

Artículo Original

Comparación clínica y laboratorial de la fiebre amarilla severa versus dengue grave en Perú

Clinical and laboratory differences between severe yellow fever and severe dengue in emergency patients

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.625.012>

Raúl Montalvo ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0003-0227-8850>

Anibal Diaz-Lazo ²

<https://orcid.org/0000-0002-9282-9435>

Miguel Montalvo ²

<https://orcid.org/0000-0001-9589-2088>

Carina Ninahuanca ³

<https://orcid.org/0000-0002-6098-0480>

Recibido: 07/07/2022

Aceptado: 15/10/2022

RESUMEN

En los centros de Emergencia con poco apoyo de laboratorio, es difícil diferenciar a los pacientes con dengue grave y fiebre amarilla severa. El objetivo fue comparar el perfil clínico y de laboratorio de los pacientes con dengue grave y fiebre amarilla severa en Urgencias. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue y fiebre amarilla en el período 2018 a 2020 atendidos en la Unidad de Emergencia del Hospital Carrión, Huancayo-Perú. Se evaluaron un total de 35 pacientes, 11 pacientes (31,4%) fueron diagnosticados con fiebre amarilla severa y 24 pacientes (68,5%) con dengue grave. La media de los resultados de laboratorio con fiebre amarilla severa fueron bilirrubina indirecta 4,7 mg/dL, aspartato transaminasa 4463 UI/L, transaminasa aminotransferasa 4329 UI/L, creatinina 4,9 mg/dl. En pacientes con dengue grave el hematocrito promedio fue 51,8, hemoglobina 17,6 g/dl, plaquetas $24 \times 103/\text{mm}$. En pacientes con síndrome icterico-febril la presencia de bradicardia, bilirrubina indirecta elevada y transaminasas muy elevadas debe hacer sospechar de fiebre amarilla; mientras que los pacientes que acuden por ascitis, derrame pleural, aumento de hematocrito y deficiencia de plaquetas, se debe tratar como dengue grave sobre todo en Unidades de Emergencia con poco apoyo de laboratorio.

Palabras clave: dengue grave, fiebre amarilla, ictericia, laboratorio.

ABSTRACT

In Emergency centers with little laboratory support, differentiating patients with dengue and yellow fever is difficult. The Aim was to compare the clinical and laboratory profile of patients with severe dengue and severe yellow fever in the Emergency unit. We conducted a retrospective observational study of patients with a confirmed diagnosis of dengue and yellow fever in the period 2018 to 2020 treated in the Emergency Unit of the Carrión hospital, Huancayo-Peru. A total of 35 patients were evaluated, 11 patients (31.4%) were diagnosed with severe yellow fever and 24 patients (68.5%) with severe dengue. The mean laboratory results in patients with severe yellow fever were indirect bilirubin 4.7 mg/dL, aspartate transaminase 4463 IU/L, transaminase aminotransferase 4329 IU/L, creatinine 4.9 mg / dl. In patients with severe dengue were hematocrit 51.8, hemoglobin 17.6 g / dl, platelets $24 \times 103 / \text{mm}$. In patients with syndrome jaundice and fever the presence of bradycardia, elevated indirect bilirubin, and very elevated transaminases should be suspicious for yellow fever; while in patients who come for ascites, pleural effusion, increased hematocrit and platelet deficiency, it should be treated as severe dengue especially in Emergency Units with little laboratory support.

Keywords: dengue, yellow fever, jaundice, laboratory.

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Cesar Vallejo, Trujillo, Perú.

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú.

³ Universidad Nacional del centro del Perú, Huancayo, Perú.

*Autor de Correspondencia: otivo3@hotmail.com

Introducción

Las infecciones virales son actualmente el problema más importante para la salud pública, dentro de este grupo se destacan aquellas producidas por los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos), que ocasionan síndromes febriles con hemorragia y pueden causar la muerte en un porcentaje considerable de pacientes debido a las dificultades en el diagnóstico clínico y de laboratorio (Calderón *et al.*, 2022).

