

Revisión de la literatura

Mecanismos fisiopatológicos del dengue en pacientes con enfermedad de células falciformes.

Pathophysiological mechanisms of dengue in patients with sickle cell disease.

Mario Fernando Tafur-Caicedo^{1,a}, María José Sandoval-Roa^{1,a}, Aldair Rosero^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Biólogo, Magíster en Biología, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Mario Fernando Tafur Caicedo
 ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-3217-0567>
 Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
 E-mail: mariotafur@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

Introducción: La infección por dengue es causada por la picadura del mosquito del género *Aedes* y es provocada por uno de los cuatro serotipos de un virus perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Estos serotipos circulan a nivel mundial y pueden producir infección en los seres humanos, manifestándose clínicamente como dengue grave o dengue no grave. Por su parte, la enfermedad de células falciformes comprende un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por diversas mutaciones del gen HBB, responsable de codificar las subunidades β de la hemoglobina. Ambas condiciones clínicas se asocian con daño severo del endotelio vascular como consecuencia de procesos inflamatorios. **Objetivo:** Describir los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de formas graves de dengue en pacientes con enfermedad de células falciformes. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos Medline, siguiendo las directrices de la declaración PRISMA, mediante el uso de descriptores en salud tipo MeSH, incluyendo: *severe dengue, dengue, dengue fever, dengue virus, sickle cell, sickle cell disease, sickle cell anemia, thalassemia, HbSC y HbAS*. **Resultados:** Se revisaron 19 publicaciones comprendidas entre los años 2005 y 2023. Los estudios analizados propusieron hipótesis sobre los mecanismos subyacentes tanto de la enfermedad de células falciformes como de la infección por el virus del dengue, además de establecer relaciones fisiopatológicas entre ambas entidades. Con base en la literatura revisada, se identificó que los pacientes con enfermedad de células falciformes e infección por dengue presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones clínicas en comparación con aquellos sin enfermedad de células falciformes. **Conclusiones:** La coexistencia de la enfermedad de células falciformes y la infección por el virus del dengue conduce a una activación exacerbada del sistema inmunológico y a disfunción endotelial, lo que puede favorecer la fuga plasmática y el desarrollo de shock durante la fase crítica de la enfermedad.

Palabras clave: Dengue grave, enfermedad de células falciformes, mecanismos fisiopatológicos.

ABSTRACT

Introduction: Dengue infection is caused by the bite of mosquitoes of the *Aedes* genus and is produced by one of the four serotypes of a virus belonging to the *Flaviviridae* family. These serotypes circulate worldwide and can infect humans, presenting clinically as either severe or non-severe dengue. Sickle cell disease, on the other hand, comprises a group of hereditary disorders characterized by various mutations of the HBB gene, which encodes the β subunits of hemoglobin. Both clinical conditions are associated with severe endothelial damage resulting from inflammatory processes. **Objective:** To describe the pathophysiological mechanisms that lead to the development of severe forms of dengue in patients with sickle cell disease. **Materials and methods:** A systematic literature search was conducted in the Medline database following the PRISMA statement guidelines, using MeSH health descriptors including severe dengue, dengue, dengue fever, dengue virus, sickle cell, sickle cell disease, sickle cell anemia, thalassemia, HbSC, and HbAS. **Results:** Nineteen publications published between 2005 and 2023 were reviewed. The analyzed studies proposed hypotheses regarding the underlying mechanisms of both sickle cell disease and dengue virus infection, as well as pathophysiological relationships between the two conditions. Based on the literature review, patients with sickle cell disease and dengue virus infection were found to have a higher risk of developing clinical complications compared with patients without sickle cell disease and dengue virus infection. **Conclusions:** The simultaneous presence of sickle cell disease and dengue virus infection results in exaggerated immune system activation and endothelial dysfunction, which may lead to plasma leakage and shock during the critical phase of the disease.

Key words: Severe dengue, sickle cell disease, pathophysiological mechanisms.

RECIBIDO: 03 de junio de 2024.

