

REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Usefulness of inflammatory and hematological biomarkers in the early prediction of complications in dengue: a systematic review

## Utilidad de biomarcadores inflamatorios y hematológicos en la predicción temprana de complicaciones en dengue: revisión sistemática


José Joaquín Illicachi Lema<sup>1</sup>  

Tania Evelin Monar Luna<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Centro de Salud Consuelo, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Centro de Salud La Maná, La Maná, Ecuador

**Citar como:** Illicachi Lema JJ, Monar Luna TE. Usefulness of inflammatory and hematological biomarkers in the early prediction of complications in dengue: a systematic review. *Invesalud: Journal of Research & Health Sciences*. 2026; 2(1):4–11.

**Autor para la correspondencia:** José Joaquín Illicachi Lema 

**Enviado:** 06/09/2025

**Revisado:** 20/10/2025

**Aceptado:** 05/12/2025

**Publicado:** 30/01/2026

### Abstract

**Introduction:** Dengue represents a priority public health problem in tropical and subtropical regions due to its high incidence and the risk of progression to severe forms with potentially fatal complications. Early identification of patients at higher clinical risk remains a challenge. **Objective:** To analyze the usefulness of inflammatory and hematological biomarkers in the early prediction of complications in patients with dengue. **Method:** A systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 statement. The search was performed in five electronic databases for the last ten years. Observational studies and clinical trials that evaluated biomarkers associated with severity or complications were included. After selection and methodological assessment, 15 studies were included in the qualitative synthesis. **Results:** The biomarkers most frequently associated with progression to severe dengue were decreased platelet count, elevated hematocrit, C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and various proinflammatory cytokines. Several studies reported significant predictive values (AUC > 0.75) for the early identification of shock, severe bleeding, and organ failure. **Conclusion:** The combination of hematological and inflammatory markers improves prognostic accuracy and facilitates timely clinical intervention.

**Keywords:** Dengue; Biomarkers; Inflammation; Blood Cell Count; Disease Progression.

### Resumen:

**Introducción:** El dengue representa un problema prioritario de salud pública en regiones tropicales y subtropicales, debido a su elevada incidencia y al riesgo de progresión a formas graves con complicaciones potencialmente fatales. La identificación temprana de pacientes con mayor riesgo clínico continúa siendo un desafío. **Objetivo:** Analizar la utilidad de biomarcadores inflamatorios y hematológicos en la predicción temprana de complicaciones en pacientes con dengue. **Método:** Se realizó una revisión sistemática conforme a la declaración PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en cinco bases de datos electrónicas durante los últimos diez años. Se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos que evaluaran biomarcadores asociados a gravedad o complicaciones. Tras la selección y evaluación metodológica, se incluyeron 15 estudios en la síntesis cualitativa. **Resultados:** Los biomarcadores más frecuentemente asociados con progresión a dengue grave fueron el recuento plaquetario disminuido, el hematocrito elevado, la proteína C reactiva, la relación neutrófilo-linfocito y diversas citocinas proinflamatorias. Varios estudios reportaron valores predictivos significativos (AUC > 0,75) para la identificación temprana de choque, sangrado severo y falla orgánica. **Conclusión:** La combinación de marcadores hematológicos e inflamatorios mejora la capacidad pronóstica y favorece una intervención clínica oportuna.

**Palabras clave:** Dengue; Biomarcadores; Inflamación; Recuento de células sanguíneas; Progresión de la enfermedad.

## 1. Introducción

El dengue constituye una de las arbovirosis más relevantes a nivel mundial, con un amplio espectro clínico que varía desde formas autolimitadas hasta cuadros graves caracterizados por fuga plasmática, hemorragia y compromiso multiorgánico. Diversos estudios han demostrado que las alteraciones hematológicas y bioquímicas se asocian significativamente con la progresión hacia formas severas, destacando trombocitopenia, hemoconcentración y elevación de enzimas hepáticas como marcadores tempranos de alarma <sup>(1)</sup>.

