



PRESENTACIÓN DE CASOS

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTI-ORGÁNICA POR VIRUS DENGUE 3 EN NIÑOS DE NEIVA, HUILA COLOMBIA

Multi-organic dysfunction syndrome caused by dengue 3 in children of Neiva Huila, Colombia

Doris Martha Salgado¹, Martha Rocío Vega¹, César Alberto Panqueva², Marisol Garzón¹, Jairo Antonio Rodríguez-Rodríguez³

1. MD. Pediatra, Universidad Sur Colombiana y Departamento de Pediatría Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.
2. MD. Patólogo. Universidad Sur Colombiana.
3. MD. PhD. Inmunólogo. Grupo Parasitología y Medicina Tropical, Universidad Sur Colombiana, Neiva Colombia.

Correspondencia: domasal59@yahoo.com

Resumen

Antecedentes. El dengue es la principal enfermedad viral transmitida por vectores en el mundo, con un número creciente de casos en Neiva. La presentación clínica del choque por fiebre dengue hemorrágica (FDH) está demostrando un compromiso de órganos diferentes al endotelio, con una mayor complejidad y gravedad de la enfermedad, probablemente asociado al serotipo circulante.

Objetivo. Alertar sobre la aparición de la disfunción orgánica múltiple en niños afectados por dengue.

Resultados. Se describe el diagnóstico de disfunción orgánica múltiple en tres niñas; dos niñas de siete meses y una de tres años. Con una evolución de cuatro días de fiebre, ingresaron en estado de choque resistente a la reanimación con cristaloides y coloides, con taquicardia, arritmias ventriculares, CPK MB de 524 UI/L, AST de 2157 UI/L y ALT de 226 UI/L, coagulopatía de consumo con prolongación de TTP y TP sin trombocitopenia se-

vera y alteración metabólica caracterizada por acidemia e hipoglucemia en las tres niñas. Se aplica el puntaje para disfunción orgánica múltiple con promedio de 23 y evidencia de mayor compromiso cardíaco, hepático y hematológico. En los tres casos se demostró la presencia de dengue 3 mediante RT-PCR.

Discusión. Se compara con reportes similares encontrados en la literatura y se hace una correlación fisiopatológica breve.

Conclusión. Se debe empezar a pensar en la presentación de formas de la fiebre dengue hemorrágica que comprometen otros órganos, ampliando la definición de severidad por dengue como en los casos descritos, que faciliten un enfoque e intervención oportuna.

Palabras clave: fiebre dengue hemorrágica, virus del dengue, insectos vectores.

Salgado D, Vega M, Panqueva C, Garzón M, Rodríguez J. Síndrome de disfunción multi-orgánica por virus dengue 3 en niños de Neiva, Huila Colombia. *Rev.Fac.Med.* 2008; 56: 147-155.

Summary

Background. Dengue is the main arthropod -transmitted viral disease in the world with a growing number of cases in Neiva, Colombia. Clinical presentation of dengue hemorrhagic fever (DHF) is showing compromise of organs different from endothelium which could be associated to the circulating serotype and/or host immunological factors.

Objective. To alert about the association of multiple organic dysfunction (MOD) and DHF.

Results. MOD associated to DHF is described in three girls with an average of 16 months of age, two 7-months-old and 1 three year old. The evolution of fever at the beginning was 4 days; they had shock resistant to usual treatment with crystalloids and colloids with tachycardia, ventricular arrhythmia, increased CPK MB, AST and ALT, coagulopathy with prolonged PTT and PT but without severe thrombocytopenia, metabolic alteration with

acidemia and hypoglicemia in the three girls. Score for MOD was applied with an average of 23 and evidence of myocardial, hepatic and hematological major compromise. dengue 3 was showed by RT-PCR.

Discussion. Similar reports are compared with these cases and probable physiopathological mechanisms are discussed.

Conclusion. It has to be stressed that DHF might affect different organs, because of this definition of severity in dengue has to be reconsidered. An early thinking in different organs affected might help to introduce an opportune intervention or treatment.

Key words: dengue hemorrhagic fever, dengue virus, insect vectors.

Salgado D, Vega M, Panqueva C, Garzón M, Rodríguez J. Multi-organic dysfunction syndrome caused by dengue 3 in Children of Neiva, Huila Colombia *Rev.Fac.Med.* 2008; 56: 147-155.