ACEPTADO: 01 de agosto de 2025.



La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar: Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección arboviral causada por la picadura del mosquito del género *Aedes*. Esta enfermedad es provocada por un virus de ARN de cadena positiva (+), perteneciente a la familia Flaviviridae. Hasta la fecha, se han identificado cuatro serotipos genéticamente distintos del virus del dengue (DENV 1 al 4). Todos los serotipos presentan varios subtipos o genotipos, basados en cambios en el genoma viral. Estos serotipos circulan a nivel mundial y pueden causar infecciones en los seres humanos.¹

En el año 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió dos fenotipos clínicos del dengue: dengue grave y dengue no grave. El dengue grave se define por la presencia de una o más de las siguientes condiciones: 1. Extravasación de plasma que puede conducir a choque (choque por dengue) o a acumulación de líquidos, con o sin insuficiencia respiratoria; 2. Sangrado grave o deterioro grave de órganos, o ambos. Entre los signos de alarma se incluyen dolor abdominal, vómitos persistentes, manifestaciones hemorrágicas, letargo e inquietud, hepatomegalia y evidencia de hemoconcentración en laboratorio, reflejada en el aumento del hematocrito y una rápida disminución del recuento plaquetario. El dengue no grave, a su vez, se subdivide en pacientes con signos de alarma y aquellos sin signos de alarma.² Estas formas no graves pueden simular enfermedades virales indiferenciadas. La probabilidad diagnóstica de dengue se establece ante la presencia de fiebre y al menos dos de los siguientes criterios: náuseas y vómitos, exantema, mialgias, prueba del torniquete positiva y leucopenia, requiriéndose confirmación mediante pruebas de laboratorio en pacientes que residen o han viajado a zonas endémicas.³

La enfermedad de células falciformes (ECF) es uno de los trastornos monogénicos más frecuentes. Este término engloba un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por diferentes mutaciones del gen HBB, que codifica la subunidad β de la hemoglobina. Entre los genotipos más comunes se encuentran el rasgo falciforme (HbAS), la anemia de células falciformes (ACF), HbSC y la HbS β 0-talasemia. Los eritrocitos en forma de hoz o media luna son los principales responsables de las manifestaciones clínicas, que incluyen hemólisis, crisis vasooclusivas y activación del sistema inmunológico. Los genotipos suelen ser clínicamente indistinguibles, por lo que se requieren pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico.⁴

La distribución global tanto de la ECF como del dengue se superpone en amplias regiones del África subsahariana y América del Sur, donde circulan los cuatro serotipos del DENV. Esto genera una preocupación significativa en términos del riesgo para las poblaciones de estas regiones, considerando que el desenlace puede ser fatal cuando ambas enfermedades coexisten.⁵

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con dengue y

ECF concomitante presentan mayor riesgo de falla multiorgánica, complicaciones pulmonares agudas, anemia severa con requerimientos transfusionales, mayor uso de antibióticos, analgesia con morfina y una estancia hospitalaria prolongada en comparación con pacientes sin ECF. Estas condiciones pueden conducir a una disminución de la calidad de vida e incluso a mortalidad prematura.⁶ Los reportes que describen esta combinación de enfermedades son escasos, poco detallados y, en su mayoría, corresponden a casos fatales.⁷

Según el Instituto Nacional de Salud, Colombia presenta una de las tasas más altas de dengue en las Américas. En los últimos cuatro años se ha evidenciado un incremento sostenido de los casos, y al corte del 18 de mayo de 2024 se registraron 147.136 casos, superando los reportes del año anterior. El 77,5 % de los casos notificados en 2024 proceden de Valle del Cauca, Cali, Santander, Huila, Tolima, Cundinamarca, Norte de Santander, Cauca y Antioquia.⁸ Por otro lado, los datos sobre la prevalencia de ECF en Colombia son limitados. Los estudios disponibles indican que la población de mayor riesgo corresponde a personas de etnia negra, principalmente en las regiones Atlántica y Pacífica. El aumento del desplazamiento poblacional en estas zonas podría favorecer el intercambio genético, especialmente en individuos con mutaciones en el gen HBB. Dado que la ECF es una enfermedad vigente en Colombia, país considerado zona endémica de dengue, el objetivo de este artículo es comprender los mecanismos fisiopatológicos del dengue en pacientes con ECF, con el fin de mejorar la gestión clínica y la atención de los afectados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo y registro

