



ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN DENGUE GRAVE

Autores: Dra. Lis Marlyn Rodríguez García¹, Dr.C Vicente José Hernández Moreno², Dr. Juan Ramón Jorge Fernández³

¹Especialista 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias, MsC. Bioética, Profesor Instructor, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, correo: rlismarlyn@gmail.com

²Especialista 2do. Grado en Immunología Básica y Clínica, MsC. Infectología, Profesor Titular e Investigador Auxiliar, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

³Especialista 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Profesor, Instructor, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba

Resumen

Introducción: El virus del Dengue es la principal arbovirosis desde la perspectiva de la salud pública mundial. Un porcentaje de los casos graves de Dengue, tiene un desenlace fatal a pesar de una adecuada conducta médica. **Objetivo General:** Valorar la capacidad predictiva del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) para predecir la mortalidad en pacientes con dengue grave. **Metodología:** Para el presente trabajo se realizó una búsqueda en Internet utilizando buscadores entre los cuales se encuentran Google Académico y otros específicos relacionados con la medicina como MEDLINE, LILACS, SciELO y Pubmed. Se observa en esta revisión más de un 70% de la literatura actualizada de los últimos 5 años. **Desarrollo:** La situación epidemiológica con esta enfermedad ha acelerado la búsqueda de biomarcadores pronósticos que permitan una detección temprana de los pacientes con mayor riesgo de fallecimiento. La falta de herramientas predictivas confiables constituye un reto importante en el manejo clínico, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, donde las decisiones terapéuticas requieren ser rápidas y exactas. **Conclusiones:** El Índice Neutrófilo-Linfocito podría predecir la mortalidad en los pacientes con Dengue Grave.

Palabras claves: Dengue Grave; Neutrófilos; Linfocitos; Mortalidad; Pronóstico; Biomarcadores



INTRODUCCIÓN

El virus del Dengue es la principal arbovirosis desde la perspectiva de la salud pública mundial. Perteneciente a la familia de los Flavivirus existen 4 tipos de estos virus, también llamados serotipos y se transmite sobre todo por la picadura del mosquito *Aedes Aegypti*. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cambio climático, el crecimiento acelerado de la población mundial y la escasez de recursos médicos son algunos de los factores que han llevado al aumento incontenible de casos con Dengue. Se estima que por cada año existen 400 millones de casos, afectándose más de 100 países, incluyendo a los Estados Unidos de América y Europa.^{1,2}

Actualmente se conoce que el mosquito *Aedes* está presente en Europa, principalmente el *Albopictus*. La primera confirmación de la presencia del mosquito en Europa fue reportada en Francia en el año 2004; ya para el 2010, la transmisión autóctona fue un hecho en este país. Existen otros países europeos que mantienen una continua vigilancia sobre los vectores, como Italia y Suiza, siendo en este último de mayor peso, los casos importados. De forma general el dengue está siendo visto como una preocupación creciente en este continente.³

En el caso del continente africano se han documentado casos de pacientes con Dengue desde el 1779; no obstante, la epidemiología de esta enfermedad no es fiel debido a la falta de estudios concernientes al tema en esta área; concluyéndose que existe un reporte subestimado de los casos reales. Se estima que desde el año 2010, existen 15.7 millones de casos por este virus; mientras que varios estudios de modelos matemáticos calculan que la carga de pacientes con el virus, en cualquier grado de gravedad, es igual a la existente en América, aunque esta última recibe más atención por parte de los medios informativos. En otro continente, Australia, se han reportado extensos brotes de dengue desde el año 1990, aunque no es autóctono de la zona. De igual forma mantienen una continua vigilancia epidemiológica.^{4,5}

Esta zoonosis resultó ser la más frecuente en América Latina en el año 2022; al siguiente año, en Brasil, se registraron más de un millón de casos sospechosos de dengue, con más de 1000 fallecidos en este período. Para el año 2024, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), reportaba casos de dengue en 20 países del área; lo cual hace énfasis en la necesidad de lidiar con esta virosis.⁶ En Cuba a pesar de la presencia de los 4 serotipos estuvo entre los países con menor



afectación de la región; y solo el 0,59% de los casos diagnosticados progresaron a formas graves de la enfermedad.⁷