Introducción

El dengue es la principal enfermedad viral transmitida por vectores en el mundo, involucrando más de 100 países. En las Américas, la reemergencia presentada a partir de los años 80 facilitó la aparición de formas complicadas como fiebre dengue hemorrágica (FDH). Según la OMS para el año 2002, se reportaron 609.000 casos de fiebre dengue (FD) de los cuales 17.000 fueron FDH, el doble de lo estimado para la región en el año 1995 y con una mortalidad de 225 casos (1,2). En el Huila, los primeros casos de FDH se presentaron en 1990. En 1992, se da la primera epidemia con 123 casos, a partir de esta fecha el reporte se ha incrementado hasta alcanzar una cifra de 322 en el año 2006, convirtiendo al Huila en el segundo lugar de Colombia con mayor incidencia para FD y FDH (3-5).

La introducción progresiva de más serotipos también ha contribuido a la severidad de la presentación clínica (6). Inicialmente en 1978 se notificó DEN-2, en 1981 DEN-4 (2) y actualmente se han demostrado circulando los serotipos DEN1, DEN2 y DEN 3. La presentación clínica de la enfermedad ha ampliado su espectro, desde cuadros de dengue clásico, pasando por fiebre dengue hemorrágica FDH, síndrome de choque dengue (SSD), hasta los cuadros denominados atípicos con compromiso hepático, neurológico y miocárdico (7,8).

En esta serie se presentan tres casos de mortalidad por disfunción orgánica múltiple (DOM) por virus dengue (VD) DEN3 en niños atendidos en la unidad de cuidados intensivos Pediátricos del Hospital Universitario de Neiva (UCIP) en el año 2006.

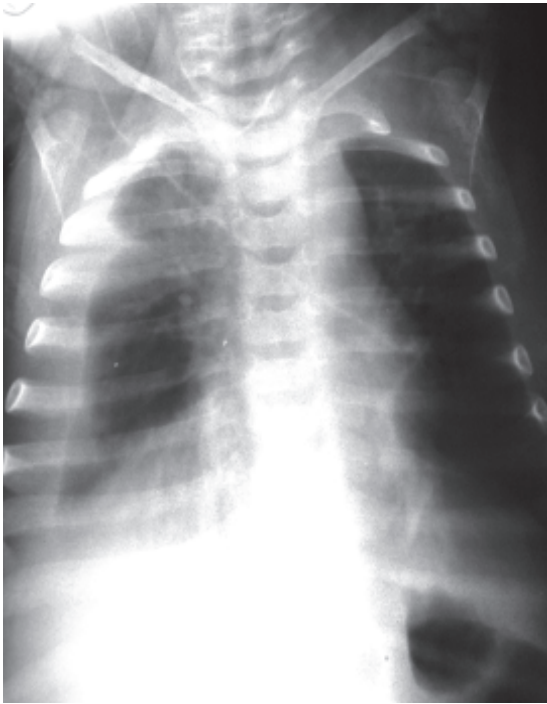


Figura 1. Rx de tórax en decúbito lateral derecho con derrame del 30% (Paciente 1).



Figura 2. Rx de tórax en decúbito lateral derecho con un derrame mayor al 40% (Paciente 2)..

Paciente 1

Niña de siete meses, procedente de Campoalegre Huila, remitida por presentar cuadro clínico de cuatro días de fiebre, deposiciones diarreicas, vómito y exantema con antecedente de 15 días de infección respiratoria alta tratada con amoxicilina. Al examen físico de ingreso se encuentra paciente con peso de 7,5Kg, frecuencia cardíaca (FC) 190 por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 70 por minuto, llenado capilar mayor a cinco segundos, frialdad distal con temperatura central de 38°C, no marca presión arterial (PA), en anuria. Hace sangrado digestivo, hipoglicemia, acidosis metabólica. Se inicia reanimación con cristaloides y coloides sin respuesta, por lo cual se inicia soporte inotrópico con dobutamina, dopamina, milrinone, se hace transfusión de hemoderivados y soporte ventilatorio. La paciente continúa en choque refractario y fallece a las 21 horas de su ingreso (Figura 1).