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).⁹

Búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed utilizando términos MeSH y operadores booleanos “AND” y “OR”, combinados en la ecuación: “(*severe dengue OR dengue OR fever dengue OR dengue virus*) AND (*sickle cell OR sickle cell disease OR sickle cell anemia OR thalassemia OR HbSC OR HbAS*)” (Figura 1).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos que plantearon hipótesis sobre los mecanismos responsables de la presentación grave del dengue en pacientes con genotipos de ECF. Se excluyeron aquellos que no abordaban hipótesis relevantes, los que relacionaban dengue con

enfermedades distintas a la ECF y los que no estaban disponibles en texto completo.

RESULTADOS

Se revisaron los resultados y discusiones de los 57 artículos identificados, sin restricciones respecto al objetivo o tipo de estudio. De estos, se seleccionaron 19 publicados entre 2005 y 2023 que cumplían con los criterios de elegibilidad. La literatura identificó múltiples hipótesis para explicar la fisiopatología del dengue grave en pacientes con ECF, algunas propuestas novedosas y otras coincidentes entre autores (Tabla 1).

Los primeros registros de la relación entre dengue y ECF fueron descritos por Pongtanakul *et al* en 2005, quienes señalaron que el dengue hemorrágico era endémico en países asiáticos con alta prevalencia de talasemias. Estos autores reportaron manifestaciones clínicas más graves y mayor necesidad de transfusiones, resaltando la importancia del reconocimiento temprano de la infección por dengue en estos pacientes. El dengue hemorrágico se reconoce como un proceso multifactorial que involucra factores virales, inmunológicos y propios del huésped, como la ECF.¹⁵

La coexistencia de dengue y ECF genera un efecto sinérgico que puede conducir a complicaciones graves como dengue hemorrágico y choque. La infección por DENV provoca activación del sistema inmunológico y disfunción endotelial secundaria a apoptosis de leucocitos y células endoteliales, mientras que la ECF se caracteriza por inflamación crónica y crisis vasooclusivas.¹² Esto ocasiona daño endotelial persistente, aumento de la permeabilidad vascular, fuga masiva de plasma, liberación de citoquinas y disfunción multiorgánica.^{7,13,14}

En pacientes con genotipo HbSC se ha propuesto que el DENV puede alterar la reología eritrocitaria, induciendo deshidratación celular por pérdida de potasio, incremento de la concentración de hemoglobina intracelular y aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Esto favorece la polimerización de HbS y la formación acelerada de eritrocitos falciformes.¹² La fuga plasmática puede agravar aún más estas alteraciones reológicas, explicando el dolor intenso observado en estos pacientes.⁶ Asimismo, se ha descrito que los pacientes con HbSC presentan mayor angiogénesis. Estos vasos pueden ser más permeables ante citoquinas inflamatorias como las proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), cuyos niveles se encuentran elevados tanto en dengue como en ECF. Las HMGB1 contribuyen al síndrome de fuga vascular masiva, deshidratación intravascular y choque.¹²

En síntesis, los estudios publicados en los últimos 18 años han aportado conocimiento relevante sobre la relación entre dengue, ECF, complicaciones graves y factores de riesgo asociados.