La fiebre amarilla y el dengue son alguna de estas arbovirosis que se transmiten por la picadura del mosquito Aedes, comparten los reservorios (humanos y primates), se distribuyen globalmente en áreas tropicales (De almeida *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2022; ismail *et al.*, 2022). En el Perú existen zonas endémicas de transmisión de ambas enfermedades denominadas cuencas, pertenecientes al nicho ecológico denominado selva alta (rupa-rupa) y Amazonía peruana (Mir *et al.*, 2017; Dostal *et al.*, 2022; García *et al.*, 2022).



La selva central de Perú es la segunda región que reporta mayor número de casos de esta arbovirosis con incremento de afectados en los últimos años, en el año 2019 informaron 61 casos confirmados de fiebre amarilla y 252 casos confirmados de dengue grave siendo este número el doble en relación al año 2018 (Guzmán *et al.*, 2018; OMS, 2020; Rodríguez *et al.*, 2021). Los casos graves de estas patologías fueron remitidos al Hospital Daniel Alcides Carrión ubicado en la región central del Perú.

A pesar de las campañas de vacunación contra la fiebre amarilla y los programas de control de vectores; los ciclos zoonóticos y los casos de infección humana persisten y se reflejan en el informe de brotes cada cierto período de tiempo. En pacientes graves procedentes de áreas endémicas de arbovirosis es difícil diferenciarlos por sus características clínicas similares catalogado inicialmente como síndrome icterico-febril.

El objetivo de este estudio fue identificar las diferencias del perfil clínico y de laboratorio de pacientes con dengue grave y fiebre amarilla severo.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico confirmado de dengue severo y fiebre amarilla severa desde enero de 2018 hasta diciembre de 2020 que ingresaron a la unidad de Emergencia del Hospital Daniel Alcides Carrión, ubicado en el centro del Perú.

Población y muestra

Durante el período de estudio; Se atendieron 18 pacientes con fiebre amarilla, de los cuales 11 presentaron fiebre amarilla severa, y se hospitalizaron 89 pacientes con diagnóstico de dengue, de los cuales 24 presentaron dengue grave. Todos los pacientes con enfermedad grave confirmada entraron en el estudio.

Los pacientes fueron confirmados con dengue o fiebre amarilla, a través del laboratorio de referencia del Instituto Nacional de Salud (INS) donde se les realizaron las pruebas de amplificación de ARN viral por PCR y la detección de anticuerpos IgM, IgG por ELISA tanto para fiebre amarilla como para Dengue, en este último caracterizando las secuencias NS1 y NS2 del virus.

Definición de variables

Definición de Dengue grave: Cuando el paciente con diagnóstico confirmado de dengue presentó uno o más de los siguientes criterios: 1. Shock por extravasación de plasma y/o acumulación de líquido con dificultad respiratoria; 2. Sangrado profuso que se considera clínicamente importante; 3. Compromiso grave de órganos (OMS, 2018; Moras *et al.*, 2022).

Definición de fiebre amarilla severa: Presencia de oliguria, algún signo de sangrado, bradicardia, insuficiencia hepática y renal, disfunción cerebral, convulsiones o coma (OMS, 2018; Oyono *et al.*, 2022).

Definición de variables secundarias: Ascitis se definió por la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal evidenciada en el estudio ecográfico y derrame pleural a la evidencia de líquido en la radiografía de tórax o ecografía pleural; la frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto se catalogó como bradicardia; Se denominó hemorragia a la evidencia de pérdida de sangre de algún tejido o mucosa e hipotensión es la presión arterial menor de 90mmHg presión sistólica y/o presión diastólica menor de 60mmHg.

Procedimientos y análisis de datos

La información clínica de los pacientes fue registrada en una ficha de recolección de datos posteriormente esta información fue analizada en el programa estadístico Stata versión 14.0. Para describir las variables categóricas se utilizaron frecuencias, porcentajes y para las variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar, valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos determinados por el Test de Student o el Test de Fisher según el tipo de variable.

Resultados

De un total de 35 pacientes que ingresaron al estudio, 11 pacientes (31,4%) tenían diagnóstico de fiebre amarilla severa confirmada, la mayoría (81,8%) eran del sexo masculino ($p = 0,035$) con una edad promedio de 30 años, 24 pacientes tenían dengue grave (68,5%), de los cuales más de la mitad (58,3%) eran mujeres ($p = 0,035$), cuya edad promedio fue de 40 años (Tabla 1).