En la evolución de la enfermedad existen 3 etapas: febril, crítica y la convalecencia, o etapa final. En la transición de la etapa febril a la crítica, se han estudiado varios signos clínicos de alarma por parte de la OMS; sin embargo, la evidencia en la cual se sustentan estos signos es débil y algunas de las definiciones son subjetivas. Establecer un algoritmo de predicción precoz de transición al dengue grave es de alta prioridad, sobre todo en las áreas endémicas, no obstante, esto aún no se ha logrado.⁸

Uno de los principales exámenes complementarios en las infecciones es el Leucograma; el conteo de Plaquetas y el Hematocrito son utilizados generalmente como indicadores de infección por Dengue, no tanto así el conteo de leucocitos. Los neutrófilos y los linfocitos constituyen el 80% de los leucocitos, siendo los principales participantes en la respuesta del organismo ante la infección o agresión.⁹

El Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) es un biomarcador simple y accesible que se calcula a partir de un hemograma completo, dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos. Su importancia radica en que refleja el estado inflamatorio sistémico y el equilibrio entre la inmunidad innata (representada por los neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (representada por los linfocitos).⁹⁻¹⁵

Un INL elevado se asocia con una combinación de neutrofilia (aumento de neutrófilos) y linfopenia (disminución de linfocitos). Esta desregulación refleja un desequilibrio entre la inflamación aguda y crónica del sistema inmunitario. La linfopenia indica una respuesta inmune adaptativa debilitada, mientras que la neutrofilia señala una respuesta inflamatoria significativa. Se ha demostrado que los niveles crecientes de neutrófilos se correlacionan con una menor supervivencia global, y, a la inversa, los niveles crecientes de linfocitos se asocian con una mejor supervivencia.^{10,12,14-17}

Por tanto, se pretende en esta investigación estudiar si existe relación causal entre el Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) y la mortalidad del paciente con Dengue, para de esta forma tener una herramienta que permita conocer sobre qué casos es necesario optimizar la vigilancia clínica y epidemiológica.



OBJETIVO GENERAL

Valorar la capacidad predictiva del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) para predecir la mortalidad en pacientes con dengue grave.

METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda en Internet utilizando buscadores entre los cuales se encuentran Google Académico y otros específicos relacionados con la medicina como MEDLINE, LILACS, SciELO y Pubmed. Se observa en esta revisión más de un 70% de la literatura actualizada de los últimos 5 años.

DESARROLLO

El virus del dengue es pequeño, esférico y de una sola cadena de ARN, con 10700 bases. Pertenecce al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*; se constituye entonces por 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales. Dependiendo de las diferencias en estas proteínas es que se clasifica en 4 serotipos fundamentalmente, aunque existe un quinto serotipo descubierto en Malasia. Cada serotipo contiene varios genotipos que filogenéticamente se basan en una variación de secuencia en uno de sus genes. La infección por cada serotipo confiere inmunidad de por vida para ese serotipo. Al contrario, la infección por otro serotipo diferente causa enfermedad grave.^{2,10}

Los pasos claves por los cuales una persona que padece Dengue puede llegar a desarrollar Fiebre por Dengue Hemorrágico es aún un misterio y ha sido causa de controversias. Sus anticuerpos pueden influir de distintas maneras en el proceso de la enfermedad. En un estudio reciente la transmisión pasiva de anticuerpos aumentó la carga viral en primates no humanos de experimentación; mientras que un estudio en humanos, demostró de igual forma que la carga viral pico se relaciona de forma directa con la severidad de la enfermedad.²

