

# ¿El antecedente de dengue está asociado a la presencia de Desórdenes Gastrointestinales Funcionales en Niños?

Carlos Alberto Velasco-Benítez<sup>1,\*</sup>, Claudia Jimena Ortiz-Rivera<sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** La patogénesis de los desórdenes gastrointestinales funcionales (DGFs) es multifactorial.

**Objetivo:** Investigar la prevalencia de DGFs luego del antecedente de dengue.

**Materiales y métodos:** Estudio de prevalencia en niños entre 8-18 años de edad. Se tomaron variables sociodemográficas, clínicas y el antecedente del último año de dengue diagnosticado en urgencias. Se aplicó el Cuestionario para Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III en Español para DGFs. El análisis estadístico incluyó el cálculo del OR, con IC95% y Fisher a dos colas, con una  $p < 0.05$  significativo.

**Resultados:** Fueron incluidos 4023 niños con edad  $11,9 \pm 2,3$  años y 50,1% masculinos. La prevalencia para presentar al menos 1 DGFs fue 23.0% y del antecedente de haber presentado dengue en el último año del 7,5%; habiendo predominio en escolares entre 8-12 años de edad (OR=1,56 IC95%=1,20-2,04  $p=0,0006$ ) y con al menos 1 DGFs (OR=1,98 IC95%=1,53-2,56  $p < 0,0001$ ). En los niños que por antecedente presentaron dengue en el último año, hubo diferencias significativas cuando tenían padres separados/divorciados.

**Conclusión:** En este grupo de niños, los DGFs son frecuentes, presentándose mayor oportunidad de tener algún DGFs en los escolares entre los 8-12 años de edad cuando se tiene el antecedente de dengue diagnosticado en un servicio de urgencias.

**Palabras claves:** Desórdenes gastrointestinales funcionales, Estreñimiento funcional, Síndrome de intestino irritable, Dengue

## Is the antecedent of dengue associated with the presence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children?

### Abstract

**Introduction:** The pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) is multifactorial.

**Objective:** To investigate the prevalence of FGIDs after the antecedent of dengue.

**Materials and methods:** Prevalence study in children between 8-18 years of age. Were taken sociodemographic and clinical variables and presence during the last year of dengue diagnosed in the emergency department. The Questionnaire for Pediatric Gastrointestinal Symptoms Roma III in Spanish was applied to FGIDs. The statistical analysis included the calculation of the OR, with 95% CI and two-tailed Fisher's, with a significant  $p < 0.05$  value.

**Results:** 4023 children were included; with age  $11.9 \pm 2.3$  years and 50.1% males. The prevalence to present at least 1 FGIDs was 23.0% and the antecedent of having presented dengue in the last year of 7.5%; having predominance in school children between 8-12 years of age (OR = 1.56 95%CI = 1.20-2.04  $p = 0.0006$ ) and the presence of at least 1 FGIDs (OR = 1.98 95%CI = 1.53-2.56  $p < 0.0001$ ). In children who had dengue in the last year due to an antecedent, there were significant differences when they had separated/divorced parents.

**Conclusion:** In this group of children, the FGIDs are frequent, presenting a greater opportunity to have some FGIDs in schoolchildren between 8-12 years of age when there is an antecedent of dengue diagnosed in an emergency department.

**Key words:** Functional gastrointestinal disorders, Functional constipation, Irritable bowel syndrome, Dengue

## Introducción

Los desórdenes gastrointestinales funcionales (DGFs) constituyen una de las más frecuentes razones de consulta médica en pediatría<sup>1</sup>. La patogénesis de los DGFs es multifactorial, y la idea de que los agentes ambientales pueden estar envuel-

tos en la patogénesis de los DGFs es cada vez más aceptada; siendo, la presencia de los DGFs postinfecciosos ya descrita como una verdadera entidad pediátrica<sup>2,3</sup>.

