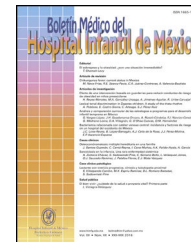




Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos



Víctor Manuel Alvarado-Castro^a, Elizabeth Ramírez-Hernández^b, Sergio Paredes-Solís^{a,*}, José Legorreta Soberanis^a, Vianey Guadalupe Saldaña-Herrera^a, Liliana Sarahí Salas-Franco^a, Jorge Alberto del Castillo-Medina^c y Neil Andersson^{a,d}

^a Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, Guerrero, México

^b Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital General Dr. Raymundo Abarca Alarcón, Servicios Estatales de Salud, Chilpancingo, Guerrero, México

^c Jefatura de Posgrado del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

^d Departamento de Medicina Familiar, Universidad de McGill, Montreal, Canadá

Recibido el 15 de marzo de 2016; aceptado el 10 de junio de 2016

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Dengue;
Dengue grave;
Pacientes pediátricos

Resumen

Introducción: El dengue sigue en incremento a nivel mundial y actualmente la mayor incidencia de primera infección ocurre en población pediátrica. El dengue grave es potencialmente letal en menores de edad. Este estudio caracteriza el perfil clínico de pacientes pediátricos con dengue atendidos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México.

Métodos: Serie de casos conformada por 133 pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de dengue no grave y dengue grave, de acuerdo a criterios clínicos. Los resultados del análisis univariado de los signos y síntomas clínicos fueron expresados como promedios o porcentajes, y se consideró nivel de significancia estadística de 0.05. Mediante GLMM (Generalised Linear Mixed Models) se estimó la predicción de dengue grave con la presencia de signos y síntomas clínicos.

Resultados: El 58% (77/133) de los pacientes fue clasificado como dengue grave. Hubo diferencias significativas entre los grupos de dengue en los signos y síntomas siguientes: fiebre, dolor abdominal, epistaxis y cuenta plaquetaria. El dengue grave se presentó en mayor proporción en los pacientes mayores de cuatro años de edad ($p < 0.05$). El GLMM identificó un conjunto de cuatro signos y síntomas clínicos (fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$, mialgias, artralgias y dolor abdominal) como predictores de la gravedad del dengue.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: sparedes@ciet.org, srgprds@gmail.com (S. Paredes-Solís).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.06.004>

1665-1146/© 2016 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Dengue;
Severe dengue;
Paediatric patients

Conclusiones: Los resultados de este estudio exploratorio sugieren cambios en la frecuencia de síntomas y signos clínicos del dengue en la población pediátrica. Pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de dengue que presenten fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$, mialgias, artralgias y dolor abdominal deben considerarse como potenciales casos de dengue grave.

© 2016 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical profile of dengue and predictive severity variables among children at a secondary care hospital of Chilpancingo, Guerrero, Mexico: case series

Abstract

Background: Dengue continues to increase globally. Currently, the highest incidence of first infection occurs in paediatric population, where severe dengue fever is potentially lethal. This study characterizes the clinical profile of paediatric patients with dengue fever in the South of Mexico.

Methods: We undertook a series case study of 133 paediatric inpatients who presented clinical diagnosis of non-severe dengue and severe dengue fever. We described univariate analysis as means or percentages, using 0.05 as significance level. We estimated the prediction of severe dengue considering clinical signs and symptoms only using GLMM (Generalised Linear Mixed Models).

Results: 58% (77/133) patients had severe dengue. There were significant differences among the dengue groups, in the following signs and symptoms: Fever, abdominal pain, epistaxis and platelet count. Children older than four years old had a higher proportion of severe dengue ($p < 0.05$). GLMM identified a group of four clinical signs and symptoms (fever $\geq 39^\circ\text{C}$, myalgia, arthralgia and abdominal pain) as predictors of severe dengue.

Conclusions: The results of this exploratory study suggest changes in the frequency of clinical signs and symptoms among paediatric inpatients. Paediatric patients with a presumptive diagnosis of dengue, showing fever of $\geq 39^\circ\text{C}$, myalgia, arthralgia and abdominal pain should be considered as potential cases of severe dengue.