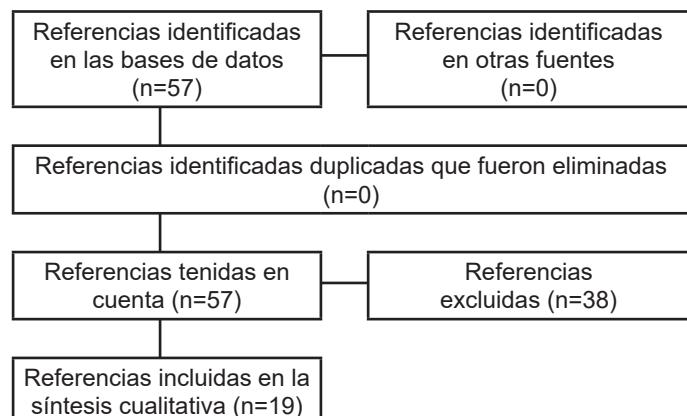


Figura 1. Estrategia de selección de los artículos a partir de la Declaración PRISMA.⁹

DISCUSIÓN

Esta revisión analizó la literatura publicada entre 2005 y 2023 sobre la fisiopatología del dengue en pacientes con ECF, con el fin de comprender mejor los mecanismos implicados en sus complicaciones clínicas.

Fisiopatología del dengue

La infección por DENV puede cursar desde cuadros asintomáticos hasta manifestaciones graves. Se reconocen tres fases clínicas: febril, crítica y de convalecencia. La fase febril se caracteriza por fiebre alta y deshidratación, mientras que la fase de convalecencia corresponde a la recuperación clínica. En la fase crítica se presentan alteraciones de la coagulación, aumento de la permeabilidad vascular y fuga plasmática, que pueden desencadenar choque por dengue. El DENV infecta principalmente células dendríticas, utilizando su maquinaria celular para replicarse. La respuesta del huésped implica la activación de células dendríticas y células NK, con liberación de mediadores inflamatorios. En el dengue grave se observa una producción excesiva de citoquinas como TNF α , IL-1, IL-2, IL-10, VEGF, CCL2, CXCL10, IFN- γ e IFN- α , fenómeno conocido como tormenta de citoquinas.²⁷

Fisiopatología de la enfermedad de células falciformes

La ECF se origina por una mutación en el gen que codifica la hemoglobina S (HbS), la cual presenta menor solubilidad y mayor tendencia a la polimerización. Esto altera la estructura del eritrocito, favoreciendo deshidratación celular, estrés oxidativo y hemólisis. Se han identificado cuatro procesos patobiológicos principales: polimerización de HbS, vasooclusión, disfunción endotelial mediada por hemólisis e inflamación estéril. La vasooclusión es el principal mecanismo responsable de las crisis

Tabla 1. Resultados relevantes de la búsqueda bibliográfica.