El dengue se ha convertido en un problema creciente de salud pública, especialmente en Suramérica<sup>4</sup>; siendo la mayor

1 Universidad del Valle. Cali, Colombia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.velasco@correounivalle.edu.co

Calle 5 D No. 38 A 35 Torre 1 Teléfono fijo +57 2 5545226 Celular +57 310 5034020 Consultorio 626 Cali, Colombia

Recibido: 03/12/2017; Recibido con modificaciones: 06/09/2018;

Aceptado: 01/09/2018

Cómo citar este artículo: C.A. Velasco-Benítez, *et al.* ¿El antecedente de dengue está asociado a la presencia de Desórdenes Gastrointestinales Funcionales en Niños? Infectio 2019; 23(2): 161-166

parte de los casos pediátricos<sup>5</sup>, con letalidades hasta del 1.03%<sup>6</sup>. El virus del dengue pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus y se reconocen cuatro virus genética y antigénicamente relacionados (serotipos DENV-1 a DENV-4)<sup>7</sup>. Es una enfermedad transmitida principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*. El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo con evolución clínica y resultados impredecibles. Las manifestaciones digestivas del dengue son igualmente variables. Se desconoce la presencia de DGFs luego de una infección por el virus del dengue. Estableciendo una relación entre estas condiciones puede avanzar nuestro entendimiento de la patogénesis de los DGFs y podría seguir a las modificaciones en nuestro corriente aprovechamiento para las infecciones gastrointestinales.

Pocos estudios relatan la asociación entre DGFs y enfermedades infecciosas; y mucho menos de la patogenia del virus del dengue en el tubo digestivo luego del episodio agudo<sup>7</sup>. Un estudio pediátrico sobre gastroparesia posviral, encuentra que los síntomas gastrointestinales se resuelven en todos los niños dos años después de la infección aguda; lo que parece indicar que las secuelas gastrointestinales postvirales son de corta duración<sup>8</sup>. En adultos, el síndrome del intestino irritable (SII), se ha propuesto como secundario a una infección gastrointestinal resultado de una inflamación transitoria<sup>9-13</sup>. Los estímulos inflamatorios desencadenan un estado hiperalgésico visceral y alteran la función motora intestinal en estos pacientes. Recientemente, han sido sugeridas diversas causas como aumento de la permeabilidad intestinal, alteración de la motilidad, inflamación intestinal persistente caracterizada por un mayor número de linfocitos T y mastocitos, predisposición genética, hiperreactividad del músculo liso a la acetilcolina, exposición antigénica continua (bacteriana, parasitaria o dietética) o respuesta molecular de cuerpo extraño a antígenos<sup>14-17</sup>. En particular, se ha informado<sup>17</sup> que la infiltración de los mastocitos colónicos y la liberación del mediador en la proximidad de la inervación de la mucosa, contribuyen a la percepción del dolor abdominal en pacientes con SII. Debido a que los mediadores de los mastocitos alteran la fisiología del sistema nervioso entérico e inducen hipersensibilidad visceral, su liberación en las proximidades de la inervación del colon sugiere que estos mediadores contribuyen a la alteración de la función sensorial-motora del SII. Ahora, está bien establecido que existe un estrecho vínculo entre las redes neuronal e inmunológica dentro del intestino y el sistema nervioso central con comunicación bidireccional continua, a menudo denominado eje cerebro-intestino. Se han descubierto pruebas de disbiosis en pacientes con SII<sup>15</sup>, sugiriendo también un papel importante del eje microbiota-intestino-cerebro<sup>16-18</sup>.

El objetivo de este trabajo fue investigar la prevalencia de DGFs luego del antecedente un año antes, de haber presentado dengue.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional no experimental tipo prevalencia en niños entre 8 y 18 años de edad de nueve (9) ciudades colombianas a quienes se les tomaron variables sociodemográficas (edad, sexo), familiares (padres separados/divorciados, hijo único, DGFs intrafamiliares), clínicas (peso, talla, índice de masa corporal) y se les preguntó si durante el último año les habían diagnosticado dengue en un servicio de urgencias. Para asegurar la diversidad socioeconómica y maximizar la validez externa de los datos, fueron seleccionados 8 colegios públicos y 4 colegios privados de las diferentes ciudades colombianas, que están distribuidas en las cuatro principales regiones del país: atlántica, pacífica, amazónica y andina, de las que hacen parte más del 97% de la población colombiana. La aceptación de participar en el estudio fue realizada mediante la obtención de la firma del consentimiento informado de los padres o tutores y el asentimiento informado de los niños mayores de 7 años.