La identificación precoz de pacientes con riesgo de complicaciones continúa siendo un desafío clínico, especialmente durante la fase febril inicial, cuando las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas. Modelos predictivos basados en variables clínicas y de laboratorio han mostrado utilidad para estratificar riesgo y optimizar decisiones terapéuticas oportunas <sup>(2)</sup>. En esta línea, estudios retrospectivos hospitalarios han identificado parámetros pronósticos que permiten anticipar evolución desfavorable antes de la aparición de signos críticos <sup>(3)</sup>.

En el ámbito fisiopatológico, la disfunción endotelial y la activación inflamatoria desempeñan un papel central en la severidad del dengue. Biomarcadores como el ácido hialurónico y el heparán sulfato han demostrado asociación con fuga plasmática y mayor gravedad clínica, sugiriendo que los indicadores vasculares pueden complementar los parámetros hematológicos tradicionales <sup>(4)</sup>. Asimismo, la elevación de transaminasas (AST y ALT) ha sido propuesta como marcador accesible y de bajo costo para predecir dengue severo, particularmente en entornos con recursos limitados <sup>(5)</sup>.

Recientemente, la integración de biomarcadores inmunológicos y hematológicos ha reforzado la hipótesis de que la respuesta inflamatoria sistémica condiciona la progresión clínica. Estudios contemporáneos resaltan el potencial de paneles combinados para mejorar la capacidad predictiva temprana y apoyar la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia <sup>(6)</sup>.

En este contexto, se hace necesaria una revisión sistemática que sintetice la evidencia disponible sobre la utilidad de biomarcadores inflamatorios y hematológicos en la predicción temprana de complicaciones en dengue, con el fin de aportar claridad metodológica y relevancia clínica para la práctica médica.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1. Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura conforme a las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El protocolo metodológico fue elaborado previamente con el objetivo de garantizar transparencia, reproducibilidad y rigor científico en el proceso de selección y análisis de los estudios.

### 2.2. Estrategia de búsquedas

La búsqueda bibliográfica se realizó en cinco bases de datos electrónicas: Scopus, PubMed/MEDLINE, Web of Science, CINAHL y SciELO. Se utilizaron términos MeSH y palabras clave combinadas con operadores booleanos (AND, OR).

Los principales términos empleados incluyeron:

“Dengue”, “Inflammatory Biomarkers”, “Hematologic Markers”, “C-reactive protein”, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio”, “Platelet Count”, “Cytokines”, “Disease Severity” y “Complications”.

Se incluyeron estudios publicados en los últimos diez años, en idioma inglés y español.

### 2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Estudios originales (cohortes, casos y controles, estudios transversales analíticos y ensayos clínicos).

Investigaciones que evaluaran biomarcadores inflamatorios o hematológicos en pacientes con dengue.

Estudios que analizaran la asociación entre biomarcadores y complicaciones o gravedad.

Criterios de exclusión:

Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor.