Los grupos más susceptibles a desarrollar el Dengue Grave son los niños y las personas con infección secundaria por un segundo serotipo. La explicación más frecuente a este fenómeno es el aumento dependiente de anticuerpos. Cuando una respuesta inmune produce anticuerpos que reconocen y atacan a patógenos pero que son incapaces de detener la infección, se conoce como efecto de amplificación dependiente de anticuerpos. Como resultado el patógeno puede entrar a la célula y



empeorar la respuesta inmunológica porque estos anticuerpos se comportan como un “caballo de Troya”. Este efecto inicialmente se relacionó con la severidad del dengue en los niños con una primera infección por dengue y que posteriormente presentaban Fiebre Hemorrágica por Dengue. En la actualidad se conoce que las madres pueden transmitir a sus hijos los anticuerpos IgG. Por tanto, cuando un recién nacido es picado por un mosquito Aedes, se observan manifestaciones clínicas severas, ya que los anticuerpos originales no tienen capacidades neutralizantes. Cuando este efecto se presenta, la infección del virus y su propagación aumentan, lo que trae como consecuencia el aumento de la producción de múltiples citoquinas por las células inmunes, lo que se conoce como tormenta de citoquinas, lo que conlleva a mayor gravedad de la enfermedad.¹⁶

La infección por dengue consta de 3 fases: febril, crítica y de convalecencia o recuperación. La fase crítica, es la fase en la que puede existir peligro para la vida con la ocurrencia de síntomas más graves debido a la fuga del plasma al tercer espacio y al sangrado interno. Esta fase se reconoce por el incremento de la concentración del plasma que aumenta los valores del Hematocrito. La fuga vascular ocurre principalmente en los espacios peritoneales que pueden ser detectados por un estudio ultrasonográfico del abdomen, en el que se observa signos de edema alrededor de la vesícula biliar y colección de fluidos alrededor de la misma. De forma indirecta estos son signos de alarma de entrada del paciente en la fase crítica. El aumento del Hematocrito por encima de un 20% del basal y la hipoalbuminemia son indicadores de esta fase crítica. La fuga vascular o capilar como también se conoce suele ocurrir en 24 a 48 horas, también se asocia esta fase al riesgo incrementado de sangrado y de disfunción hepática.^{10,15}

El diagnóstico de confirmación puede hacerse de forma directa al detectar los componentes en la sangre, o de forma indirecta por serología. La elección del test depende de en qué momento de la enfermedad se quiere aplicar. Durante la fase febril, la circulación de los componentes del virus en sangre es elevada; se pueden detectar ácidos nucleicos virales mediante la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real, o se puede detectar la proteína no estructural soluble 1 mediante una evaluación enzimoinmunoanálisis de adsorción, (del inglés ELISA). La serología se utiliza para detectar anticuerpos IgM e IgG, a partir del quinto día de la enfermedad. Un alto título de anticuerpos de hemoaglutinación habla a favor de una infección por dengue secundaria.¹⁰ La conducta actual es la terapia de soporte, cuyo objetivo es limitar las



complicaciones y la severidad de los síntomas. La reposición hídrica es clave en la fase crítica.¹⁸

El INL es un biomarcador pronóstico rentable, fácilmente disponible y reproducible que ha demostrado su utilidad en diversas condiciones médicas, como en enfermedades inflamatorias e infecciosas (incluido COVID-19 y RSV).^{2,3,9}

En la COVID-19, el INL más alto al ingreso o al diagnóstico, se asoció con un mayor riesgo de muerte, progresión a enfermedad grave, necesidad de hospitalización, ingreso a la UCI y necesidad de ventilación mecánica. Cada unidad de INL aumentada resultó en un 8% más de mortalidad.¹⁻⁸

En algunos estudios sobre el cáncer, específicamente en pacientes hospitalizados con cáncer sólido y COVID-19, se demostró que un INL por encima de 8.3 se asociaba con un mayor riesgo de muerte. Su valor predictivo aumentó unos días después del ingreso (alcanzando su pico), no obstante, perdió su utilidad clínica a las 3 semanas post-ingreso a medida que el paciente se recuperó y la inflamación disminuyó. Se ha observado una correlación positiva entre el INL y otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP), D-dímero, ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH), sugiriendo que el INL puede reflejar el nivel de otras reacciones inflamatorias. De hecho, el INL ha mostrado una mayor especificidad y sensibilidad para la gravedad de la enfermedad en comparación con la CRP y otros índices.^{4,6,8}