El estudio fue conducido de forma sistemática con la misma metodología que se han realizado los estudios previos por el Grupo FINDERS (*Functional International Digestive Epidemiological Research Survey*).

Les fue aplicado el Cuestionario para Síntomas Gastrointestinales Pediátricos Roma III para Escolares y Adolescentes en Español para identificar DGFs, que ya ha sido previamente validado en español, por auto-reporte en los niños mayores de 10 años y de manera guiada por los miembros de la investigación, a los niños entre 8 y 10 años de edad. Los padres y/o tutores de los niños firmaron el consentimiento informado y los niños mayores de 7 años firmaron el asentimiento informado antes de participar en el estudio.

Fueron clasificados en escolares (entre los 8 y 12 años de edad) y en adolescentes (entre los 13 y 18 años de edad). Para el diagnóstico nutricional antropométrico, se utilizó el programa Anthroplus de la Organización Mundial de la Salud, y se realizó el diagnóstico de malnutrición si el Índice de Masa Corporal estaba comprometido entre -2 y -3 desviaciones estándar (DE) (desnutrición leve), superior a -3 DE (desnutrición severa), entre +1 y +2 DE (sobrepeso) y superior a +2 DE (obesidad).

Los datos fueron digitados en una base de datos en Excel y para estar seguros de los datos transferidos, el 10% de los cuestionarios fueron revisados y comparados con los cuestionarios en papel.

El estudio fue aprobado por el Comité de Padres de Familia de cada colegio y por el Comité de ética de la Universidad del Valle de Cali, Colombia según Acta 020-014 de 10-11-2015.

El análisis estadístico incluyó el cálculo del Odds ratio, con un 95% del intervalo de confianza y un valor de p describió la asociación de interés (Stata 10 software, College Station, Texas).

Fue usada la prueba exacta de Fisher a dos colas, y un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Cuatro mil veintitrés niños de 4394 invitados (91,6%) decidieron participar en el estudio; provenientes de Cali, Valle (n=552), Cartagena, Bolívar (n=419), Cúcuta, Santander (n=416), Florencia, Caquetá (n=392), Pereira, Risaralda (n=493), Santander de Quilichao, Cauca (n=352), Soledad, Atlántico (n=382), San Andrés de Sotavento, Córdoba (n=569) y La Unión, Nariño (n=448); con edades entre los 8 y 18 años de edad ( $11,9 \pm 2,3$  años), 50,1% del género masculino, 61,5% adolescentes (13-18 años de edad), 86,4% de colegio público y 28,6% malnutridos.

La prevalencia para presentar al menos 1 DGFs fue del 23,0%, siendo los principales DGFs el estreñimiento funcional en el 11,7%, el síndrome de intestino irritable en el 5,1% y el dolor abdominal funcional en el 2,2%, entre otros (Tabla 1).

El antecedente de haber sido diagnosticado dengue en el último año en un servicio de urgencias fue del 7,5%; habiendo predominio para presentarlo en los escolares entre los 8 y 12 años de edad (OR=1,56 IC95%=1,20-2,04  $p=0,0006$ ) y ante la presencia de al menos 1 DGFs (OR=1,98 IC95%=1,53-2,56  $p<0,0001$ ) (Tabla 2); siendo los principales DGFs en orden de frecuencia: la aerofagia, el síndrome de intestino irritable, el síndrome de dolor abdominal funcional, el estreñimiento funcional, el dolor abdominal funcional y la dispepsia funcional ( $p<0,05$ ) (Tabla 3).