© 2016 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

Aproximadamente ocurren 390 millones de infecciones por virus del dengue en el mundo cada año, y sólo 25% son detectadas por los sistemas de vigilancia de salud pública¹. Cerca de 500,000 personas padecen dengue grave cada año, niños en gran proporción, y aproximadamente 2.5% de los enfermos fallecen². En México el dengue se manifiesta en brotes espaciados por 12-14 años, y debido a la inmunidad adquirida en la población, se presenta transición de la ocurrencia hacia la población pediátrica e incremento del dengue grave³.

Generalmente la primoinfección con alguno de los cuatro serotipos de dengue es adquirida en la niñez. Se ha encontrado mayor riesgo de infección por dengue en los niños mayores de cinco años⁴, aunque hay reportes de casos de dengue en neonatos por transmisión vertical del virus^{5,6}. La infección por virus del dengue tiene dos presentaciones clínicas: el dengue no grave y el dengue grave. La respuesta inmunitaria a los diferentes serotipos parece estar involucrada con la gravedad de la enfermedad⁷; sin embargo, García-Campos describió un caso de dengue grave en un lactante con primoinfección⁸. El serotipo 2 del virus dengue produce procesos inflamatorios más severos y se le

atribuyen los casos graves en pacientes con primoinfección⁹. La fisiopatogenia multifactorial del dengue grave no está completamente explicada^{10,11}.

Clínicamente, el dengue no grave se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor retro-ocular, mialgias y artralgias, náusea, vómito, linfangitis y exantema. Algunos pacientes presentan dolor abdominal intenso, vómito persistente, taquipnea, petequias y otros signos hemorrágicos, y alteraciones neurológicas o del estado de alerta leves, que son considerados como signos de alarma^{12,13}. Además de los síntomas y signos anteriores, los pacientes con dengue grave presentan manifestaciones clínicas de fuga plasmática o hemorragia grave y daño orgánico severo^{14,15}. Cualquier información clínica o de laboratorio que ayude a distinguir el cuadro de dengue no grave del dengue grave puede ser crucial para evitar la muerte del paciente^{16,17}.

En pacientes pediátricos con dengue, fiebre alta¹⁸, dolor abdominal¹⁹, edad mayor de 6 años, hepatomegalia y plaquetopenia ($< 50,000/\text{mm}^3$) se han encontrado como fuertes predictores de la gravedad de la enfermedad²⁰. La medición de plaquetas en sangre es una limitante para unidades de salud de primer nivel que carecen de laboratorio. El síndrome de choque por dengue es una complicación

potencialmente letal principalmente en niños con dengue grave^{21,22}, por lo que mantener el equilibrio hemodinámico del paciente es la conducta habitual de tratamiento hospitalario del dengue²³⁻²⁵.

El dengue es endémico en México, particularmente en las regiones sur-sureste y costas del Golfo de México y océano Pacífico²⁶. En 2014 la población infantil fue la que mayor incidencia de dengue presentó²⁷. El estado de Guerrero, en 2007, tuvo la segunda más alta tasa de incidencia de dengue hemorrágico en el país; se demostró la circulación de los cuatro serotipos de dengue²⁸. En 2014 hubo 1,992 casos confirmados, con incidencia de dengue no grave de 35.7 por 100,000 habitantes e incidencia de dengue grave de 20.5 por 100,000 habitantes. En 2015 la seroprevalencia de infección reciente por virus dengue fue 9%, en niños entre tres a nueve años de edad de la región costera del estado de Guerrero²⁹.

Un estudio de Tamaulipas, México, reportado en 2006 no encontró características clínicas relevantes del dengue en pacientes pediátricos³⁰. A casi una década de ese estudio y por los cambios de la dinámica del dengue consideramos necesario revisar algunos aspectos de la enfermedad. En este estudio se reporta el perfil clínico de dengue no grave y dengue grave, y las variables predictoras de gravedad del dengue en pacientes pediátricos hospitalizados en un hospital de segundo nivel de atención de la Secretaría de Salud en Chilpancingo, Guerrero, México.