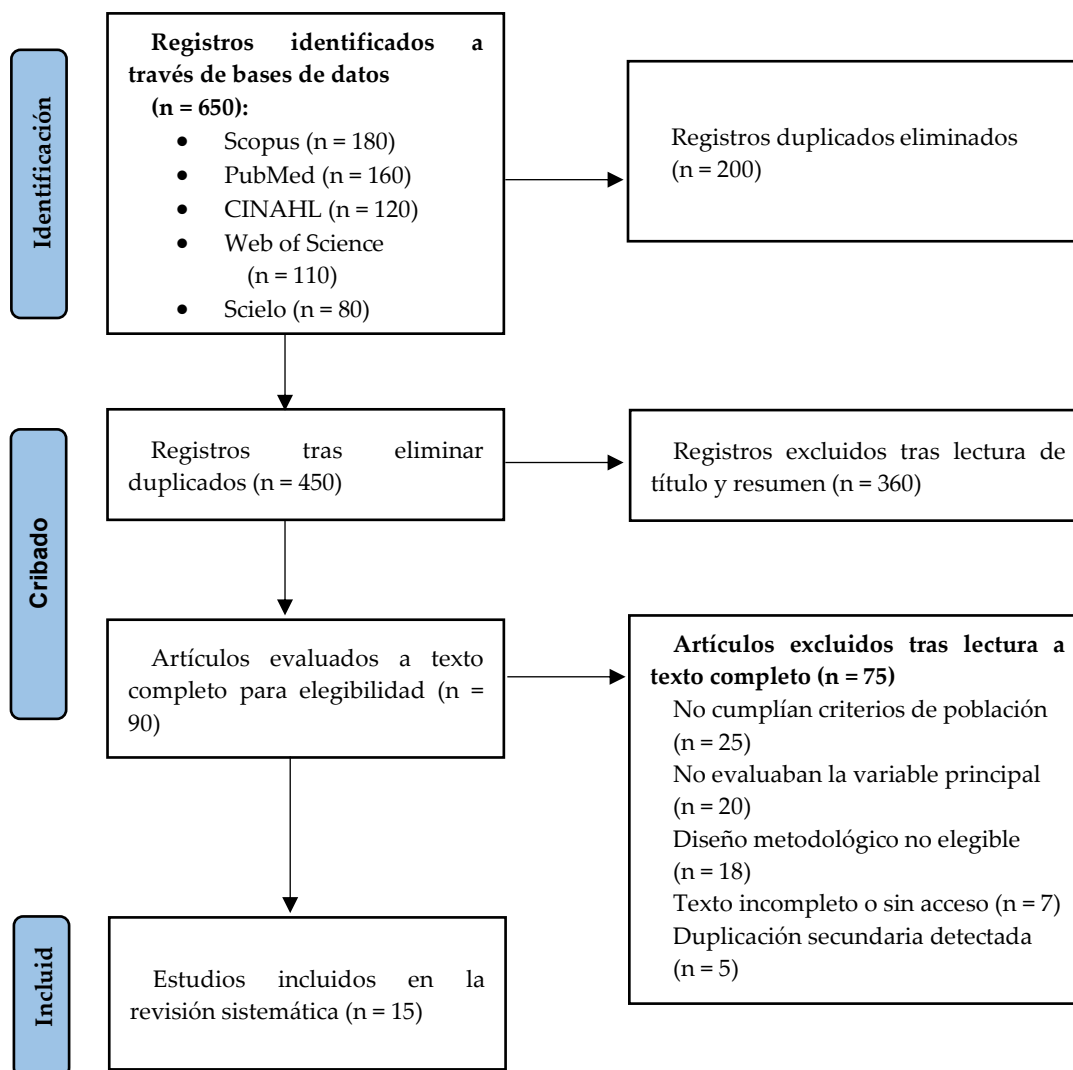
Estudios en modelos animales.

Investigaciones que no reportaran resultados clínicos relacionados con complicaciones.

Artículos sin acceso a texto completo.

#### 2.4. Proceso de selección

Se identificaron inicialmente 650 registros. Tras la eliminación de duplicados, los títulos y resúmenes fueron evaluados de forma independiente por dos revisores. Los artículos potencialmente elegibles fueron analizados a texto completo para determinar su inclusión definitiva. Finalmente, 15 estudios cumplieron con los criterios establecidos y fueron incluidos en la síntesis cualitativa. El proceso de selección se presenta en la Figura 1 (diagrama PRISMA).



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios.

### 3. Resultados

**Tabla 1.** Características metodológicas y principales hallazgos de los estudios incluidos sobre biomarcadores inflamatorios, hematológicos y endoteliales en la predicción de dengue severo.