Autor	Año	Hipótesis
Pongtanakul et al ¹⁰	2005	<ul style="list-style-type: none"> Las enfermedades febres (incluida la infección por dengue) desencadenan crisis anémicas en los pacientes talasémicos. Probablemente debido a hemólisis extravascular, supresión de hematopoyesis y posible hemofagocitosis causada por el virus del dengue.
Limonta et al ¹⁵	2009	<ul style="list-style-type: none"> Un mecanismo metabólico-vascular desencadenado por ambas enfermedades podría estar involucrado en la apoptosis neuronal. La activación de monocitos en la ECF liberan citoquinas que producen oclusiones microvasculares, alterando posiblemente la apoptosis de las células endoteliales, las respuestas inmunes y la hematopoyesis.
Dinand et al ¹⁶	2011	<ul style="list-style-type: none"> La fisiopatología de la anemia en el curso del dengue en pacientes talasémicos podría incluir hemólisis extravascular, supresión de la hematopoyesis y hemofagocitosis causada por el virus del dengue.
Chuansumrit et al ¹⁷	2012	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con enfermedades hematológicas-oncológicas subyacentes reflejan un peor estado nutricional, más replicaciones del virus y una respuesta inmune menos competente que los pacientes sin enfermedades subyacentes, lo que puede incidir en la gravedad del dengue.
Chuansumrit ¹⁸	2013	<ul style="list-style-type: none"> Cuando los pacientes talasémicos se infectan por dengue desarrollan anemia grave por hemólisis aguda y hemoglobinuria. Hay un aumento de las tasas de replicación viral en pacientes con infección por dengue y talasemia. Los pacientes con talasemia tienen una respuesta inmune menos competente que los pacientes sin enfermedades subyacentes.
Natesirinilkul et al ¹⁹	2013	<ul style="list-style-type: none"> La disfunción hepática preexistente dada por la hematopoyesis extramedular en el hígado y la sobrecarga de hierro transfusional pueden desempeñar un papel en la disfunción hepática.
Moesker et al ⁷	2013	<ul style="list-style-type: none"> Al dañar el endotelio vascular, ya sea por la infección del dengue o por los eritrocitos en hoz, la permeabilidad de la capa endotelial vascular puede aumentar, lo que puede inducir fugas de plasma, liberación de citoquinas y causar un shock profundo
Sornjai et al ²⁰	2014	<ul style="list-style-type: none"> La presencia de un rasgo de talasemia puede proteger en pequeña medida contra la enfermedad grave del dengue.
Rankine et al ¹²	2015	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta inflamatoria amplificada en ECF durante una infección por dengue. Una hemoglobina más baja o una mayor caída de la hemoglobina en desde el estado estacionario se asocia con mayor mortalidad. Tal vez el virus del dengue altera la reología de los glóbulos rojos HbSC al desencadenar la deshidratación de estas células o afecta la adhesión celular que resulta en un síndrome de fuga vascular masiva y deshidratación intravascular. Los vasos producto de la neoangiogénesis en HbSC pueden ser más permeables en respuesta a citoquinas inflamatorias como la proteína HMGB1.
Wilder et al ²¹	2019	<ul style="list-style-type: none"> Los monocitos activados en la ECF podrían activar las células endoteliales a través de diferentes citoquinas que contribuyen a las oclusiones microvasculares asociadas a la ECF, alterando la apoptosis de las células endoteliales, las respuestas inmunitarias y la hematopoyesis.
Iversen et al ¹¹	2019	<ul style="list-style-type: none"> Possiblemente los eritrocitos sean un objetivo del virus del dengue porque pueden ser opsonizados por complejos inmunes formados en el curso de la infección por dengue. La función del endotelio vascular está alterada tanto en la ECF como en el dengue, mediado posiblemente por el estrés oxidativo que representan ambas enfermedades.
Elenga et al ⁶	2020	<ul style="list-style-type: none"> El alto nivel de hemoglobina y la viscosidad debido a HbSC asociado con fugas de plasma relacionadas con la infección por dengue podría explicar la intensidad del dolor La inflamación y el papel crítico de las moléculas de adhesión en la interacción de los glóbulos rojos falciformes y los leucocitos con la pared del vaso están involucrados en la gravedad del cuadro clínico La fuga capilar debido al dengue en ECF probablemente complica aún más el flujo capilar y las condiciones reológicas. En los niños pequeños puede haber un aumento en la permeabilidad capilar y una menor reserva compensatoria que los niños grandes y adultos, lo que puede explicar el aumento en la mortalidad. El dengue podría desencadenar la liberación de grandes cantidades de grasa y médula necrótica en la circulación, lo que resulta en inflamación y disfunción endotelial.
Elenga et al ⁶	2020	<ul style="list-style-type: none"> Los monocitos activados en la ECF pueden activar las células endoteliales a través de una cascada de citoquinas que contribuyen a las oclusiones microvasculares asociadas a ECF, alterando la apoptosis de las células endoteliales, las respuestas inmunitarias y la hematopoyesis.
Santos et al ¹³	2020	<ul style="list-style-type: none"> Se asume que hay un mecanismo sinergia de agresión al endotelio promovido tanto por ECF como por el dengue. Niveles bajos de HbS podrían evitar el deterioro clínico.
Papadopoulos et al ²²	2021	<ul style="list-style-type: none"> Rasgos de talasemia protegen contra la infección de dengue.
de Oliveira et al ²³	2021	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes infectados con el virus del dengue y los pacientes con ECF comparten una disfunción endotelial como el principal mecanismo para la aparición de manifestaciones clínicas.²³ La interacción entre la ECF con la compleja fisiopatología que rodea la infección por el virus del dengue, con especial énfasis en el daño/disfunción endotelial y la activación plaquetaria, puede predisponer al desarrollo de disfunción orgánica.
Hossain et al ⁴	2021	<ul style="list-style-type: none"> Rasgos de la talasemia confieren protección contra el virus del dengue.
Shah et al ¹⁴	2022	<ul style="list-style-type: none"> El efecto sinérgico del virus del dengue con la ECF puede causar disfunción de los órganos.
Papadopoulos et al ²⁵	2023	<ul style="list-style-type: none"> Rasgos de la talasemia confieren protección contra el virus del dengue.

