *</b>	3 (5)	18 (30)	<0,001
<b>Sangrado de mucosas</b>	1 (1,6)	10 (16,7)	0,003
<b>Signos precoces de shock</b>	18 (30,0)	39 (65)	<0,001
<b>Extravasación</b>	19 (31,7)	15 (25)	0,41
<b>Co-infección †</b>	3 (5)	-	*0,12

\* Test de Mann-Whitney/Wilcoxon. P < 0,05 fue considerada significativa.

† Hemoconcentración fue definida  $\geq$  20% del hematocrito basal, Plaquetopenia fue definida como recuento < 100x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>. ‡ Co-infección: Influenza 1 caso, infección urinaria 1 caso, sepsis neonatal 1.



**Figura 2.** Diferencias en la plaquetopenia, leucopenia y hemoconcentración entre lactantes y escolares.

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de AST y ALAT (13,1 % versus 11,7 % p: 0,8 y 3,3 % versus 5 % p: 0,49) respectivamente (Tabla 3).

Al comparar variables terapéuticas, los niños

mayores de 5 años requirieron con más frecuencia hidratación parenteral (98,3% versus 58,3% p: <0,001). Sólo los lactantes menores tuvieron necesidad de ingreso a cuidados intensivos (10/60 16,7%). Tres lactantes recibieron drogas vasoactivas por shock refractario a fluidos, dos necesitaron transfusiones de hemoderivados y uno expansión con coloides (albumina). Ningún niño en edad escolar tuvo necesidad de drogas inotrópicas, expansiones con coloides y/o transfusión de hemoderivados (*Tabla 4*).

**Tabla 3.** Comparación de datos laboratoriales.

	Lactantes N %	Escolares N %	p
<b>Hemoconcentración <math>\geq 20\%</math> basal según días de enfermedad</b>			
Día 3	3/47 (6,4)	4/27 (14,8)	0,21
Día 5	1/58 (1,7)	11/58 (19,0)	<0,001
Día 6	-	5/57(8,8)	0,04
Día 7	-	3/54	0,21
<b>Plaquetopenia <math>&lt; 100 \times 10^3/mm^3</math> según días de enfermedad</b>			
Día 3	7/47 (14,9)	2/27 (7,4)	0,28
Día 5	23/58 (39,7)	27/58 (46,6)	0,57
Día 6	22/47 (46,8)	33/57 (57,9)	0,35
Día 7	9/36 (25,0)	30/54 (55,6)	<0,001
<b>Leucopenia <math>&lt; 5 \times 10^3/mm^3</math> según días de enfermedad</b>			
Día 3	14/47 (29,8)	26/27 (96,3)	<0,001
Día 5	12/58 (20,7)	44/58 (75,9)	<0,001
Día 6	9/47 (19,1)	39/57 (68,4)	<0,001
Día 7	2/36 (5,6)	28/54 (51,9)	<0,001
AST > 5 veces UI/L	7/60 (11,7)	8/60 (13,1)	0,8
ALAT > 5 veces UI/L	3/60 (5)	2/60 (3,3)	*0,49
Albumina gr/dl <i>means DS</i>	3,2 $\pm$ 0,63	3,2 $\pm$ 0,78	*0,81

Test de chi cuadrado- prueba corregida de Yates o Fisher exact. Una P < 0,05 fue considerada significativa.  
\*Test de Mann-Whitney/Wilcoxon.  
AST: aspartato aminotransferasa > 5 veces el valor normal.  
ALAT: aspartato alanintransferasa > 5 veces el valor normal.

**Tabla 4.** Tratamiento administrado a la población.

	Lactantes N: 60 (%)	Escolares N: 60 (%)	p
Ingreso a cuidados intensivos	10 (16,7)	-	* <0,001
Hidratación Parenteral	35 (58,3)	59 (98,3)	<0,001
Inotrópicos	3 (5)	-	*0,12
Transfusión de hemoderivados *	2 (3,3)	-	*0,25
Expansivos con albumina	1 (1,7)	-	*0,50

Test de chi cuadrado- prueba corregida de Yates. P < 0,05 fue considerada significativa.  
\* Fisher exact \*Glóbulos rojos concentrado.

## DISCUSIÓN

Contrario a lo observado en años anteriores en Paraguay, en la epidemia del 2013 la incidencia de lactantes con Dengue aumentó considerablemente. Y con ello la demanda de hospitalización por grupo

etario de riesgo<sup>(6)</sup>.

En niños en edad escolar con Fiebre Dengue el motivo más frecuente de ingreso hospitalario es los signos de alarma correspondiendo al Grupo B2 de la clasificación de riesgo, en niños pequeños es por edad de riesgo correspondiendo al Grupo B1. Estos lactantes presentan al inicio signos y síntomas inespecíficos y debido al mayor riesgo identificado se recomienda su hospitalización temprana<sup>(12)</sup>.

Nuestra casuística revela que los lactantes tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada y fueron ingresados en la fase febril, contrario a los escolares que necesitaron hospitalizarse en el periodo de defervescencia.

En la población estudiada, no encontramos diferencias en la evolución a formas graves del Dengue. Esto podría ser explicado por el hecho que ambos pertenecen a grupos de riesgo evidenciándose incluso una proporción similar en la progresión a cuadros graves y sugiriendo que el factor edad pudiera incluirse en la clasificación en un mismo grupo que los signos de alarma. Otra explicación podría ser el comportamiento bimodal de la enfermedad, con prevalencia de formas graves en lactantes entre 4-9 meses y niños entre 5-9 años de edad<sup>(4,6,13)</sup>; habiendo tomando esta casuística estas edades.