2. Métodos

Serie de 133 casos de pacientes con diagnóstico de dengue, hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital General "Dr. Raymundo Abarca Alarcón" durante el periodo de enero de 2013 a diciembre 2014. Fueron conformados dos grupos de pacientes de acuerdo a la definición de dengue no grave y dengue grave, según los criterios establecidos por la OMS³¹.

Se utilizó la siguiente definición operacional de caso con dengue no grave: paciente con cefalea, fiebre, dolor retro-ocular, artralgias, mialgias, exantema, con o sin signos de alarma (dolor abdominal intenso, vómito persistente, taquipnea, signos hemorrágicos, y alteraciones neurológicas o del estado de alerta).

La definición operacional de caso con dengue grave fue el cuadro clínico anterior, además de una o más de las manifestaciones siguientes: a) Datos de fuga plasmática, caracterizada por síndrome de choque por dengue (presión diferencial ≤ 20 mmHg) o taquicardia y manifestaciones cutáneas de vasoconstricción periférica; acumulación de líquidos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), derrame pleural o ascitis; hematocrito elevado (mayor a 20% del promedio basal para la edad y sexo) o en aumento progresivo; b) Hemorragia grave, representada por hemorragia evidente, con anemia, cambios en el hematocrito y choque hipovolémico; c) Afección orgánica grave, con daño hepático (ictericia, insuficiencia hepática aguda, encefalopatía) o gastrointestinal (vómito persistente, dolor abdominal en aumento progresivo o intenso), alteración del estado de alerta y manifestaciones neurológicas profundas (letargia, inquietud, coma, crisis convulsivas o encefalitis), afección cardíaca (cardiomiopatía) y daño renal (insuficiencia renal aguda) o de otros órganos.

El diagnóstico de los casos fue clínico, ya que ninguno contó con exámenes confirmatorios por serología o aislamiento de virus del dengue; todos los pacientes tuvieron el diagnóstico de egreso hospitalario de dengue. Los datos se obtuvieron de la cédula oficial para el "Estudio epidemiológico de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue", emitido por la Dirección General de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México³². Además de los datos del cuadro clínico del paciente, la cédula incluye información sobre las variables siguientes: edad, sexo, municipio de residencia, pertenencia a un grupo étnico, fecha de ingreso al hospital, fecha de primer contacto con los servicios de salud por motivo del probable diagnóstico de dengue, viaje a otras localidades en los 15 días previos y resultados de laboratorio como nivel de hematocrito, hemoglobina, plaquetas y albúmina, entre otros estudios de laboratorio.

El estudio cumplió con los procedimientos y requerimientos institucionales de investigación en salud, y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Dr. Raymundo Abarca Alarcón" de los Servicios Estatales de Salud. La información recolectada fue anónima, no se registró ningún dato que permitiera la identificación de los pacientes.

El tamaño del estudio fue 133 casos, que fue el número de casos hospitalizados en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2014. Para estimar el poder del estudio consideramos un tamaño de efecto a detectar de 2.5, resultando el valor de beta de 0.90. El análisis se realizó con el programa estadístico R versión 2.12³³. Los resultados del análisis univariado fueron expresados como promedios o porcentajes y se consideró nivel de significancia estadística de 0.05. Por la distribución de las variables fue apropiado usar pruebas no paramétricas para la comparación de medidas de tendencia central. La prueba de Wilcoxon se usó para comparar variables continuas, y la prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Para estimar la predicción de dengue grave mediante signos y síntomas clínicos se realizó análisis multivariado mediante GLMM³⁴.

3. Resultados

El 42% de los casos (56/133) se clasificó como dengue no grave; 58% (77/133) como dengue grave. Los pacientes con dengue no grave tuvieron el primer contacto con los servicios de salud a los 4.6 días después de iniciado el cuadro clínico, mientras que en los pacientes con dengue grave el contacto fue a los 5 días ($p=0.33$). No hubo defunciones por dengue en estos pacientes.

Hubo menor proporción de mujeres (30%, 17/56) que de hombres (70%, 39/56) con cuadro de dengue no grave ($p<0.05$). La proporción de mujeres y hombres con dengue grave fue 49% (38/77) y 51% (39/77), respectivamente ($p=0.87$). El 17% (10/56) de pacientes con dengue no grave fue menor de cuatro años de edad, el resto de casos con dengue no grave (83%, 46/56) fue de edad mayor ($p<0.05$). En el dengue grave 14% de los pacientes fue menor de cuatro años (11/77) y 86% (66/77) de mayor edad ($p<0.05$).