**Tabla 1.** Prevalencia de desórdenes gastrointestinales funcionales en niños colombianos (n=4023)

	n	%
<b>Total</b>	<b>4023</b>	
Sin DGFs	3097	77,0
Con DGFs	926	23,0
<b>Vómito y aerofagia</b>	<b>64</b>	<b>1,6</b>
Aerofagia	34	0,8
Vómito cíclico	14	0,4
Rumiación	16	0,4
<b>Dolor abdominal asociado a DGFs</b>	<b>390</b>	<b>9,7</b>
Dispepsia funcional	39	1,0
Intestino irritable	203	5,1
Migraña abdominal	53	1,3
Dolor abdominal funcional	62	1,5
Síndrome de dolor abdominal funcional	33	0,8
<b>Estreñimiento e incontinencia fecal no retentiva</b>	<b>472</b>	<b>11,7</b>
Estreñimiento funcional	469	11,6
Incontinencia fecal no retentiva	3	0,1

DGFs=desórdenes gastrointestinales funcionales

Cuando se realizó un sub-análisis en los niños que por antecedente presentaron dengue en el último año ( $11,2 \pm 2,2$  años; 50,8% masculinos, 70,8% escolares, 32,0% malnutridos, 87,0% del colegio público) tan solo hubo diferencias significativas cuando tenían padres separados/divorciados ( $p<0,05$ ), más no con malnutrición, hijo único ó DGFs intrafamiliar (Tabla 4).

## Discusión

Los DGFs según el grupo de expertos de los Criterios de Roma IV, son una combinación diversa y variable de síntomas gastrointestinales recurrentes o crónicos que luego de una adecuada evaluación médica, no son atribuibles a otras condiciones médicas<sup>19</sup>. La prevalencia reportada en este estudio de presentar al menos 1 DGFs por medio de los Criterios de Roma III en español, en 1 de cada 4 niños colombianos es similar a la reportada previamente en Pasto, Colombia (29,0%)<sup>20</sup>, en otras ciudades colombianas (23,7%)<sup>21</sup>, y en países latinoamericanos como Ecuador (22,8%)<sup>22</sup>, México (27,3%)<sup>23</sup>, El Salvador (20,0%)<sup>24</sup>, Nicaragua (13,4%)<sup>25</sup> y Panamá (28,7%)<sup>26</sup>, al igual que para los principales DGFs: el estreñimiento funcional, el síndrome de intestino irritable y el dolor abdominal funcional<sup>20-26</sup>.

En el presente estudio descriptivo de corte transversal tipo prevalencia, se reporta hasta 2 veces más oportunidad de presentar algún DGFs cuando se tiene el antecedente de haber sido diagnosticado dengue en un servicio de urgencias. Existen algunos estudios en la edad pediátrica que relatan la presencia de DGFs postinfecciosos. Saps et al.<sup>3</sup>, al investigar el desarrollo de los DGFs luego de un episodio de EDA bacteriana, estudió 44 casos y 44 controles de niños entre 3 y 19 años de edad (edad promedio 8,1 años), 46 del género masculino, con coprocultivos positivos, con seguimiento a 6 meses; encontrando un incremento significativo en los casos de DGFs luego de una infección bacteriana, lo que indica que los DGFs postinfecciosos ocurren en pediatría. Así mismo describen que el riesgo relativo para desarrollar algún DGFs luego del episodio diarreico fue de 3.2 (IC95% = 1.2-7.9), y no encontraron al sexo o a la edad como posibles factores de riesgo para presentar algún DGFs. Este mismo autor<sup>27</sup>, en un estudio de casos (n=44) y controles (n=44) en niños de Chicago, Estados Unidos y Nápoles, Italia, entre los 4 y 8 años de edad, 52,3% del género masculino, con historia de una EDA secundaria a rotavirus, a quienes siguen durante más de 2 años, no encuentran relación con el incremento del riesgo de dolor abdominal relacionado a DGFs; sin embargo, plantean dentro de la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII), que el aumento en las citocinas proinflamatorias de la mucosa intestinal, puede ser inducido como consecuencia de la enfermedad diarreica aguda (EDA) infecciosa (SII post-infeccioso). Tampoco encuentran una correlación significativa entre el tiempo de seguimiento y los resultados obtenidos a pesar que la prevalencia de DGFs postinfecciosos por año fue del 30,0% para el 2002, del 9,0% para el 2003 y del 12,5% para el 2004. Finalmente, Pensabene