dolorosas, resultado de alteraciones reológicas, adhesión celular y activación hemostática. La hemólisis libera hemoglobina libre, que promueve la formación de especies reactivas de oxígeno y reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, generando disfunción endotelial. Estos procesos inducen un estado proinflamatorio y procoagulante característico de la ECF^{4,28,29}

La coexistencia de ECF y dengue agrava las complicaciones clínicas debido a la disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular, elementos clave en el dengue grave. La activación exagerada de monocitos y la producción de citoquinas favorecen la oclusión microvascular y el deterioro clínico.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática permitió identificar hipótesis que explican la gravedad del dengue en pacientes con ECF, destacando mecanismos fisiopatológicos sinérgicos. La crisis anémica se atribuye a hemólisis extravascular, supresión de la hematopoyesis y hemofagocitosis inducida por el DENV. La combinación de ambas enfermedades produce activación inmune exacerbada y disfunción endotelial. En pacientes con genotipo HbSC, el dengue altera la reología eritrocitaria, favoreciendo la deshidratación celular, pérdida de potasio y polimerización acelerada de HbS. El estado de inmunocompromiso en la ECF incrementa significativamente el riesgo de dengue grave, con mayor probabilidad de falla multiorgánica y complicaciones pulmonares agudas.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más investigaciones en pacientes con infección por DENV y ECF concomitante, así como caracterizar los genotipos de HbS para mejorar la comprensión fisiopatológica y el riesgo de complicaciones. Asimismo, es necesario establecer datos de incidencia y prevalencia de ECF en las regiones colombianas.