Paciente 2

Niña de siete meses, procedente de Neiva, cuadro clínico de fiebre de cinco días, deposiciones diarreicas de 15 días de evolución. Al examen físico, peso de 9Kg, FC de 170 por minuto, FR de 35 por minuto, llenado capilar lento, mayor de 5", frialdad distal, sin pulsos periféricos, PA 80/40. La paciente persiste con choque, se inicia soporte inotrópico con Dopamina, dobutamina y milrinone, por sospecha de miocarditis asociada, coloides con albúmina a 1 g/Kg/dosis. Se da soporte ventilatorio y transfusión de hemoderivados por sangrado digestivo. La paciente continúa en choque, anuria, requiriendo manejo con adrenalina. Hace taquicardia ventricular y asistolia sin respuesta a medidas de reanimación y desfibrilación. Fallece a las 21 horas de hospitalización (Figura 2).

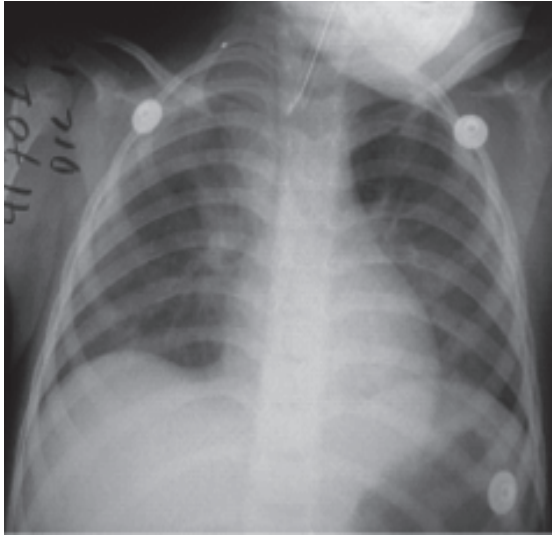


Figura 3. Rx en AP: Congestión vascular pulmonar y cardiomegalia (Paciente 3).

Paciente 3

Niña de 36 meses, procedente del Agrado (Huila), con cuadro clínico de cuatro días de fiebre, hiporexia marcada y adinamia, con emesis de contenido oscuro, rigidez y frialdad, con signos de choque, e inminencia de falla respiratoria. Entra en paro cardiorrespiratorio en Hospital de segundo nivel, realizan maniobras de reanimación y se remite a la UCIP. Ingresó inconsciente, con signos de choque sin PA, FC 131 por minuto, con sangrado por vía digestiva, con hipoglicemia y acidosis metabólica severa. Se realiza reanimación con cristaloides, dopamina, adrenalina, coloide sin mejoría del choque. Presenta fibrilación ventricular que no responde, se realiza reanimación por 30 minutos y fallece a las 5:30 horas de hospitalización (Figura 3).

Discusión

La mortalidad por dengue aumenta durante los picos epidémicos siempre asociado a cuadros de choque como ha sido referido en el sudeste asiático. Por esta razón las UCIP en países del trópico han comenzado a presentar al SSD como

una de las principales causas de hospitalización. Además, se han detectado manifestaciones atípicas cuya presentación y curso contribuyen al desenlace fatal (9).

Los tres pacientes que se presentan tuvieron un cuadro de rápida instauración a su ingreso, con choque, mala perfusión, fuga vascular con índice de efusión pleural mayor al 30 por ciento, evidente compromiso de la función ventricular. Todos presentaron alteraciones metabólicas con acidosis e hipoglicemia, alteración en la función hepática con aumento de niveles de transaminasas, aumento de enzimas cardíacas y coagulopatía con prolongación de tiempos y sangrado de vías digestivas cumpliendo con los criterios para hablar de síndrome de DOM (10).

Los pacientes eran menores de cinco años, una de tres años y dos de siete meses, tuvieron la particularidad de pertenecer al género femenino, hallazgo que se relaciona con lo referido en la literatura (11) donde las niñas, de manera más frecuente hacen las formas severas de dengue. El choque fue refractario al tratamiento y estuvo asociado a disfunción hepática, demostrado por el incremento de aminotransferasas con AST de 52, 244 y 6177 UI/ml, hipoglicemia y tiempos de coagulación totalmente alterados tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo tromboplastina parcial (TTP), además de sangrados de piel y mucosas (Tabla 1).