En el Virus Sincitial Respiratorio: un aumento en los niveles de INL ($\text{delta INL} > 0$) dentro de las primeras 48 horas de hospitalización predijo un resultado adverso (muerte o necesidad de ventilación mecánica) en pacientes hospitalizados con RSV, independientemente de la edad, el sexo o las comorbilidades. Esto sugiere que la tendencia del INL, más que su valor inicial, puede ser un predictor importante en algunas infecciones virales.³

La predicción de la mortalidad en las UCI es un área crítica de investigación que busca identificar a los pacientes de alto riesgo y mejorar la asignación de recursos y las intervenciones clínicas. Los estudios revisados emplean diversas metodologías, desde el análisis de datos clínicos y biomarcadores hasta algoritmos avanzados de aprendizaje automático, para desentrañar los factores predictivos de resultados adversos.¹⁰⁻¹⁹

Biomarcadores y parámetros fisiológicos: el lactato deshidrogenasa (LDH) se ha identificado como un predictor crucial tanto de la mortalidad como de la duración de la estancia en la UCI en pacientes críticos en general. Se asocia con daño celular y se



eleva en condiciones como infecciones, enfermedades hematológicas o daño hepático. Los niveles de lactato y la relación lactato/bicarbonato (L/B) tienen un alto valor predictivo para la mortalidad en niños con síndrome de shock por dengue (SSD) en la UCI pediátrica. La relación L/B mostró un valor pronóstico mejor que el lactato solo cuando se combinó con otros factores clínicos. Otros biomarcadores importantes incluyen la pCO₂, la brecha aniónica, los electrolitos (como el potasio), el INR (razón internacional normalizada), la creatinina, el bicarbonato y el recuento de glóbulos blancos (WBC), que proporcionan información valiosa sobre el estado metabólico, la función orgánica y la respuesta inflamatoria en pacientes de UCI.^{13,14,16,18}

Si bien el INL ha sido reportado como marcador de gravedad y de mal pronóstico en pacientes con COVID-19, no ha sido así en el caso del dengue. Sin embargo, en pacientes con coinfección de dengue y SARS-CoV-2, se observó un INL significativamente más alto en el grupo de coinfección, el cual también estuvo asociado con peores resultados clínicos y una mayor tasa de mortalidad en pacientes ingresados en la UCI (unidad de cuidados intensivos). Esto sugiere una correlación entre un INL elevado y resultados graves, incluyendo la mortalidad, en el contexto de la coinfección, no solo de dengue puro. Para el dengue solo, un estudio encontró que un INL elevado se correlacionaba con estancias hospitalarias más prolongadas. Sin embargo, el mismo estudio reveló una correlación inesperada y negativa entre la gravedad del dengue y el INL, mostrando que los individuos con una puntuación de gravedad más alta tenían un INL más bajo (2.7 vs. 6.3). Esto sugiere que, al menos en ese contexto, un INL más alto no indicaba necesariamente una mayor gravedad del dengue en sí. En el esfuerzo por diferenciar la COVID-19 del dengue, el INL se identificó como un parámetro hematológico que era significativamente más alto en pacientes con COVID-19 que en pacientes con dengue. Se propuso que el INL, junto con los recuentos de neutrófilos y plaquetas, podría ser una herramienta útil para distinguir entre ambas enfermedades, mostrando una alta sensibilidad y especificidad para la COVID-19.²⁰⁻²³

El dengue, siendo una de las arbovirosis de mayor impacto global, se caracteriza por una respuesta inmunoinflamatoria compleja que determina la evolución clínica y la severidad del cuadro, especialmente en su forma grave que conlleva alta morbimortalidad. El Índice Neutrófilo-Linfocito (INL), es un biomarcador inflamatorio de bajo costo y amplia disponibilidad que refleja el balance entre la inmunidad innata y adaptativa. Alteraciones en el INL, específicamente valores elevados, indican



neutrofilia concomitante con linfopenia, estados asociados con inflamación sistémica exacerbada y disfunción inmunológica, patrones observados en enfermedades infecciosas graves.