La fiebre en pacientes con dengue no grave tuvo media de 38.3 °C, mediana de 38.0 °C y desviación estándar (DE) de 0.48; en los pacientes con dengue grave estos valores fueron mayores: media 38.6 °C, mediana 39.0 °C y DE 0.49.

Tabla 1 Características clínicas de pacientes pediátricos con dengue no grave y dengue grave

	Dengue no grave		Dengue grave		p
	n=56	%	n=77	%	
Fiebre	55	98.2	77	100	0.24
Cefalea	52	92.9	70	90.9	0.69
Mialgias	50	89.3	68	88.3	0.86
Artralgias	46	82.1	66	85.7	0.58
Dolor retro-ocular	34	60.7	44	57.1	0.68
Exantema	9	16.1	11	14.3	0.78
Vómito	2	3.6	9	11.7	0.09
Dolor abdominal	3	5.4	22	28.6	< 0.05

La diferencia entre las medianas de los grados centígrados de la fiebre fue significativa ($p < 0.001$). La proporción de casos de dengue grave con fiebre de $\geq 39^\circ\text{C}$ fue 51% (39/77), esta cifra fue 8% (10/56) en los pacientes con dengue no grave.

La proporción de otros signos y síntomas fue similar en ambos grupos de dengue (tabla 1). Hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que reportó dolor abdominal. 5% (3/56) de pacientes con dengue no grave reportó dolor abdominal; 29% (22/77) de casos con dengue grave reportó este síntoma ($p < 0.05$).

Solo tres pacientes (5.4%, 3/56) con dengue no grave tuvieron signos hemorrágicos. En el grupo de pacientes con dengue grave, 25 casos (32%, 25/77) presentaron signos hemorrágicos (tabla 2). 5% (3/56) de pacientes con dengue no grave reportó epistaxis; 19.5% (15/77) de casos con dengue grave tuvo este signo ($p < 0.05$).

Los resultados de laboratorio de hemoglobina, hematocrito y plaquetas para cada grupo de pacientes con dengue se presentan en la tabla 3. Hubo diferencia significativa en la mediana de plaquetas en los casos con dengue no grave y dengue grave mayores de dos años de edad (utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para la comparación de medianas). El 1.7% (1/56) de pacientes con dengue no grave tuvo cuenta plaquetaria de $\leq 50,000/\text{mm}^3$; esta

Tabla 2 Manifestaciones hemorrágicas en los pacientes pediátricos con dengue no grave y dengue grave

	Dengue no grave		Dengue grave		p
	n=56	%	n=77	%	
Petequias	3	5.4	7	9.1	0.42
Equimosis	-	-	5	6.5	-
Torniquete	-	-	4	5.2	-
Gingivorragia	-	-	5	6.5	-
Epistaxis	2	3.6	15	19.5	< 0.05
Hematemesis	-	-	5	6.5	-
Melena	1	1.8	6	7.8	0.13

Tabla 3 Distribución de valores promedios del hemograma de pacientes pediátricos con dengue

	Hemoglobina (g/dl) (mediana)	Hematocrito % (mediana)	Plaquetas en miles/ mm^3 (mediana)
Dengue no grave (n=56)	14.0	39.45	133.5
Dengue grave (n=77)	13.5	39.0	68.5
p	0.70	0.97	0.0001

proporción fue 32%(25/77) en pacientes con dengue grave ($p < 0.05$).

El modelo final del análisis multivariado mediante GLMM identificó el conjunto de cuatro signos y síntomas clínicos (fiebre $\geq 39^\circ\text{C}$, mialgias, artralgias y dolor abdominal) que predicen la gravedad del dengue (tabla 4).