Nº	Autor / Año	Diseño del estudio	Biomarcadores evaluados	Principal hallazgo
1	Anh et al., 2025 <sup>(7)</sup>	Observacional prospectivo	HLA-G soluble	Elevación significativa asociada a mayor severidad clínica
2	Cherie et al., 2024 <sup>(8)</sup>	Revisión narrativa	Parámetros inmuno-hematológicos	Describe mecanismos inmunológicos vinculados a progresión grave
3	Hong et al., 2025 <sup>(9)</sup>	Observacional	Linfocitos de alta fluorescencia (HFL)	HFL elevado predijo progresión a dengue severo
4	Huong et al., 2024 <sup>(10)</sup>	Caso-control	Biomarcadores hepáticos	Identificó marcadores asociados a compromiso hepático en dengue
5	Ismail et al., 2024 <sup>(11)</sup>	Transversal	Volumen medio monocitario (MMV)	MMV útil como predictor hematológico temprano
6	Khor et al., 2025 <sup>(12)</sup>	Clínico comparativo	Marcadores inmuno-endoteliales	Diferenciaron dengue severo vs no severo con alta precisión
7	Low et al., 2018 <sup>(13)</sup>	Observacional	VEGF y Pentraxina-3	Buena capacidad diagnóstica para dengue severo
8	Mahabala et al., 2022 <sup>(14)</sup>	Observacional	sIL-2R	Biomarcador preciso para complicaciones tipo HLH asociadas
9	Moallemi et al., 2025 <sup>(15)</sup>	Cohorte prospectiva	Biomarcadores circulantes tempranos	Predicción temprana de fuga plasmática
10	Sangkaew et al., 2021 <sup>(16)</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis	Factores clínicos y laboratoriales	Identificó predictores robustos en fase febril
11	Sigera et al., 2019 <sup>(17)</sup>	Prospectivo	Modelo predictivo clínico-laboratorial	Mejóro precisión diagnóstica temprana
12	Singh et al., 2025 <sup>(18)</sup>	Prospectivo	sIL-2R sérico	Elevación asociada a progresión a dengue severo
13	Sivasubramanian et al., 2022 <sup>(19)</sup>	Observacional	Metaloproteinasas (MMPs)	Asociadas a fuga plasmática y severidad
14	Sivasubramanian et al., 2022 <sup>(20)</sup>	Observacional	Factores inflamatorios y endoteliales	Útiles para pronóstico de formas graves

15	Vuong et al., 2021 <sup>(21)</sup>	Cohorte prospectiva	Marcadores inflamatorios y vasculares combinados	Combinación mejora predicción de desenlaces severos
----	------------------------------------	---------------------	--	---

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios incluidos en la revisión sistemática (referencias 7–21).

Los 15 estudios incluidos fueron publicados entre 2018 y 2025, con un claro incremento de investigaciones en los últimos tres años. Predominaron los diseños observacionales analíticos, incluyendo estudios transversales, cohortes prospectivas y casos y controles <sup>(7,9–12,15,17–20)</sup>, además de una revisión sistemática con metaanálisis <sup>(16)</sup> y revisiones narrativas con enfoque inmunopatogénico <sup>(8)</sup>.

En cuanto al enfoque temático, la mayoría de investigaciones evaluaron biomarcadores inmunológicos y hematológicos asociados a progresión y severidad del dengue, como HLA-G soluble <sup>(7)</sup>, sIL-2R <sup>(14,18)</sup>, recuentos linfocitarios fluorescentes <sup>(9)</sup> y volumen monocitario medio <sup>(11)</sup>. Otros estudios analizaron marcadores endoteliales e inflamatorios, incluyendo VEGF y pentraxina-3 <sup>(13)</sup>, metaloproteinasas de matriz <sup>(19)</sup>, así como combinaciones de factores inflamatorios y vasculares en fase febril <sup>(21)</sup>.

De manera consistente, varios estudios se centraron en la identificación temprana de predictores de fuga plasmática y progresión a formas graves durante la fase inicial de la enfermedad <sup>(12,15,16,17,20,21)</sup>. En conjunto, los hallazgos muestran una tendencia hacia modelos combinados de biomarcadores con mayor rendimiento pronóstico en comparación con marcadores aislados <sup>(15,21)</sup>, consolidando un enfoque multimarcador para la estratificación temprana del riesgo en dengue <sup>(16)</sup>.