**Tabla 2.** Características de niños con desórdenes gastrointestinales funcionales y dengue (n=4023)

	Antecedente de dengue				
	Sí	No	OR	IC95%	p
<b>Grupo de edad</b>					
Adolescentes	88	1461	1,00		
Escolares	213	2261	1,56	1,20-2,04	0,0006
<b>Sexo</b>					
Femenino	148	1861	1,00		
Masculino	153	1861	1,03	0,81-1,31	0,7816
<b>Colegio</b>					
Público	39	510	1,00		
Privado	262	3212	1,06	0,74-1,55	0,7171
<b>DGFs</b>					
No	193	2904	1,00		
Sí	108	818	1,98	1,53-2,56	<0,0001

DGFs=desórdenes gastrointestinales funcionales

et al.<sup>2</sup>, investigaron prospectivamente la ocurrencia de DGFs postinfeccioso diagnosticados por los Criterios de Roma III, en un estudio de casos y controles en 64 niños de 4.1±14.1 años de edad, 36 del género masculino, con EDA de diferente etiología infecciosa y seguimiento hasta por 6 meses, soportando que los DGFs postinfecciosos son una verdadera entidad en pediatría. Ellos reportan que el diagnóstico de presentar algún DGFs fue más frecuente en pacientes expuestos en comparación con los controles al 1 mes de la diarrea aguda (40,6% vs 12,5% [p = 0, 02, RR = 1,9]), a los 3 meses más tarde (53,0% vs 15,6% [p = 0,003, RR = 2,2]), y a los 6 meses después (46,8% vs 15,6% [p = 0,01, RR = 1,9]).

En otros estudios latinoamericanos de prevalencia en niños con DGFs se han descrito posibles asociaciones como el sexo femenino (OR=1,63 IC95%=1,16-3,38 p=0,03)<sup>20</sup>, la escuela pública (OR=1,97 IC95%=1,16-3,38 p=0,007)<sup>24</sup>, tener padres separados/divorciados (OR=1,22 IC95%=1,05-1,41 p<0,01)<sup>21</sup> y los niños entre los 8 y 12 años de edad (OR=1,22 IC95%=1,05-1,41 p=0,0063)<sup>21</sup>.

El dolor abdominal funcional afecta a los niños en su calidad de vida, socialización y ausentismo escolar y pueden tener a largo plazo implicaciones psicológicas. En este estudio, los niños con dengue y DGFs, tenían más padres separados/divorciados (p=0.009). El dolor abdominal funcional, ha sido también un importante impacto económico en las familias debido a los costos médicos y días de trabajo perdidos. No hay estudios previos que asocien la presencia de DGFs y dengue. Sin embargo, algunos de ellos hacen referencia

a las manifestaciones digestivas del dengue. Ho et al.<sup>28</sup>, en 100 niños de Taiwan, menores de 18 años, 64.3% del género masculino, promedio de edad 14 años (rango entre los 2 y 18 años), 97.1% con dengue febril, reportan un 44.7% de náuseas y vómito y un 26.5% de diarrea. Pires Neto et al.<sup>29</sup>, en 84 niños brasileños menores de 18 años, 51.2% masculinos, relatan dolor abdominal en el 75.0%, vómito en el 71.8% y diarrea en el 28.1%. Sahana et al.<sup>30</sup>, en 81 niños de la India, 67.9% niños, con edad promedio los 8 años, presentaron vómito en el 60.5% y dolor abdominal en el 32.0% de los casos. da Silva Pone et al.<sup>31</sup>, en 145 niños de Brasil, 53.1% niñas, 69.0% entre los 2 y 11 años de edad, 69.0% dolor abdominal, 23.4% diarrea y 77.2% vómito.