El tiempo promedio de enfermedad en ambos grupos de pacientes fue similar ($p = 0,048$) siendo en promedio 5 días en fiebre amarilla severa y 8 días en dengue severo. Asimismo, el tiempo de estancia hospitalaria fue de 6,8 días y 8,7 días respectivamente.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con dengue grave y fiebre amarilla severa al ingreso al Servicio de Urgencias del Hospital Carrión, 2018-2020.

Características clínicas	Fiebre amarilla severa	Dengue severo	p
Edad (media)	30	40	0,95
Sexo: Masculino	9(81,8%)	10 (41,7%)	0,035
Frecuencia cardíaca (media)	51,8	105,5	<0,01
TE (media en días)	5	7	0,041
EH (media de días)	6,8	8,7	0,08
Vacunación previa*	1(9,1%)	12(50%)	0,027
Comorbilidad	2(18,2%)	6(25%)	1,0
Cuadro clínico:			
Equimosis	3(27,3%)	13(54,2%)	0,17
Diarrea	0	6(25%)	0,15
Vómitos	4(36,4%)	10(41,7%)	1,0
Rash	0	7(29,2%)	0,04
Hematemesis	3(27,3%)	4(16,7%)	0,65
Dolor abdominal	6(54,6%)	8(33,3%)	0,28
Dolor óseo	0	4(16,7%)	0,55
Dolor retroocular	2(20%)	5(20,8%)	1,0
Artralgia	2(20%)	5(20,8%)	1,0
Cefalea	6(60%)	14(58,3%)	1,0
Mialgia	6(54,6%)	14(58,3%)	1,0

TE:Tiempo de enfermedad; EH:Estancia hospitalaria; Vacunación previa contra fiebre amarilla

Del total de pacientes con fiebre amarilla severa, solo 1 (9%) participante informó haber recibido la vacuna contra la fiebre amarilla, mientras que la mitad de los pacientes con dengue grave recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla ($p = 0,027$). La frecuencia cardíaca fue menor a 60 latidos por minuto en promedio en pacientes con fiebre amarilla severa en comparación con los pacientes con dengue severo que presentaron 105,5 latidos por minuto en promedio ($p < 0,01$).

Los síntomas más frecuentes de los pacientes que presentaron fiebre amarilla severa fueron cefalea (60%), trastornos del SNC (54,6%), mialgia (54,6%), dolor abdominal (54,6%), vómitos (36,4%), algún signo de sangrado (27,3%), hematemesis (27,3%), retroocular dolor (20%), artralgia (20%). Por otro lado, las manifestaciones más frecuentes de los pacientes con dengue grave fueron: cefalea (58,3%), mialgias (58,3%), algún signo de sangrado (54,2%), vómitos (41,7%), dolor abdominal (33,3%), trastorno del nivel de conciencia (29,17 %), exantema (29,17 %), diarrea (25 %), hematemesis (16,7 %) y dolor óseo (16,7 %).

Tabla 2. Perfil de laboratorio de los pacientes con dengue grave y fiebre amarilla grave al ingreso a Urgencias del Hospital Carrión 2018-2020.

Laboratorio	Fiebre amarilla severa	Dengue severo	p
Bilirrubina total	6,68	1,98	<0,01
Bilirrubina indirecta	4,73	1,69	<0,01
Fosfatasa alcalina	530,3	109,37	<0,01
AST	4463,545	305,38	<0,01
ALT	4329,182	129,8	<0,01
Plaquetas	138000,0	24166,67	<0,01
TTPA	65,875	45,93875	0,057
Leucocitos	4054,545	4610,417	0,14
Hematocrito	39,04167	51,80909	<0,01
Hemoglobina	12,625	17,64545	<0,01
Creatinina	4,96	1,75	<0,01
Urea	82,63636	70,8	0,052
Albúmina	3,62	3,11	0,062

AST (TGO) aspartato aminotransferasa; ALT (TGP) alanina aminotransferasa; TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activada

Los hallazgos de laboratorio (Tabla 2) mostraron niveles elevados de bilirrubina en fiebre amarilla grave en comparación con dengue grave con predominio de bilirrubina indirecta ($p < 0,01$) y presentó fosfatasa alcalina y transaminasas. Mayor elevación de fiebre amarilla severa en comparación con dengue grave ($p < 0,01$).