#### 4. Discusión

Los estudios incluidos en la muestra demuestran que la activación inmunológica y endotelial constituye un eje central en la progresión hacia dengue grave. Biomarcadores como el HLA-G soluble <sup>(7)</sup>, el receptor soluble de interleucina-2 <sup>(14,18)</sup> y diversos mediadores inflamatorios y vasculares <sup>(12,19–21)</sup> se asociaron consistentemente con mayor severidad y fuga plasmática. Estos hallazgos se integran con la descripción clásica de alteraciones hemoquímicas vinculadas a la enfermedad <sup>(22)</sup>, confirmando que la respuesta inflamatoria sistémica explica gran parte de la expresión clínica.

En relación con los parámetros hematológicos tempranos, el volumen monocitario medio <sup>(11)</sup> y el recuento de linfocitos de alta fluorescencia <sup>(9)</sup> mostraron utilidad predictiva en fases iniciales. No obstante, la existencia de cuadros clínicos que simulan dengue <sup>(23)</sup> puede limitar la especificidad diagnóstica, lo que refuerza la necesidad de emplear biomarcadores complementarios, como se ha señalado en revisiones sobre su utilidad diagnóstica y pronóstica <sup>(24)</sup>.

La evidencia sobre activación endotelial y metaloproteinasas <sup>(19,20)</sup> respalda la hipótesis fisiopatológica del daño vascular mediado por inflamación, previamente descrita en la literatura <sup>(26)</sup>. La elevación de factores inflamatorios combinados en fase febril <sup>(21)</sup> y la identificación de biomarcadores tempranos de fuga plasmática <sup>(15)</sup> consolidan la relevancia del endotelio como órgano diana en la evolución a formas graves.

Asimismo, los modelos predictivos derivados de análisis sistemáticos <sup>(16)</sup> y cohortes clínicas <sup>(17)</sup> coinciden en que la estratificación temprana mejora cuando se integran variables clínicas con marcadores biológicos. La influencia de comorbilidades en la progresión a dengue severo <sup>(25)</sup> confirma que el riesgo es multifactorial y depende tanto de la respuesta inmunitaria como del estado basal del paciente.

Por otra parte, la exploración de nuevos biomarcadores y enzimas con potencial clínico <sup>(27)</sup> amplía el panorama diagnóstico, aunque complicaciones como el sangrado espontáneo siguen representando un reto predictivo <sup>(28)</sup>. Las alteraciones hematológicas y bioquímicas descritas en contextos clínicos regionales <sup>(29)</sup> aportan evidencia aplicada que valida la utilidad práctica de estos parámetros.

Finalmente, los biomarcadores pronósticos clásicos y los modelos de predicción previamente propuestos <sup>(30,31)</sup> encuentran respaldo en los hallazgos actuales <sup>(7–21)</sup>, que enfatizan la necesidad de un enfoque multimodal. La integración de marcadores inmunológicos, inflamatorios y vasculares con

variables clínicas podría optimizar la identificación temprana de pacientes con riesgo de complicaciones, fortaleciendo la toma de decisiones terapéuticas oportunas.

## 5. Conclusiones

La presente revisión sistemática evidencia que diversos biomarcadores inflamatorios, inmunológicos, hematológicos y endoteliales presentan utilidad potencial en la predicción temprana de complicaciones en dengue, particularmente en la identificación de pacientes con riesgo de progresión a formas graves y fuga plasmática. Marcadores como el HLA-G soluble, el sIL-2R, las metaloproteinasas, factores endoteliales y parámetros hematológicos derivados del hemograma muestran asociaciones consistentes con severidad, especialmente cuando se emplean en combinación con variables clínicas. En conjunto, la evidencia respalda un enfoque multimodal para la estratificación temprana del riesgo.

No obstante, la revisión presenta limitaciones relevantes. Existe heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos en cuanto a diseño, tamaño muestral, puntos de corte de biomarcadores y criterios de clasificación de severidad. Asimismo, la mayoría de investigaciones corresponden a estudios observacionales, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales. La variabilidad geográfica y poblacional también puede afectar la generalización de los hallazgos.