4. Discusión

Camacho-Ramírez en su estudio sobre los aspectos clínicos del dengue en población pediátrica (2006) reportó que 17% de los casos hospitalizados tuvieron diagnóstico de dengue hemorrágico, considerado en ese tiempo como la forma clínica grave del dengue³⁰. En el presente estudio, 58% de los pacientes pediátricos hospitalizados tuvieron diagnóstico de dengue grave. La clasificación del cuadro clínico como dengue clásico y dengue hemorrágico, con la usada actualmente - dengue no grave y dengue grave - dificulta la comparación entre estos estudios. Sin embargo, llama la atención en nuestro estudio el porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados con dengue grave, que indica que casi la mitad de los pacientes hospitalizados son casos de dengue no grave y deben manejarse de manera ambulatoria. Los pacientes hospitalizados con dengue no grave están consumiendo recursos que deberían destinarse a otros problemas de salud.

En este estudio encontramos mayor proporción de pacientes pediátricos hospitalizados con registro de fiebre, cefalea, mialgias, y artralgias que en el de pacientes pediátricos en 2006. En cambio, la proporción de pacientes con dolor abdominal fue menor en el estudio que reportamos. No fue posible comparar la frecuencia de exantema y vómito debido a que estos síntomas se agruparon en una sola cifra en el estudio de Camacho-Ramírez.

Tabla 4 Modelo final de análisis multivariado de GLMM para asociación de signos y síntomas clínicos predictores de dengue grave

	RM	IC 95%
(Intercepto)	0.8	0.3 - 2.6
Fiebre	3.7	1.6 - 8.4
Mialgias	0.5	0.1 - 2.7
Artralgias	1.5	0.4 - 5.9
Dolor abdominal	6.4	1.7 - 24

GLMM, generalised linear mixed models; IC, intervalo de confianza; RM, razón de momios.

El 81% de casos con dengue no grave y 86% de casos con dengue grave fueron mayores de cuatro años de edad; este resultado es cercano a la proporción de casos con dengue (80.6%) en niños de esa edad, en un hospital de Honduras³⁵. Se acepta que a mayor edad aumenta la posibilidad de infección por virus dengue³⁶. La edad del paciente mayor a cinco años se encontró asociada a infección aguda por dengue en Tanzania⁴. En Tailandia se encontró que pacientes con edad mayor a seis años tuvieron mayor riesgo a padecer dengue grave²⁰. En nuestro estudio se halló mayor proporción (86%) de niños mayores de cuatro años con dengue grave que con dengue no grave (81%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente por el tamaño del estudio.

La fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, dolor abdominal, epistaxis y cuenta plaquetaria menor a 50,000 /mm³ estuvieron asociados al dengue grave. La fiebre alta, el dolor abdominal y la plaquetopenia (< 50,000 /mm³) también se encontraron como factores predictores a cuadro clínico de mayor gravedad en niños en otros países¹⁸⁻²⁰; aparentemente es la primera vez que se tiene este hallazgo en población pediátrica de México. La epistaxis fue reportada en 3% de casos en 2006, y no se encontró diferencia significativa comparando dengue clásico con dengue hemorrágico³⁰. En nuestro estudio la frecuencia observada en pacientes con dengue grave fue 19.5% y tuvo con asociación con la gravedad del dengue.

La hepatomegalia se ha reportado como signo clínico predictor de la gravedad del dengue en la población pediátrica²⁰. Nuestro estudio no contiene resultados a ese respecto debido a que los datos provienen de cédula oficial para el "Estudio epidemiológico de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue". Este formato se utiliza para registrar datos de pacientes pediátricos y adultos y no registra específicamente la presencia de hepatomegalia. Sin embargo, nuestro estudio demuestra la utilidad de la cédula oficial para describir el perfil clínico e identificación de indicadores clínicos de gravedad del dengue.

Ningún paciente tuvo diagnóstico serológico confirmatorio de dengue. Esto es una limitación del presente estudio; sin embargo, fueron seleccionados pacientes con dengue como diagnóstico de egreso hospitalario. Razonablemente, los pediatras tuvieron tiempo suficiente para confirmar o descartar el diagnóstico final de los pacientes. Tener exámenes serológicos o de aislamiento del virus hubiese permitido identificar el serotipo de dengue que circuló durante el periodo descrito en Chilpancingo, ya que se ha encontrado que el virus del dengue 2 produce cuadros clínicos más severos⁹.