En los pacientes con dengue grave presentaron niveles muy bajos de plaquetas en comparación con la fiebre amarilla severa que presenta cambios leves ($p < 0,01$). El tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) fue elevado en ambas enfermedades, pero predominantemente en la fiebre amarilla severa.

Dentro de los análisis de sangre. Los niveles de leucocitos ($p = 0,14$) están dentro de los niveles normales. El hematocrito está ligeramente aumentado en el dengue grave y lo contrario se evidenció en la fiebre amarilla severa donde estuvo ligeramente disminuido ($p < 0,01$). De igual forma, en el dengue grave los niveles de hemoglobina se encuentran elevados en comparación con la fiebre amarilla severa que se encuentra disminuida ($p < 0,01$)

Tabla 3. Complicaciones y tratamiento de apoyo recibido de pacientes con dengue grave y fiebre amarilla tóxica en el Hospital Carrión 2018-2020.

Complicaciones	Fiebre amarilla severa	Dengue severa	p
Ingreso a UCI	3(27,3%)	6(25%)	1,0
Falleció	4(36,5%)	3(12,5%)	1,0
Miocarditis	1(9,1%)	4(16,67)	1,0
Falla renal a la admisión	3(27,3%)	3(12,5%)	0,352
Ascitis	0 (0%)	9(37,5%)	0,033
Efusión pleural	0 (0%)	5 (20,83%)	0,151
Hipotensión	7(63,64%)	8(33,33%)	0,144
Tratamiento:			
Plasma fresco congelado	4(36,4%)	6(25%)	0,689
Diálisis	2(18,2%)	3(12,5%)	0,65

UCI, Unidad de cuidados intensivos

Los niveles de creatinina estuvieron elevados en dengue grave por encima de 1,2 mg/dl y en fiebre amarilla estos valores fueron más elevados: 4,96 mg/dl ($p < 0,01$). Mientras que los niveles de urea se incrementan por encima de 40 mg/dl ($p = 0,052$) en fiebre amarilla severa.

La albúmina no evidenció alteración en sus valores en ambas patologías mostrando cifras normales en fiebre amarilla severa y en dengue grave mínimamente disminuidos ($p = 0,062$).

La ascitis fue la complicación más frecuente (37,5%) del dengue grave ($p = 0,033$), mientras que esta complicación no se presentó en la fiebre amarilla severa. Por otro lado, la complicación más frecuente (63,64%) de la fiebre amarilla fue la hipotensión, siendo esta la segunda complicación más frecuente (33,33%) en el dengue grave. Las complicaciones del SNC evidenciadas por la alteración del nivel de conciencia fueron la segunda manifestación clínica más frecuente en la fiebre amarilla severa.

La mortalidad tuvo mayor índice en fiebre amarilla severa (36,5%) en comparación con dengue grave (12,5%), con respecto al ingreso a cuidados intensivos, presencia de miocarditis y exposición a hemodiálisis no se encontraron diferencias significativas.

El derrame pleural se observó exclusivamente en el dengue grave (20,83%) y no se manifestó en la fiebre amarilla severa. Los pacientes con fiebre amarilla severa (36,4 %) recibieron un mayor número de transfusiones de plasma fresco congelado que los pacientes con dengue hemorrágico grave (25 %) y la evidencia de insuficiencia renal fue mayor en los pacientes con fiebre amarilla grave (27,3 %).

Discusión

Nuestro estudio pretende diferenciar el perfil clínico y de laboratorio de los pacientes que acuden a urgencias con diagnóstico probable de dengue grave y fiebre amarilla severa debido a características similares en ambos cuadros infecciosos, esta diferenciación contribuirá al manejo clínico de estos casos y reducir la morbimortalidad mientras se confirman estas patologías. Se estudiaron 35 pacientes, de ellos el 31,4% presentó fiebre amarilla severa y el 68,5% dengue grave.