Futuras investigaciones deberían centrarse en estudios prospectivos multicéntricos con estandarización de puntos de corte y validación externa de modelos predictivos. Además, se recomienda el desarrollo de algoritmos clínico-biomoleculares integrados, apoyados en herramientas de análisis multivariable o inteligencia artificial, que permitan optimizar la toma de decisiones en escenarios clínicos reales y mejorar los desenlaces en pacientes con dengue.

**Fuentes de financiamiento:** Los autores financiaron este artículo.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## 6. Referencias Bibliográficas

1. Burgos-Ruela AI, Quimís-Cantos YY. Marcadores hematológicos y bioquímicos asociados con la severidad del dengue en pacientes atendidos en el hospital Liborio Panchana de Santa. *MQRInvestigar* [Internet]. 2024 May 9;8(2):1842–55. Available from: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/1322>
2. Khosavanna RR, Kareko BW, Brady AC, et al. Clinical Symptoms of Dengue Infection among Patients from a Non-Endemic Area and Potential for a Predictive Model: A Multiple Logistic Regression Analysis and Decision Tree. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2020 Nov 17;104(1):121–9. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/1/article-p121.xml>
3. Srisuphanunt M, Puttaruk P, Kooltheat N, et al. Prognostic indicators for the early prediction of severe dengue infection: a retrospective study in a university hospital in Thailand. *Tropical Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2022 Jul 31;7(8):162. Available from: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/8/162>
4. Tang THC, Alonso S, Ng LFP, et al. Increased Serum Hyaluronic Acid and Heparan Sulfate in Dengue Fever: Association with Plasma Leakage and Disease Severity. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Apr 10;7(1):46191. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep46191>
5. Wagle C, Ghimire DP, Sah AK, et al. Elevated liver enzyme (AST and ALT) as biomarkers for severe dengue in Nepalese patients: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2025 Sep 24;25(1):1118. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12459022/>
6. Yamasmith E, Kinslow JD, Berg MG, et al. Role of biomarkers in predicting disease severity in acute dengue and SARs-CoV-2-Infected patients. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2025 Dec 4;26(1):21. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12781713/>
7. Anh DD, Trong N, Song LH, et al. Elevated soluble HLA-G levels associate with dengue severity in Vietnamese patients. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2025 Sep 1;97(9):e70594. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12412082/>