Recker y colaboradores encontraron una correlación inesperada: los pacientes con un puntaje de gravedad de dengue más alto (Gravedad 2 según la OMS) presentaron un INL más bajo (mediana de 2.7) en comparación con aquellos con menor gravedad (Gravedad 1) (mediana de 6.3) Sin embargo, este mismo estudio señaló que un INL elevado se asoció con períodos de hospitalización más prolongados en pacientes con dengue. Esta aparente contradicción se explica por un "sesgo de tiempo de adelanto": a mayor duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario, menor fue el INL en el momento de la admisión. Esto sugiere que el INL puede disminuir a medida que avanza la enfermedad de dengue, y los pacientes más graves podrían ser admitidos más tarde

Otro estudio (Vasey et al.) examinó el Índice Linfocitos/Neutrófilos (ILN), que es el inverso del INL. Este estudio encontró que el ILN absoluto mostró un "aumento temporal específico" a medida que los pacientes con dengue entraban en la fase crítica de la enfermedad. Esto implica que el INL tendería a disminuir a medida que el dengue progresa hacia una fase más grave o crítica.²⁴⁻²⁷

En el contexto del dengue grave, la evaluación del INL podría ofrecer un marcador pronóstico útil para predecir la mortalidad, permitiendo una estratificación temprana del riesgo y optimizando la toma de decisiones clínicas en unidades de cuidado intensivo.

En general, la elevación del INL se interpretaría como signo de mayor inflamación y posible peor pronóstico, pero la complejidad inmunológica del dengue, en particular por coinfecciones o por la presencia de distintos serogrupos, se podría modificar esta relación; lo que indica que aún no hay un consenso firme y se requiere más investigación para validar el valor predictivo del INL en dengue grave de forma concluyente.



CONCLUSIONES

- El dengue es una arbovirosis de gran relevancia mundial, cuya incidencia y gravedad han aumentado debido a factores ambientales y poblacionales.
- El Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) es un biomarcador accesible que refleja el balance inmunológico y la inflamación sistémica en infecciones virales como el dengue grave.
- Aunque el INL elevado se asocia generalmente con peor pronóstico en infecciones, su valor predictivo en dengue grave presenta hallazgos aún inconsistentes, requiriendo mayor investigación.
- La utilidad del INL en la estratificación del riesgo y predicción de mortalidad en dengue grave es prometedora, pero se necesita validación adicional para su aplicación clínica.
- Se recomienda profundizar en estudios que integren el INL con otros marcadores para mejorar los modelos predictivos en el manejo del dengue grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barret AD. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: ELSEVIER; 2015. p.1881-1903.
2. Parveen S, Riaz Z, Saeed S, Ishaque U, Sultana M, Faiz Z, et al. Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. J. Water Health. 2023 Nov 21; 21 (11): 1632-1650. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38017595/>
3. Buchs A, Conde A, Frank A, Gottet C, Hedrich N, Lovey T, et al. The threat of dengue in Europe. New microbes and new infections. 2022 Nov 30; 101061. Disponibel en: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101061>
4. Gainor EM, Harris E, LaBeaud AD. Uncovering the Burden of Dengue in Africa: Considerations on Magnitude, Misdiagnosis, and Ancestry. Viruses. 2022; 14 (233). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v14020233>
5. Silburn A, Arndell J. The impact of dengue viruses: Surveillance, response, and public health implications in Queensland, Australia. Public Health in Practice. 2024 Jul 4; 8 (100529). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666535224000661?via%3Dihub>
6. Santos-Sansone NM, Negri-Boschiero M, Lima-Marson FA. Dengue outbreaks in Brazil and Latin America: the new and continuing challenges. Int J Infect Dis. 2024; 147(107192). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10221906/>
7. Blanco-Alvarez RM, Carbonell-Labadie SH. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento del dengue en Cuba. Rev16deabril. 2023; 62. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1769/941
8. Wilder-Smith A, Eng-Eong O, Horstick O, Wills B. Dengue. Lancet. 2019 Jan 26; 393: 350-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696575/>
9. Agrawal S, Kumar S, Talwar D, Patel M, Reddy H. Significance of Neutrophile-lymphocyte Ratio, Neutrophil-platelet Ratio, and Neutrophil-to-lymphocyte and Platelet Ratio in Predicting Outcomes in Dengue Patients on Admission in