Sorprende evidenciar la ausencia de vacunación contra la fiebre amarilla en el grupo que desarrolló fiebre amarilla severa, solo un caso reportó el antecedente de vacunación, de acuerdo con otros estudios (Meregildo *et al.*, 2019), no podemos inferir las razones por las cuales la vacuna no funcionó en este caso, ya que hay muchos factores: inmunidad, eficacia vacunal, dosis e intervalos. En el resto de casos no hubo conciencia sobre la importancia de la vacunación.

Actualmente, el refuerzo de dosis de la vacuna 17D (anti-amarilla) ha sido muy cuestionado por el tiempo de la memoria inmunológica que induce y la evidencia que sugiere que la protección es por diez años, sin embargo esta dosis de refuerzo puede ser beneficiosa para epidemias y endemias, especialmente en aquellas inmunizados en la infancia (Araujo *et al.*, 2022; Esson *et al.*, 2022). Estos datos son alarmantes debido a la escasa cobertura poblacional de vacunación anti amarilla, por lo que debe ser un punto de partida para investigar la efectividad de la vacuna contra la fiebre amarilla en nuestra población.

Las dos patologías presentaron tiempo de enfermedad corto (5 en fiebre amarilla severa y 7 días en dengue grave) y esto concuerda con otros estudios realizados (Gehrke *et al.*, 2021; Guindo *et al.*, 2022).

Dentro de las características clínicas encontramos que la bradicardia relativa (signo de Faget) fue hallada en los pacientes con fiebre amarilla severa ($p < 0,01$), signo inespecífico pero muy importante para ser considerado en casos de fiebre amarilla severa (Wakimoto *et al.*, 2017; Aliaga *et al.*, 2022).

En nuestro estudio se detectó la ascitis mediante el estudio ecográfico encontrándose en el 37,5% de los pacientes con dengue grave y en ningún paciente con fiebre amarilla severa. Esto difiere de algunos estudios sobre dengue grave, donde la ascitis fue un hallazgo inusual (Abubakar *et al.*, 2022), sin embargo, la población de estos estudios fue mayormente dengue no grave. Por el contrario, en un estudio en el sur de la India fue un hallazgo importante en todos los casos (Balasubramani *et al.*, 2022) donde la mayoría de los pacientes tenían dengue grave. La presencia de ascitis en dengue puede deberse a la lesión directa del endotelio vascular por los antígenos virales afectando su permeabilidad. Si bien ninguno de los pacientes con fiebre amarilla severa presentó ascitis, no encontramos artículos relacionados con la presencia de ascitis en la fiebre amarilla severa.

En cuanto al hematocrito, en pacientes con dengue grave encontramos hemoconcentración (media de 51,8) y con valores de hemoglobina ligeramente elevada (media de 17,64) que coincide con un estudio realizado en Malasia (Mallhi *et al.*, 2015), otro estudio en la India (Bhandari *et al.*, 2022) encontro que la hemoconcentración está asociada con la gravedad de la enfermedad, describiendo valores de hematocrito medio 49 ($p < 0,001$) 20% por encima del rango normal y validando las guías de práctica clínica por sospecha de fuga de plasma (MHM, 2021) también se describieron niveles normales de hemoglobina (media de 14,48). Estos resultados son similares a un estudio realizado en Tailandia (Srisuphanunt *et al.*, 2022), donde el 65% de los pacientes con enfermedad grave presentaron hemoconcentración en algún momento durante la hospitalización, definida como hematocrito superior al 45%. En el caso de la fiebre amarilla severa, nuestro estudio describe niveles de hematocrito levemente disminuidos (media de 39,04) y hemoglobina baja (media de 12,62). Encontramos un reporte de caso con datos no similares en una paciente con enfermedad neurotrópica de Creutzfeldt Jakob (Cohen *et al.*, 2022) que tenía hematocrito elevado y hemoglobina baja, este caso sospechoso de fiebre amarilla fue confirmados por PCR.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, la elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina se observó tanto en fiebre amarilla severa como en dengue grave, sin embargo, estos exámenes de laboratorio en nuestro estudio fueron mucho más altos en fiebre amarilla severa respecto al dengue severo, esto coincide con otros estudios donde hubo además lesión renal (Arantes *et al.*, 2021; Bailey *et al.*, 2021). Estos resultados respaldan el conocimiento que se tiene sobre la afectación hepática en fiebre amarilla. Existen algunos estudios que evidencian injuria hepática severa en dengue grave, principalmente en afectación sistémica terminal (Swamy *et al.*, 2021).