El resultado del análisis multivariado con GLMM identificó cuatro signos y síntomas clínicos que predicen la gravedad del dengue. La propuesta de diagnóstico clínico para la identificación de pacientes pediátricos con dengue grave no debe sustituir al criterio clínico -quizá el más importante-, del médico según la evolución y aparición de otros signos y síntomas de gravedad. Sin embargo, estos marcadores clínicos apoyarían al médico del primer nivel de atención, ante ausencia de exámenes de laboratorio, en la decisión de referencia inmediata de estos pacientes al nivel hospitalario.

El tiempo promedio para acudir a los servicios de salud, 4.6 días en pacientes con dengue no grave y 5.0 días en casos graves, está dentro del rango (3.8 – 6.3 días) reportado por otros estudios en población pediátrica³⁷. Encontramos

diferencia significativa en la proporción de mujeres (30%) y hombres (70%) que es llevado a los servicios hospitalarios para la atención de dengue no grave. Posiblemente este resultado sea indicativo de mayor preferencia hacia los varones.

Se ha documentado el incremento en la incidencia de dengue con manifestaciones hemorrágicas en México, y la población infantil es la más afectada³. Esto podría explicar por qué actualmente hay mayor frecuencia de algunos síntomas y signos en pacientes pediátricos con dengue grave. El incremento del dengue hemorrágico también podría explicarse por la teoría de la respuesta inflamatoria acentuada por procesos inmunitarios⁷ cuando existe infección por más de uno de los serotipos de virus dengue. La circulación de los cuatro serotipos de dengue en Guerrero está documentada²⁸. La mayor incidencia de dengue en población pediátrica podría explicarse por agotamiento de susceptibles en los grupos etarios mayores. Por estas razones debe esperarse que los próximos brotes de dengue se presenten principalmente en población infantil, y el personal de salud debe estar alerta en la identificación clínica de potenciales casos graves.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>.
2. World Health Organisation. Dengue and severe dengue. Factsheet No. 117, 2013. Geneva, Switzerland. (Fecha de acceso: 15-05-2015) Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>
3. Torres-Galicia I, Cortés-Poza D, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. *Gac Med Mex*. 2014;150:122–7.
4. Chipwaza B, Mugasa JP, Selemani M, Amuri M, Moshia F, Ngatunga SD, et al. Dengue and Chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa District Hospital. Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3335. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003335>.
5. Castellanos-Morfin J, Hernández-Pérez P, Arellano-Cortés B, Newton-Sánchez OA, Espinoza-Gómez F. Reporte de un caso de dengue neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006;63:202–6.
6. Fatimil LE, Mollah AH, Ahmed S, Rahman M. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34:800–3.