Se plantea para estos casos una de las manifestaciones atípicas, la hepatopatía (12), como otro elemento para la mortalidad; presentación descrita en la literatura especialmente del sudeste asiático, donde la disfunción hepática producida por el VD es referida como moderada a severa e incluso con casos fatales (1,13,14); datos recientes en Tailandia muestran como, la hepatitis por dengue se ha convertido en la primera causa de hepatitis en niños, superando a las hepatitis A y B,

Tabla 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (m)	7	7	36
Género (F/M)	F	F	F
Días fiebre	4	5	4
SNC anormal	SI	SI	Si
PAS (mmHg)	67	40	0
Falla cardíaca	194	190	142
Arritmia	TV	FV	FV
Índice de efusión pleural (%)	30%	40%	ND
Tamaño Hígado (cm.)	6	5	0
Sangrados	TGI	TGI	TGI
Hemoleucograma			
- Leucocitos	12.810	25.110	18.710
- Neutrófilos	80	47	57.6
- Hematocrito	38	34	29.7
- Plaquetas	65.000	11.000	21000
Glicemia (mg/dl)	45	27	2
Gases: ph:	Sin dato	7.06 - 6.9	7.23
Bicarbonato	Sin dato	6.8 -6.2	10.5
PO2	Sin dato	55 - 52	179
PCO2	Sin dato	24 -31.6	25.6
TP (seg.)	51	59	>120
TPT (seg)	>120	>120	>120
AST (U/L)	244	52	6177
ALT (U/L)	61	516	1020
CPK MB	158	685	702
RT-PCR	DEN3	DEN3	DEN3
PCR	<0.4mg/ml	0.2mg/ml	—
Estancia (h)	24	48	5
BUN	28 mg/ml	32 mg/ml	43 mg/ml
Creatinina		1.1 mg/ml	1.0mg/ml
Troponina T	<0.010ng/d	0.03ng/dl	—

es además la responsable del 33 por ciento de mortalidad secundaria a falla hepática (15).

En el sudeste asiático se destacan las alteraciones hepáticas como signo de mal pronóstico en dengue (16), el consenso de compromiso citolítico hepático se evidencia con la alteración en el metabolismo y funcionalidad de este órgano, con incremento de las enzimas hepáticas (ALT y AST), lo que convierte esta alteración en un elemento importante en la severidad clínica del paciente.

En Brasil, Souza y *col*, graduaron el compromiso hepático en cuatro niveles de acuerdo a los valores de las transaminasas y define como severidad un incremento en cinco o más veces su valor normal (17,18).

Los hallazgos histopatológicos de hígado en casos fatales, describen grados diferentes de hepatitis desde focos aislados de necrosis mediazonal, cuadros masivos con agrupamiento celular y cuerpos de Councilman, apoptosis, degeneración grasa, necrosis hialina de células de

Kupffer, inflamación portal, e incluso presencia de calcificaciones (16,19,20).

Se plantea que el hepatocito y la célula de Kupffer no sólo sufren efectos secundarios por el compromiso sistémico de la enfermedad sino que se convierten en células blanco en las cuales el virus se replica; evidenciado en estudios en los cuales se observan, partículas virales y se recupera material genético del virus con técnicas moleculares y de inmunohistoquímica (21-22). La hepatomegalia presente en los tres pacientes de esta serie, es una herramienta semiológica útil, similar a lo descrito en Cuba y en el sudeste asiático, quienes destacan la hepatomegalia como signo de mal pronóstico y severidad (14,22-24).

No se puede olvidar que la falla hepática induce disminución en la producción de factores de coagulación con bloqueo específicamente en el factor XII, situación que se suma al compromiso de la coagulación producida a partir del endotelio, en la infección por VD, facilitando la coagulopatía y la aparición de sangrados (12). Este aspecto del compromiso hepático debe ser tenido muy en cuenta a futuro ya que el comportamiento de la función hepática se convierte en un nuevo predictor de severidad y de fatalidad (25).

Las alteraciones metabólicas de acidemia e hipoglicemia descritas en la serie pueden explicarse igualmente a partir del compromiso hepático severo en los pacientes, como también por el estado de choque profundo *per se*.

La alteración cardíaca observada con valores de CPK MB de 158, 685 y 702 UI/mL y las alteraciones en la frecuencia y el ritmo cardíaco, con taquicardia ventricular y disfunción ventricular. El compromiso del miocárdico ya ha sido mencionado, algunos autores, lo presentan, como un posible órgano blanco del VD y su

cuadro clínico ha sido descrito como una miocardiopatía de buen pronóstico, con compromiso en la conducción y presentación de bradiarritmias (11), aunque en material de autopsias no se ha demostrado la presencia de virus en el miocardio.