La trombocitopenia estuvo presente en ambas patologías, pero fue más severa ($< 50.000/\text{mm}^3$) en el dengue grave, lo que concuerda con un estudio realizado en pacientes con dengue e insuficiencia respiratoria, que reportó trombocitopenia grave en el 82,61% de los casos de pacientes con dengue grave (Kalimuddin *et al.*, 2022) y similar a lo encontrado en otro estudio en Pakistán, donde los pacientes con dengue grave tenían trombocitopenia y plaquetas significativamente más bajas que los casos con dengue no grave (Arshad *et al.*, 2022) hallazgo que también fue reportado en pacientes que además presentan linfocitopenia (Acharya *et al.*, 2022). Esto contrasta con el estudio realizado en Puerto Maldonado, Perú, donde el recuento de plaquetas de los pacientes con dengue grave se encontraba dentro de los rangos normales, excepto en el grupo de 10 a 19 años que se encontraban por debajo de $150.000/\text{mm}^3$ (Rojas *et al.*, 2015). Por otro lado, en un reporte de un paciente con fiebre amarilla que desarrolló coagulación intravascular diseminada presentó recuentos bajos de plaquetas desde el inicio de la enfermedad (Crochemore *et al.*, 2020).

La insuficiencia renal es una manifestación severa y mortal de la fiebre amarilla y los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) superiores a 100 mg/ml se asocian con una mayor mortalidad (OMS, 2018). En nuestro estudio, no evaluamos el BUN pero la elevación de creatinina fue significativamente mayor en pacientes con fiebre amarilla severa (4,96 mg/dL en promedio) en comparación con el dengue grave en donde la elevación fue menor (1,75 mg/dL en promedio), sin embargo valores más elevados de creatinina pueden ser observados en pacientes con dengue grave refractarios al tratamiento intensivo (Batra *et al.*, 2022).

Consideraciones finales

En pacientes con síndrome icterico-febril que provengan de zonas endémicas de dengue y fiebre amarilla; la presencia de bradicardia, bilirrubina indirecta elevada y transaminasas muy elevadas debe hacer sospechar de fiebre amarilla severa; mientras que en los pacientes que presentan ascitis, derrame pleural, aumento del hematocrito y deficiencia de plaquetas, debe tratarse como dengue grave, especialmente en los centros de salud donde el apoyo de laboratorio es deficiente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de salud del servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo.