Si bien es cierto, nuestro estudio, es observacional, sería un preámbulo para contribuir al entendimiento de la patogénesis de los DGFs que aún permanece elusiva. Se requiere de estudios de causalidad a posteriori en donde el principal objetivo involucre al modelo biosicosocial, paradigma aceptado, dentro de un marco de referencia que integre los procesos biológicos y sicosociales, entre ellos, los factores ambientales. Los cambios en la flora intestinal y su homeostasis han sido propuestos como factores importantes en la patogénesis del SII, uno de los más comunes DGFs. Esta interacción del modelo bio-psico-social<sup>32,33</sup>, la cual predispone a una alteración en el eje cerebral-intestinal<sup>34</sup>, conlleva a las manifestaciones del sistema gastrointestinal<sup>35</sup>, generalmente secundario a una combinación de alteraciones en la motilidad, hipersensibilidad visceral<sup>36</sup> y alteración en la mucosa o en la microbiota intestinal<sup>37</sup>.

Se pretende con estos resultados incentivar a la realización de estudios nacionales que aporten datos locales sobre la epidemiología y patogénesis de cada área y así permitan proveer cuidados de atención médica y planear estrategias de salud pública locales. Así mismo, que involucre conceptos genéticos, nutricionales, ambientales, psicosociales, culturales

**Tabla 3.** Relación entre el antecedente de dengue y la presencia de desórdenes gastrointestinales funcionales (n=4023)

	OR	IC95%	p
Aerofagia	3,41	1,88-5,90	<0,0001
Síndrome de intestino irritable	2,35	1,52-3,54	<0,0001
Migraña abdominal	2,27	1,06-4,42	0,0112
Síndrome de dolor abdominal funcional	2,03	1,21-3,26	0,0023
Estreñimiento funcional	1,95	1,45-2,60	<0,0001
Dolor abdominal funcional	1,90	1,31-2,69	0,0002
Dispepsia funcional	1,03	0,20-3,29	0,9600
Incontinencia fecal no retentiva	0,88	0,02-5,84	0,9043
Síndrome de rumiación del adolescente	0,47	0,01-2,90	0,4540
Síndrome de vómito cíclico	0,34	0,008-2,04	0,2670

**Tabla 4.** Antecedente de dengue y variables en desórdenes gastrointestinales funcionales (n=301)

	Dengue		P
	DGFs +	DGFs -	
<b>Malnutrición</b>			
No	71	133	0,307
Si	37	59	
<b>Padres separados</b>			
No	47	112	0,009
Si	61	80	
<b>Hijo único</b>			
No	98	174	0,536
Si	10	17	
<b>DGFs intrafamiliar</b>			
No	98	168	0,296
Si	10	23	

DGFs=desórdenes gastrointestinales funcionales

y socioeconómicos asociados a los infecciosos, muy propios de cada región. El mejor entendimiento del porqué de los resultados obtenidos, abogará por la investigación multinacional que definirá de una mejor manera, los síntomas, la comorbilidad y la calidad de vida relacionada con la salud de los niños con DGFs<sup>38</sup>.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, se incluyen, el gran tamaño de muestra; la inclusión de niños tanto de colegios públicos como privados; la participación de diferentes ciudades y municipios de cuatro de las seis regiones del país, y la similitud en los métodos con las investigaciones previas del grupo FINDERS (*Functional International Digestive Epidemiological Research Survey*), que permite las comparaciones entre los estudios. Entre nuestras limitaciones está el tipo de estudio, que no permite identificar causalidad, eventualidad que se corregiría a posteriori con la realización de estudios de casos y controles y cohortes; igualmente, involucrar ciudades y municipios de las otras dos regiones del país, así, como tener un diagnóstico certero del dengue por medio de paraclínicos, que permita una mejor clasificación del mismo.

En conclusión, en este grupo de escolares y adolescentes colombianos, los DGFs son frecuentes, presentándose mayor oportunidad de tener algún DGFs, entre ellos el síndrome de intestino irritable, en los escolares entre los 8 y 12 años de edad, cuando se tiene el antecedente de haber sido diagnosticado con dengue en un servicio de urgencias.