En 1972 aparece una de las primeras publicaciones que reporta miocarditis y cardiomiopatía después de infección por VD (26), otros autores (Nagaratman, 1973 también describieron un arbovirus tipo dengue como causa de miocarditis y pericarditis (27). Posteriormente, Kabra y colaboradores, describieron la presentación de disfunción miocárdica en nueve (16.5%) de 54 pacientes con FDH, determinada ecocardiográficamente (28). Wali JP, en un estudio de 17 pacientes pediátricos con infección por DEN 2, mostró disminución en la función cardíaca, hipoquinesia global y una baja fracción de eyección ventricular (40%) en siete pacientes (29).

Otro reporte de caso mostró un niño quien desarrolló bradicardia debida a disfunción del nodo sinusal después de recuperarse de una infección por VD (30). Sin embargo en publicaciones recientes, este compromiso se describe como potencialmente fatal en pacientes que ingresan a UCI con SSD (31), haciendo más complicada la evolución de los niños y contribuyendo a la mortalidad como en los casos observados en el Huila.

Los fenómenos hemorrágicos en esta serie se presentaron en tres pacientes en quienes hubo alteración en los tiempos de coagulación principalmente prolongación del TTP sin estar asociados a trombocitopenia severa. Las manifestaciones hemorrágicas vistas en dengue son el resultado de un desbalance en los sistemas de coagulación y fibrinólisis. El sistema fibrinolítico está regulado por el balance entre el activador

tisular del plasminógeno (tPA) y su inhibidor (PAI- 1).

En pacientes con FDH se ha observado un aumento en los niveles de tPA con relación alta casi tres veces de tPA /PAI-1 comparado con FD, siendo este un factor predictor de severidad. Un aumento del tPA favorece la fibrinólisis que conduce a la prolongación del TTP activado, como se observó en los pacientes de esta serie. El recuento plaquetario no estuvo severamente comprometido en los pacientes con fenómenos de sangrado, lo que sugiere una alteración cualitativa de las plaquetas descrito como trombocitopatía (32-33).

La DOM se define como una progresiva disfunción en dos o más órganos o sistemas después de una aguda alteración de la homeostasis sistémica (34). Las manifestaciones atípicas secundarias al compromiso hepático, cardiovascular, hematológico y neurológico se han asociado a DOM en pacientes con FDH (31). Existen factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de DOM, incluyendo condiciones inflamatorias infecciosas y no infecciosas, quemaduras, tóxicos, e incluso activación del sistema inmune innato (35). En pediatría se ha descrito la incidencia en algunos reportes del 18 por ciento y en otros del 27 por ciento con una mortalidad del 50 por ciento y que ha estimulado al desarrollo de scores para la clasificación de pronóstico (36).

En los países en desarrollo con condiciones socioeconómicas y nutricionales deficientes, las dificultades en el transporte facilitan los cuadros de DOM; la causa de ingreso a las UCIP en estos países son diferentes por que incluyen patologías propias como son el SSD, malaria, hepatitis y tuberculosis entre otras. En la UCIP la hospitalización por SSD es del 11 por ciento. En estudios en la India, el dengue ocupa el tercer

lugar como causa de hospitalización en UCIP con el 14 por ciento (32).

La severidad de las manifestaciones atípicas observadas especialmente en los períodos epidémicos han sido referidas por autores Brasileños, Asiáticos y Venezolanos como dependientes de la virulencia de los serotipos y las cepas circulantes cuyo ejemplo más reciente es lo sucedido con la última epidemia de DEN3 en la que las alteraciones hepáticas se han convertido en una constante en estas regiones (22,23,25,26), situación que se correlaciona con los casos del Huila en la que se demostró RT-PCR positiva para DEN3, poniendo una alerta sobre esta complicación, con curso potencialmente fatal de manifestación atípica pero no infrecuente, asociada a VD especialmente tres, que se encuentra circulando en Colombia a partir de 2005.

Conclusión

En el diagnóstico de infecciones por VD, deben considerarse formas de la enfermedad que comprometen diferentes órganos, ampliando la definición de severidad por dengue, como en los casos descritos previamente que faciliten un enfoque e intervención oportuna.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Geneva 1997.
2. World Health Organization (WHO). Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Fact. Sheet. Geneva 2002; 117.
3. Salgado D, Rodríguez J, Vega R. Dengue hemorrágico emergencia pediátrica en el Huila. *Pediatría*. 1997; 34: 78-83.
4. Salgado D, Narváez C. Dengue hemorrágico. *Temas pediátricos*. 2002; 19:5-24.
5. Secretaría de Salud Departamental. Análisis de la morbilidad y mortalidad- dengue. *Boletín Epidemiológico Huila*. 2003; 2: 89-93.