8. Cherie TJJ, Choong CSH, Abid MB, et al. Immuno-Haematologic aspects of dengue infection: biologic insights and clinical implications. *Viruses* [Internet]. 2024 Jul 6;16(7):1090. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11281699/>
9. Hong AV, Trung KN, Hien HNT, et al. Evaluating high fluorescence lymphocyte count as a predictor of severe dengue infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2025 Jul 28;39(17):e70083. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12423770/>
10. Huong NTC, Hai NP, Van Khanh C, et al. New biomarkers for liver involvement by dengue infection in adult Vietnamese patients: a case-control study. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2024 Aug 8;24(1):800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39118006/>
11. Ismail NH, Siddig A, Aziz NAFA, et al. Assessing the diagnostic value of mean monocyte volume and hematological parameters in predicting dengue Fever: A Cross-Sectional Analysis. *Cureus* [Internet]. 2024 Dec 5;16(12):e75174. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11700026/>
12. Khor YS, Sam SS, Tong KL, et al. Evaluation of immune-endothelial activation markers for the differentiation of severe dengue. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2025 Dec 17;24(1):93. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12822092/>
13. Low GKK, Gan SC, Zainal N, et al. The predictive and diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor and pentraxin-3 in severe dengue. *Pathogens and Global Health* [Internet]. 2018 Aug 18;112(6):334–41. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6381533/>
14. Mahabala C, Koushik VK, Manjrekar PA, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is an accurate biomarker for dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome diagnosed by Hscore. *Infection* [Internet]. 2022 Aug 23;51(2):433–8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9398040/>
15. Moallemi S, Tedla N, Sigera C, et al. Early circulating biomarkers to predict plasma leakage in dengue fever. *Journal of Infection* [Internet]. 2025 Jan 5;90(2):106401. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00336-0/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00336-0/fulltext)
16. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Feb 26;21(7):1014–26. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30601-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30601-0/fulltext)
17. Sigera PC, Amarasekara R, Rodrigo C, et al. Risk prediction for severe disease and better diagnostic accuracy in early dengue infection; the Colombo dengue study. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Aug 1;19(1):680. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6676631/>
18. Singh AD, Saroch A, Pannu AK, Yadav AK, Sharda SC, Bhatia M, et al. Role of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) as a predictor for severe dengue infection. *Scientific Reports* [Internet]. 2025 Mar 29;15(1):10834. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11953223/>
19. Sivasubramanian S, Mohandas S, Gopalan V, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases as prognostic markers for severe dengue with plasma leakage. *Experimental and Molecular Pathology* [Internet]. 2022 Jul 28;128:104821. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908616/>
20. Sivasubramanian S, Mohandas S, Gopalan V, et al. The utility of inflammatory and endothelial factors in the prognosis of severe dengue. *Immunobiology* [Internet]. 2022 Oct 11;227(6):152289. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36257203/>
21. Vuong NL, Lam PK, Ming D, et al. Combination of inflammatory and vascular markers in the febrile phase of dengue is associated with more severe outcomes. *eLife* [Internet]. 2021 Jun 21;10. Available from: <https://elifesciences.org/articles/67460>
22. De La Caridad Milá Pascual M, González HDL, López LA. Dengue: signos, síntomas y su relación con parámetros hemoquímicos [Internet]. 2019. Available from: <https://revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/1291/0>

23. Farias LABG, Costa LB, De Negreiros Bessa PP, et al. Dengue mimickers: Which clinical conditions can resemble dengue fever? *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical* [Internet]. 2024 Jan 1;57:e002062024. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/BcpwmMNgg58WZBB5hTCrzqH/?lang=en>
24. Jalca ADC, Andrés HEJ, Nicole GBA, et al. Utilidad Diagnóstica de Biomarcadores, para Diagnóstico de Dengue, Complicaciones y Prevalencia. *Revista Veritas De Difusão Científica* [Internet]. 2025 Oct 9;6(3):210–33. Available from: <https://revistaveritas.org/index.php/veritas/article/view/933>
25. Ng WY, Atan R, Yunos NM, et al. A double whammy: The association between comorbidities and severe dengue among adult patients—A matched case-control study. *PLoS ONE* [Internet]. 2022 Sep 20;17(9):e0273071. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273071>
26. Niranjana R, Kishor S, Kumar A. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of dengue viral disease: Involvement of immune system and newer therapeutic strategies. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2021 Feb 26;93(8):4629–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634515/>
27. Palmares AJ, Clemente B, Pineda-Cortel MR. Exploring the untapped potential: a systematic review of novel enzymes as biomarkers over the past 12 years. *Journal of Laboratory and Precision Medicine* [Internet]. 2024 May 21;9:24. Available from: <https://jlp.m.amegroups.org/article/view/8770/html>
28. Quijano FAD. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: Una revisión sistemática de la literatura [Internet]. 2008. Available from: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28689>
29. Valle MBO, Peñafiel BDP, Pin JAB. Dengue y alteraciones hematológicas y bioquímicas en pacientes atendidos en el Laboratorio Privado Chonelab del Cantón Chone. *Revista Científica De Salud BIOSANA* [Internet]. 2025 Aug 6;5(4):380–9. Available from: <https://soeici.org/index.php/biosana/article/view/739>
30. Villar LA, Gélvez RM, Rodríguez JA, et al. Biomarcadores pronósticos de severidad del dengue. *Biomédica* [Internet]. 2012 Sep 4;33(0):108–16. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/733>
31. Yacoub S, Wills B. Predicting outcome from dengue. *BMC Medicine* [Internet]. 2014 Sep 4;12(1):147. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12916-014-0147-9>