Pocas publicaciones comparan grupos etarios en la población pediátrica, con diagnóstico de Fiebre Dengue. En un estudio multicéntrico realizado en Nicaragua con una muestra de 1.671 pacientes con Dengue confirmado, al comparar características clínicas en lactantes, niños y adultos; los autores sostienen que los lactantes tuvieron más shock, extravasación y plaquetopenia en relación a los otros grupos etarios<sup>(4,14-16)</sup>. Otros autores por lo contrario sostienen que los niños mayores de 5 años más frecuentemente desarrollan shock por dengue<sup>(17)</sup>. Un estudio realizado en Paraguay demostró que los menores de 5 años presentaron más irritabilidad, diarrea y aumento de las enzimas hepáticas mientras que el rash cutáneo que fue más frecuente en los niños mayores a 5 años<sup>(11)</sup>.

En nuestros pacientes se produjo con más frecuencia shock precoz en escolares. Sin embargo el shock fue más frecuentemente refractario en lactantes, requiriendo mayor ingreso a UCIP, inotrópicos,

transfusiones de hemoderivados y coloides. Ha sido previamente demostrado que los primeros meses de edad constituye un factor de riesgo para enfermedad severa probablemente explicado 'por un motivo inmunológico'<sup>(18)</sup>.

Con respecto al recuento de plaquetas observamos que los niños en edad escolar tardaron más tiempo en recuperar los niveles normales, a su vez éstos presentaron más hemoconcentración y leucopenia en la fase crítica. Los lactantes presentaban leucopenia con menos frecuencia que otras edades, esto puede dificultar el diagnóstico al inicio de la enfermedad y denota la necesidad de pruebas de antigenemia para diagnóstico<sup>(19)</sup>.

En cuanto a los signos y síntomas los lactantes desarrollaron más rash coincidiendo con otras publicaciones<sup>(17,20,21)</sup>; mientras que los escolares presentaron más signos de alarma como dolor

abdominal, sangrado de mucosas y signos tempranos de shock, no observado en los lactantes a pesar de su temprana internación para monitorización.

En conclusión existen diferencias notorias en el comportamiento clínico de lactantes y escolares que deben ser consideradas ante un paciente con sospecha de Fiebre Dengue. Aunque no existieron diferencias en la evolución a formas graves si existió respecto a la severidad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Margarita Samudio por el asesoramiento metodológico. Los autores declaran que no existen conflictos de interés en el presente estudio.

---

## REFERENCIAS

1. WHO. Dengue, Guidelines for the Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
2. Ranjit S, Kissoon N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatr Crit Care*. 2011;12(1):90-100.
3. WHO. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva: WHO; 1997.
4. Hammond S, Balmaceda A, Perez L, Tellez Y, Saborio S, Mercado J. et al. 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(6):1063-1070.
5. Pan American Organization. Situación del Dengue en las Américas. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/et/dengue/documentos/bolSitDenAmer20090300.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud. Historia del Dengue en Paraguay. Disponible en: [http://mail.vigisalud.gov.py/index.php?option=com\\_content&view=article&id=445&catid=85&Itemid=151](http://mail.vigisalud.gov.py/index.php?option=com_content&view=article&id=445&catid=85&Itemid=151)
7. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, da Cunha RV, Salgado D, Martínez E. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis*. 2011;11:106.
8. Balasubramanian S, Ramachandran B, Amperayani S. Dengue viral infection in children: a perspective. *Arch Dis Child*. 2012;97(10):907-12.
9. Hung NT, Lei HY, Lan NT, Lin YS, Huang KJ, Lien LB, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis*. 2004;189:221-32.
10. Cameron P, Tran Nguyen B, Tran Thit, Nguyen Minh T, Deng Minh H, Le Bich et-al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis*. 2007;196(3):416-24.
11. Iramain R, Bogado N, Jara A, Cardozo L. Caracterización clínica de Shock por Dengue en menores de 5 años de edad. *Pediatr (Asunción)*. 2012;39(3):173-77.
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Dengue: guías de atención para enfermos en la región de las américas. La Paz: OPS/OMS; 2010.
13. Da Rocha L, Tauil PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):18-22.
14. Berberian G, Fariña D, Rosanova MT, Hidalgo S, Enrria D, Mitchenko A, et-al. Dengue perinatal. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(3):232-36.
15. Ishag A, Ammar M, Hagir M, Mubarak S. Research

Maternal and perinatal outcomes of dengue in Port Sudan, Eastern Sudan. *Parity*. 2010;2:23.

16. Penqsaa K, Luxenburger C, Sabchareon A, Linkittikul K, Yoksan S, Chambonneao L. et-al. Dengue Virus Infections in the First 2 Years of Life and the Kinetics of Transplacentally Transferred Dengue Neutralizing Antibodies in Thai Children. *J Infec Dis*. 2006;194(11):1570-1576.

17. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study Sudeste asiático. *J Trop Med Salud Publica*. 2005;36(4):896-900.

18. Rioth M, Beauharnais CA, Noel F, Ikizler MR, Mehta S, Zhu Y, et-al. Serologic imprint of dengue virus in urban

Haiti: characterization of humoral immunity to dengue in infants and young children. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(4):630-36.

19. Chau T, Anders K, Lien L, Hung N, Hieu L, Tuan N, et-al. Clinical and Virological Features of Dengue in Vietnamese Infants. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(4):e657.

20. Teixeira MG, Costa MCN, Coelho G, Barreto ML. Recent shift in age pattern of dengue hemorrhagic fever, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1663.

21. Kamath S, 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(10):889-95.