Referencias

- AbuBakar, S., Puteh, S., Kastner, R., Oliver, L., Lim, S. H., Hanley, R., & Gallagher, E. (2022). Epidemiology (2012-2019) and costs (2009-2019) of dengue in Malaysia: a systematic literature review. *International journal of infectious diseases*, S1201-9712(22)00505-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.09.006>
- Acharya, S., Shukla, S., Sontakke, T., Vs, I., Bagga, C., Dronamraju, S., & Giri, A. (2022). A Case Report of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) - An Unusual Complication of Dengue Infection. *Cureus*, 14(7), e26504. <https://doi.org/10.7759/cureus.26504>
- Aliaga-Samanez, A., Real, R., Segura, M., Marfil-Daza, C., & Olivero, J. (2022). Yellow fever surveillance suggests zoonotic and anthroponotic emergent potential. *Communications biology*, 5(1), 530. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03492-9>
- Arantes, M. F., Seabra, V. F., Lins, P., Rodríguez, C. E., Reichert, B. V., Silveira, M., Li, H. Y., Malbouisson, L. M., & Andrade, L. (2021). Risk Factors for Acute Kidney Injury and Death in Patients Infected With the Yellow Fever Virus During the 2018 Outbreak in São Paulo, Brazil. *Kidney international reports*, 7(3), 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.021>
- Araújo Lagos, L. W., Jesus Lopes de Abreu, A., Caetano, R., & Braga, J. U. (2022). Yellow fever vaccine safety in immunocompromised individuals: a systematic review and meta-analysis. *Journal of travel medicine*, taac095. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac095>
- Arshad, H., Bashir, M., Mushtaq, U. S., Intiaz, H., Rajpar, R., Alam, M. F., Fatima, S., Rehman, A., Abbas, K., & Talpur, A. S. (2022). Clinical Characteristics and Symptomatology Associated With Dengue Fever. *Cureus*, 14(7), e26677. <https://doi.org/10.7759/cureus.26677>
- Bailey, A. L., Kang, L. I., de Assis Barros D'Elia Zanella, L., Silveira, C., Ho, Y. L., Foquet, L., Bial, G. (2020). Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(51), 32648–32656. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014096117>
- Balasubramani, S., Govindaraj, V., Agarwal, R., Pathania, A., & Vij, A. (2022). COVID-19 Antibodies as Predictor of Severe Dengue among Hospitalized Children with Dengue Illness in the Post-third-wave Period of COVID-19 Infection in India. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(9), 11–12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0092>
- Batra, N., Kaur, N., & Pethekar, A. (2022). Acute Kidney Injury in Dengue Fever: A One-year Hospital-based Prospective Cross-sectional Study. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(6), 11–12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0024>
- Bhandari, S., Rankawat, G., Goyal, B., Lohmror, A., Gupta, V., & Singh, A. (2022). Establishment of SMS Dengue Severity Score. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(9), 11–12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0095>
- Calderón-Peláez, M. A., Coronel-Ruiz, C., Castellanos, J. E., & Velandia-Romero, M. L. (2022). Endothelial Dysfunction, HMGB1, and Dengue: An Enigma to Solve. *Viruses*, 14(8), 1765. <https://doi.org/10.3390/v14081765>
- Cohen, M., Nguyen, M., Nix, C. D., Case, B., Nickerson, J. P., Bernard, J., Durrant, J., Safarpour, D., Tucker, T., Vagnerova, K., & Messer, W. B. (2022). Case Report: Yellow Fever Vaccine-Associated Neurotropic Disease and Associated MRI, EEG, and CSF Findings. *Frontiers in neurology*, 12, 779014. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.779014>
- Crochemore, T., Savioli, F. A., Guerra, J., & Kalmar, E. (2020). Thromboelastometry identifies coagulopathy associated with liver failure and disseminated intravascular coagulation caused by yellow fever, guiding specific hemostatic therapy: a case report. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 32(3), 474–478. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200078>
- De Almeida, I. F., Lana, R. M., & Codeço, C. T. (2022). How heterogeneous is the dengue transmission profile in Brazil? A study in six Brazilian states. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(9), e0010746. Advance online publication. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010746>