REFERENCIAS

- Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. Lancet. 2019; 393:350-363. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.
- World Health Organization. Dengue: guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control: nueva edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/44504>
- Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: global importance, immunopathology and management. Clin Med (Lond). 2022; 22(1):9-13. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0791.
- Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4. DOI: 10.1038/nrdp.2018.10.
- Elenga N, Nacher M, Trehan I. The imperative of dengue vaccination for children with sickle cell disease. J Trop Pediatr. 2021; 66:245-247. DOI: 10.1093/tropej/fmaa021.
- Elenga N, Celicourt D, Muanza B, Elana G, Hocquelet S, Tarer V, et al. Dengue in hospitalized children with sickle cell disease: a retrospective cohort study in the French departments of America. J Infect Public Health. 2020; 13(2):186-192. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.07.015.
- Moesker FM, Muskiet FD, Koeijers JJ, Fraaij PLA, Gerstenbluth I, van Gorp ECM, et al. Fatal dengue in patients with sickle cell disease or sickle cell anemia in Curaçao: two case reports. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(8). DOI: 10.1371/journal.pntd.0002203.
- Universidad del Rosario. Nueva variante del virus del dengue en Colombia podría explicar el aumento de casos en el país, según estudio [Internet]. [citado 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://urosario.edu.co/en/node/49146>
- Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-511. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
- Pongtanakul B, Narkbunnam N, Veerakul G, Sanpakit K, Viprakasit V, Tanphaichitr V, et al. Dengue hemorrhagic fever in patients with thalassemia [Internet]. J Med Assoc Thai. 2005; 88. Disponible en: <http://www.medassocthai.org/journal>
- Iversen PO, Abisay M, Seleki F, Majigo M, Luzzatto L, Makani J. Sickle cell disease, malaria and dengue fever: a case of triple jeopardy. J Travel Med. 2019; 26. DOI: 10.1093/jtm/taz070.
- Rankine-Mullings A, Reid ME, Moo Sang M, Richards-Dawson MA, Knight-Madden JM. A retrospective analysis of the significance of haemoglobin SS and SC in disease outcome in patients with sickle cell disease and dengue fever. EBioMedicine. 2015; 2(8):937-941. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.002.
- Santos FLS, Slavov SN, Bezerra RS, Santos EV, Silva-Pinto AC, Morais ALL, et al. Vaso-occlusive crisis in a sickle cell patient after transfusion-transmitted dengue infection. Transfusion. 2020; 60(9):2139-2143. DOI: 10.1111/trf.15968.
- Shah D, Talwar D, Kumar S, Acharya S, Hulkoti V. Fulminant dengue hepatitis in sickle cell disease: recovery against the odds. J Fam Med Prim Care. 2022; 11(5):2241. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2058_21.
- Limonta D, González D, Capó V, Torres G, Pérez AB, Rosario D, et al. Fatal severe dengue and cell death in sickle cell disease during the 2001-2002 Havana dengue epidemic. Int J Infect Dis. 2009; 13. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.06.028.
- Dinand V, Metzler V, Yadav SP, Sachdeva A. Atypical dengue fever in a splenectomized boy with glucose-6-phosphodehydrogenase deficiency and thalassemia intermedia. Indian J Pediatr. 2011; 78(4):482-484. DOI: 10.1007/s12098-010-0303-y.
- Chuansumrit A, Tangnararatthakit K, Sirachainan N, Pakakasama S, Hongeng S, Chaiyaratana W, et al. Dengue infection in hematologic-oncologic pediatric patients: aggravation of anemia and bleeding risk. Dengue Infect Hematol Oncol Pediatr. 2012;43.
- Chuansumrit A. Thalassaemia and dengue virus infection. Paediatr Int Child Health. 2013; 33:1-2. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000038.

19. Natesirinilkul R, Tantiworawit A, Charoenkwan P. Clinical course of dengue in patients with thalassaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2013; 33(1):32-36. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000020.
20. Sornjai W, Khungwanmaythawee K, Svasti S, Fucharoen S, Wintachai P, Yoksan S, *et al*. Dengue virus infection of erythroid precursor cells is modulated by both thalassemia trait status and virus adaptation. *Virology*. 2014; 471-473:61-71. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.004.
21. Wilder-Smith A, Leong WY. Risk of severe dengue is higher in patients with sickle cell disease: a scoping review. *J Travel Med*. 2019; 26. DOI: 10.1093/jtm/tay136.
22. Papadopoulos KI, Sutheesophon W, Manipalviratn S, Aw TC. A Southeast Asian perspective on the COVID-19 pandemic: hemoglobin E (HbE)-trait confers resistance against COVID-19. *Med Sci Monit Basic Res*. 2021; 27:e929207. DOI: 10.12659/MSMBR.929207.
23. de Oliveira LR, Costa ALC, Almeida PV, Zago LBR, da Silva VA, Soares-Silva S. Dengue fever as a potential cause of sickle cell intrahepatic cholestasis: a report of two cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; 54. DOI: 10.1590/0037-8682-0010-2021.
24. Hossain MR, Sarmin M, Rahman H, Shahrin L, Nyma Z, Ahmed T, *et al*. SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection in an adult with beta-thalassemia (trait): a case report from Bangladesh with literature review. *Heliyon*. 2021; 7(10). DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08229.
25. Papadopoulos KI, Papadopoulou A, Aw TC. Beauty and the beast: host microRNA-155 versus SARS-CoV-2. *Hum Cell*. 2023; 36:908-922. DOI: 10.1007/s13577-023-00867-w.
26. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2008; 225:300-313. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00678.x.
27. Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*. 2021; 67:687-702. DOI: 10.1139/cjm-2020-0572.
28. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022; 15. DOI: 10.1186/s13045-022-01237-z.
29. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14:263-292. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.