### 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.

**Autoría.** Todos los autores participaron en el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de resultados, así como en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

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

**Financiamiento.** Autofinanciado.

**Conflictos de interés.** Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 847-51.
2. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, Ciliberto D, Campanozzi A, Gentile T, et al. Postinfectious Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Multicenter Prospective Study. *J Pediatr.* 2015; 166: 903-7.
3. Saps M, Pensabene L, Di Marino L, Stainano A, Wechsler J, Zheng X, et al. Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr.* 2008; 152: 812-16.
4. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009.
5. Bhattacharya MK, Maitra S, Ganguly A, Bhattacharya A, Sinha A. Dengue: a growing menace - a snapshot of recent facts, figures & remedies. *Int J Biomed Sci.* 2013; 9: 61e7.
6. Rodríguez JR, Salgado DM, Panqueba CA, Vega MR, Garzón M, Castro D. Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infectio.* 2008; 12: 247-53.
7. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. *J Infect.* 2014; 69: S77-86.
8. Naftali T, Yishai R, Zangen T, Levine A. Post-infectious gastroparesis: clinical and electrogastrographic aspects. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1423-8.
9. Gwee KA. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2001; 4: 287-91.
10. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, et al. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1970-5.
11. Schwille-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, Enck P. Post-infectious irritable bowel syndrome-a review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 997-1003.
12. Schwille-Kiuntke J, Enck P, Zendler C, Krieg M, Polster AV, Klosterhalfen S, et al. Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e479-88.
13. Dai C, Jiang M. The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:67-72.
14. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004; 126: 693-702.
15. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1557-67.
16. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 2012; 12: 667-72.
17. Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 127.
18. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70: 55-69.
19. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1456-68.
20. Saps M, Nichols-Vinueza DX, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. Prevalence

- of functional gastrointestinal disorders in Colombian school children. *J Pediatr*. 2014; 164: 542-45.
21. Saps M, Moreno-Gómez JE, Ramírez-Hernández CR, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. A nationwide study on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017; 74: 407-12.
  22. Jativa E, Velasco-Benítez CA, Koppen IJN, Jativa Z, Saps M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children in Ecuador. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63: 25-28.
  23. Dhroove G, Saps M, García-Bueno C, Leyva Jiménez A, Rodríguez-Reynosa LL, Velasco-Benítez CA. Prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales en escolares mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017; 82: 13-18.
  24. Zablah R, Velasco-Benítez CA, Merlos I, Bonilla S, Saps M. Prevalencia de trastornos funcionales gastrointestinales en niños en edad escolar en El Salvador. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015; 80: 186-91.
  25. Mejía M, Velasco-Benítez CA, Díaz J. La prevalencia y las posibles asociaciones de los desórdenes gastrointestinales funcionales en escolares y adolescentes de colegios privados de Managua, Nicaragua. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2017; 47: 163-68.
  26. Lu PL, Saps M, Chanis RA, Velasco-Benítez CA. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in children in Panama: a school-based study. *Acta Pædiatr*. 2016; 105: e232-36.
  27. Saps M, Pensabene L, Turco R, Staiano A, Cupuro D, Di Lorenzo C. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49: 580-83.
  28. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 2013; 20: 75
  29. Pires Neto RJ, Borges de Sá SL, Catunda Pinho S, Holanda Pucci F, Rodrigues Teófilo C, Dourado Evangelista P, et al. Dengue infection in children and adolescents: Clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 2013; 46: 765-68.
  30. Sahana KS, Sujatha R. Clinical Profile of Dengue Among Children According to Revised WHO Classification: Analysis of a 2012 Outbreak from Southern India. *Indian J Pediatr*. 2015; 82: 109-13.
  31. Moura Pone S, Marques Hökerberg YH, Carvalhaes de Oliveira RV, Paiva Daumas R, Moura Pone T, da Silva Pone MV, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92: 464-71.
  32. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/ Adolescent. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1456-68.
  33. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 694-97.
  34. Jones MP, Dillely JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: Anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18: 91-103.
  35. van Oudenhove L, Vandenbergh J, Demyttenaere K, Tack J. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: A historical perspective. *Digestion*. 2010; 82: 201-10.
  36. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722: 79-94.
  37. Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2007; 19: 29-46.
  38. Velasco-Benítez CA. Trastornos gastrointestinales funcionales en adolescentes latinoamericanos: desde la Argentina hasta México. *Rev Gastroenterol Mex* 2018 ; 83(4): 365-366. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.06.001.