- Dostal, T., Meisner, J., Munayco, C., García, P. J., Cárcamo, C., Pérez Lu, J. E., Morin, C., Frisbie, L., & Rabinowitz, P. M. (2022). The effect of weather and climate on dengue outbreak risk in Peru, 2000-2018: A time-series analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(6), e0010479. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010479>
- Esson, R., Rodrigues De Sousa, E., Benair, L., Devard, N., Soulet, D., Gillet, A., Bassard, I., Falque, S., Chareyre, A., Marmin, M., Girerd-Chambaz, Y., Logvinoff, C., & Navarro Sanchez, M. E. (2022). Phenotypic and genetic characterization of a next generation live-attenuated yellow fever vaccine candidate. *Vaccine*, 40(38), 5641–5650. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.043>
- García, M. P., Padilla, C., Figueroa, D., Manrique, C., & Cabezas, C. (2022). Emergence of the Cosmopolitan genotype of dengue virus serotype 2 (DENV2) in Madre de Dios, Peru, 2019. Emergencia del genotipo Cosmopolitano del virus dengue serotipo 2 (DENV2) en Madre de Dios, Perú, 2019. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 39(1), 126–128. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.391.10861>
- Gehrke, F., Cardoso Gois, K., da Costa Alves Aguiar Reis, B., Zorello Laporta, G., & Affonso Fonseca, F. L. (2021). Dengue 2 serotype and yellow fever coinfection. *Access microbiology*, 3(12), 000300. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000300>
- Guindo-Coulibaly, N., Kpan, M., Adja, A. M., Kouadio, A., Assouho, K. F., Zoh, D. D., Azongnibo, K., Remoue, F., & Fournet, F. (2022). Seasonal variation and intra urban heterogeneity of the entomological risk of transmission of dengue and yellow fever in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Medical and veterinary entomology*, 36(3), 329–337. <https://doi.org/10.1111/mve.12571>
- Guzmán J. (2018). Dengue Epidemiological Situation in Peru, to the SE 52-2017. 2018;26 (52):1628-30.
- Ismail, S., Fildes, R., Ahmad, R., Wan Mohamad Ali, W. N., & Omar, T. (2022). The practicality of Malaysia dengue outbreak forecasting model as an early warning system. *Infectious Disease Modelling*, 7(3), 510–525. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2022.07.008>
- Kalimuddin, S., Teh, Y. E., Wee, L. E., Paintal, S., Sasisekharan, R., Low, J. G., Sheth, S. K., & Ooi, E. E. (2022). Chronic sequelae complicate convalescence from both dengue and acute viral respiratory illness. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(8), e0010724. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010724>
- Meregildo-Rodríguez, E. D., & Villegas-Chiroque, M. (2019). Jungle yellow fever with positive serology for leptospira in a young peruvian male. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 36(4), 700–704. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.364.4347>
- MHM: Ministry of Health of Malaysia. (2021). Academy of Medicine of Malaysia. Clinical Practice guidelines on management of dengue infection in adults. Disponible en: www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=32
- MINSA- National Center for Epidemiology, Disease Prevention and Control. Number of Yellow Fever cases. Peru 2000-2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2018/SE52/f_amarilla.pdf.
- Moras, E., Achappa, B., Murlimanju, B. V., Raj, G., Holla, R., Madi, D., D'Souza, N. V., & Mahalingam, S. (2022). Early diagnostic markers in predicting the severity of dengue disease. *3 Biotech*, 12(10), 268. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03334-9>
- Oyono, M. G., Kenmoe, S., Abanda, N. N., Takuissu, G. R., Ebogo-Belobo, J. T., Kenfack-Momo, R., Kengne-Nde, C. (2022). Epidemiology of yellow fever virus in humans, arthropods, and non-human primates in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(7), e0010610. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010610>
- Rodríguez-Morales, A. J., Bonilla-Aldana, D. K., Suárez, J. A., Franco-Paredes, C., Forero-Peña, D. A., Mattar, S., Villamil-Gómez. (2021). Yellow fever reemergence in Venezuela - Implications for international travelers and Latin American countries during the COVID-19 pandemic. *Travel medicine and infectious disease*, 44, 102192. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102192>
- Santos, J. M., Capinha, C., Rocha, J., & Sousa, C. A. (2022). The current and future distribution of the yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*) on Madeira Island. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(9), e0010715. Advance online publication. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010715>
- Srisuphanunt, M., Puttaruk, P., Kooltheat, N., Katzenmeier, G., & Wilairatana, P. (2022). Prognostic Indicators for the Early Prediction of Severe Dengue Infection: A Retrospective Study in a University Hospital in Thailand. *Tropical medicine and infectious disease*, 7(8), 162. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080162>
- Swamy, A. M., Mahesh, P. Y., & Rajashekar, S. T. (2021). Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *The Pan African medical journal*, 40, 261. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.40.261.29795>

- Wakimoto, M. D., Camacho, L., Gonin, M. L., & Brasil, P. (2017). Clinical and Laboratory Factors Associated with Severe Dengue: A Case-Control Study of Hospitalized Children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 64(5), 373-381. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx078>
- World Health Organization - WHO. Report of Serious Dengue. 2018; 10 (13). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- World Health Organization - WHO. Yellow Fever Report. 2018; 05 (1). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.