7. Pérez Betancourt Y. Papel del sistema inmune en la patogenia de la infección por el virus del dengue. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2010;19:23–9.
8. García-Campos JA, Guzmán-de la Garza FJ, Alejandro-Quiroga VM, González-Ruiz MC, Moreno-Sánchez H, Cámara-Lemarrroy CR. Dengue hemorrágico en un lactante después de primoinfección. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67:359–63.
9. Becquart P, Wauquier N, Nkoghe D, Ndjoyi-Mbiguino A, Padilla C, Souris M, et al. Acute virus del dengue 2 infection in Gabonese patients is associated with an early innate immune response, including strong interferon alpha production. *BMC Infect Dis.* 2010;10:356, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-10-356>.
10. Whitehorn J, Farrar J. Dengue. *Br Med Bull.* 2010;95:161–73, <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldq019>.
11. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Virus del dengue pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:564–81.
12. Acosta-Bas C, Gómez-Cordero I. Biología y métodos diagnósticos del dengue. *Rev Biomed.* 2005;16:113–37.
13. Hoyos-Rivera A, Pérez-Rodríguez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. *Rev Cub Salud Publica.* 2010;36:149–64.
14. Huan-Yao L, Trai-Ming Y, Hsiao-Sheng L, Yee-Shin L, Shun-Hau C, Ching-Chuan L. Immunopathogenesis of virus del dengue infection. *J Biomed Sci.* 2001;8:377–88.
15. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:480–96.
16. Branco MDRFC, Luna EJDA, Junior B, Lopes L, Oliveira RVBD, Rios LTM, et al. Risk factors associated with death in Brazilian children with severe dengue: a case-control study. *Clinics.* 2014;69:55–60.
17. Palanivel H, Nair S, Subramaniyan A, Ratnam PJ, Kanungo R. Virus del dengue infection: Need for appropriate laboratory tests for diagnosis and management of the condition in children during an outbreak. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58:328–31.
18. Lam PK, Hoai Tam DT, Dung NM, Hanh Tien NT, Thanh Kieu NT, Simmons C, et al. A prognostic model for development of profound shock among children presenting with dengue shock syndrome. *PLoS ONE.* 2015;10:e0126134, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126134>.
19. Zhang H, Zhou YP, Peng HJ, Zhang XH, Zhou FY, Liu ZH, et al. Predictive symptoms and signs of severe dengue disease for patients with dengue fever: A meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2014;359308, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/359308>.
20. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr.* 2013;845876, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/845876>.
21. World Health Organisation, Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland: 2009. (Fecha de acceso:15-10-2015) Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf
22. Fajardo-Dolci G, Meljem-Moctezuma J, Vicente-González E, Venegas-Páez FV, Villalba-Espinoza I, Pérez-Cardoso AL, et al. Defunciones por dengue en México. Análisis del año 2009. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50:589–98.
23. World Health Organization. Handbook for clinical management of dengue. Geneva, Switzerland;2102. (Fecha de acceso 13-09-2011). Disponible en: http://www.wpro.who.int/mvp/documents/handbook_for_clinical_management_of_dengue.pdf
24. Simmons CP, McPherson K, Chau NVV, Tam DH, Young P, MacKenzie J, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine.* 2015;33:7061–8.
25. 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.
26. Narro J, Gómez H. El dengue en México: un problema prioritario de salud pública. *Salud Pub Mex.* 1995;37:12–20.
27. Panorama epidemiológico de dengue 2014. Secretaría de Salud de México, 2014. (Fecha de acceso 10-10-2015) Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMAS_2014/Pano_dengue_sem_53_2014.pdf
28. Programa de acción específico 2007-2012, dengue. Secretaría de Salud de México. 2008. México D.F. (Fecha de acceso:15-10-2015) Disponible en <http://www.cenavece.salud.gob.mx/descargas/pdf/dengue.pdf>
29. Andersson N, Nava-Aguilera E, Arosteguí J, Morales-Perez A, Suazo-Laguna H, Legorreta-Soberanis J, et al. Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the Green Way): cluster randomized controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h3267, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3267>.
30. Camacho-Ramírez RI, Rodríguez-Alcocer M, Terán-Guerrero ME, Guerrero-López de Lara JA, Sánchez-Zapata MH, Avila-Reyes R. Aspectos clínico-epidemiológicos de una serie de casos pediátricos con dengue en tercer nivel de atención. *Arch Invest Pediatr Mex.* 2006;9:5–9.
31. Guía de Práctica Clínica GPC, manejo del dengue no grave y el dengue grave, catálogo maestro de guías de práctica clínica: SSA-151-08. Secretaría de Salud de México; 2015. (Fecha de acceso 01-06-2015) Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/151_GPC_DENGUE/SSA_151_08_GRR_Dengue.170610.pdf
32. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores. México, D.F.: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud de México; 2012. (Fecha de acceso:10-02-2015) Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/32_2012_Manual_ETV_preliminar.pdf
33. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
34. Zuur AF, Ieno EN, Walker NJ, Saveliev AA, Smith GM. *Mixed effects models and extensions in ecology with R.* New York, USA: Springer; 2009.
35. Reyes-García S, Zambrano L, Sierra M. Caracterización clínica y hematológica de pacientes pediátricos con dengue en Honduras. *Rev Med Risaralda.* 2014;20:95–100.
36. Ávila-Montes GA, Araujo R, Orellana Herrera G. Situación epidemiológica del dengue en Honduras, período 1991-2010. *Rev Med Hondur.* 2010;78:156–62.
37. Larrú-Martínez B, Quiroz E, Bellón J, Esquivel R, Nieto-Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. *An Pediatr.* 2006;64:517–22.