- Wardha, Maharashtra, India: A Retrospective Cohort Study. JCDR. 2023 Nov; 17(11). Disponible en: [https://www.jcdr.net/articles/PDF/18658/65292_CE\[Ra1\]_F\(IS\)_QC&Ref\(KK_IS\)_PF1\(HB_DK_KM\)_PFA\(HB_KM\)_PN\(KM\).pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/18658/65292_CE[Ra1]_F(IS)_QC&Ref(KK_IS)_PF1(HB_DK_KM)_PFA(HB_KM)_PN(KM).pdf)
10. Justesen MM, Jakobsen KK, Bendtsen SK, Garset-Zamani M, Mordhorst C, Carlander A-LF, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for the Outcome of HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Viruses*. 2023 Jan 10;15(1):198. doi: 10.3390/v15010198.
 11. Heshmat-Ghahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol*. 2023 Oct 4; 13:1228076. doi: 10.3389/fonc.2023.1228076.
 12. Shusterman E, Prozan L, Ablin JN, Weiss-Meilik A, Adler A, Choshen G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend at admission predicts adverse outcome in hospitalized respiratory syncytial virus patients. *Heliyon*. 2023 May;9(5): e16482. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e16482.
 13. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol*. 2021 Oct 22; 12:741061. doi: 10.3389/fimmu.2021.741061.
 14. Kaboudanian Ardestani S, Salehi MR, Attaran B, Hashemi SM, Sadeghi S, Ghaffarpour S, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (INL) and Derived INL Combination: A Cost-effective Predictor of Moderate to Severe COVID-19 Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jun;21(3):241–53. doi: 10.18502/ijaai.v21i3.9798.
 15. Díaz-Couselo FA, Flagel S, Nicolini C, Halac S, Manzano N, Aguirre M, et al. Impact of high neutrophil-to-lymphocyte ratio on survival in hospitalized cancer patients with COVID-19. *Cancer Med*. 2023 Apr;12(6):7164–9. doi: 10.1002/cam4.5426.
 16. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatzadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(Suppl1): S531–5. doi: 10.22088/cjim.11.0.531.
 17. Mousavi-Nasab SD, Mardani R, Azadani HN, zali F, Vasmehjani AA, Sabeti S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in



- mild versus severe COVID-19 patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020 Fall;13(4):361–6.
18. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med.* 2022; 22 (1): 9-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35078789/>
 19. Martínez de Cuellar C. dengue, una historia inacabada. *Pediatr.* 2021; 48(2): 92-94. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v48n2/1683-9803-ped-48-02-92.pdf>
 20. Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 Mar; 22(3): 138-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468533/>
 21. Packard RM. The Fielding H. Garrison Lecture. *Bull Hist Med.* 2016; 90(2): 193-221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374846/>
 22. Sirisena PDNN, Mahilkar S, Sharma C, Jain J, Sunil S. Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications. *Indian J Med Res.* 2021; 154(5): 669-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35532585/>
 23. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection - a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res.* 2023 Jan 15;324:199018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36493993/>
 24. Agudelo-Rojas OL, Rebellón-Sánchez DE, Llanos Torres J, Zapata-Vásquez IL, Rodríguez S, Robles-Castillo S, et al. Co-Infection between Dengue Virus and SARS-CoV-2 in Cali, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(3):536–41.
 25. Vasey B, Shankar AH, Herrera BB, Becerra A, Xhaja K, Echenagucia M, et al. Multivariate time-series analysis of biomarkers from a dengue cohort offers new approaches for diagnosis and prognosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6): e0008199.
 26. Recker M, Fleischmann WA, Nghia TH, Truong NV, Nam LV, Duc Anh D, et al. Markers of prolonged hospitalisation in severe dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(1): e0011922.
 27. Osuna-Ramos JF, Reyes-Ruiz JM, Ochoa-Ramírez LA, De Jesús-González LA, Ramos-Payán R, Farfan-Morales CN, et al. The Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(2):20