6. **Gubler DJ, Kuno G.** Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Wallingford, UK 1997; CAB International. Chap. 13: 273-79.
7. **Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL.** Dengue viral infection. *Post Med J.* 2004; 80: 588-601.
8. **Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U.** Dengue virus infection: Epidemiology, Pathogenesis Clinical presentation- diagnostic and prevention. *J Pediatr.* 1997; 13: 516-24.
9. **Shann F.** Severe dengue: Coming soon to a pediatric intensive care unit near you?. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 490-91.
10. **Graciano A, Balko J, Rahn D, Ahmad N, Giror B.** The pediatric multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scales to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1484-1491.
11. **Martinez- Torres E.** Dengue y Dengue Hemorrágico Aspectos Clínicos. *Salud Pública Mex.* 1995; 37 suppl: 529-44.
12. **Lei H, Yeh T, Liu H, Lin Y, Chen S.** Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci.* 2001; 8: 377-88.
13. **Nimmannitya S.** Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1987; 18:392-97.
14. **Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT.** The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol.* 1997; 148: 273-77.
15. **Poororawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawae V, Boudville I, Bock H.** Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Annals Trop Paed.* 2006; 26: 17-23.
16. **Huerre MR, Lan N, Marianneau P, Hue N, Khun H, Hung N.** Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese's children. *Virchows Arch.* 2001; 438: 107-15.
17. **Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicavate N, Carneiro R da C.** Aminotransferase changes and acute hepatitis with dengue fever: analysis of 1585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8: 156-63.
18. **Kuo C, Tai DI, Chang-Chieng Lan, C-K.** Liver biochemical test and dengue Fever. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 47: 265- 70.
19. **Fabre A, Couverland A, Degott C, Lagorce-Pages C.** Dengue virus induced Hepatitis with chronic calcific changes. *Gut.* 2001; 49: 864-65.
20. **Couvelard A, Marianneau P, Bedel C, Droue MT, Vachon F, Henin D, Deuvel V.** Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. *Hum Pathol.* 1999; 30: 1106- 1110.
21. **Carvalho de M F, 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.
22. **Kamath Shrishu R, Ranjit Suchitra.** Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *The indian journal of pediatrics.* 2006; 73: 889-895.
23. **Larreal Y, Valero N, Estévez J, Reyes I, Maldonado M, Espina L, et al.** Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Invest. Clin.* 2005; 46: 169-78.
24. **Ribeiro R, Goncalves H, Oliveiro J, De Souza O.** Dengue virus type 3, Brazil, 2002. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1376-81.
25. **González M, Vidal D, Cepero J, Lashley M.** Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med Trop.* 1999; 38:13-18.
26. **Obeyesekere I, Hermon Y.** Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). *Br Heart J.* 1972; 34: 821-7.
27. **Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N.** Arbovirus (dengue type) as a cause of acute Myocarditis and pericarditis. *Br Heart J.* 1973; 35: 204- 6.
28. **Kabra SK, Juneja R.** Myocardial Dysfunction in children with dengue Hemorrhagic fever. *Natl Med J India.* 1998; 11:59-61.
29. **Wali JP, Biswas A.** Cardiac Involvement in Dengue Hemorrhagic Fever. *J Cardiol.* 1998; 64:31-6.
30. **Prompan W.** Dengue Myocarditis. *Southeast Asia J. Trop Med Public Health.* 2004; 35: 611-3.
31. **Khilnami P, Sarma D, Zimmerman J.** Epidemiology and peculiarities of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome in New Delhi, India. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1856-1862.
32. **Lawn SD, Tilley R, Lloyd G, Finlayson C, Tolley H, Newman P, et al.** Dengue hemorrhagic fever with fulminant hepatic failure in an immigrant returning to Bangladesh. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1-4.
33. **Chuansumrit A, Yangnararatchakit K.** Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. *Journal Compilation 2006 LMS Group. Transfusion Alternatives in transfusion Medicine* 8. suppl 1:3-11.

- 34. American Collage of Chet Physicians/Society of critical care Medicina Consensus Conference:** Definitions for sepsis and organ failure an guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992; 20: 864-874.
- 35. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al.** Measures, markers and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable. Crit Care Med. 2003; 31:1560-1567.
- 36. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al:** Validation of the paediatric logistic organ dysfunction score: prospective, observational, multicenter study. Lancet 2003; 362:192-197.