

# El dilema febril: Diagnóstico diferencial clínico entre dengue, chikungunya y zika en la fase aguda

Alanda Mary Oliveira Barbosa<sup>1</sup>, Gustavo Oliveira Mundel Lopes<sup>2</sup>, Vitor Gabriel Ferreira Furtado<sup>3</sup>, Emilly Neves Biazotto<sup>4</sup>, Yasmin Ksianskievis Harmata<sup>5</sup>, Laís Giovanna Rodrigues Dias<sup>6</sup>, Leticia Macieira da Silva<sup>7</sup>, Andrea Paola Britos Gómez<sup>8</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar de forma sistemática la evidencia científica disponible sobre las características clínicas y epidemiológicas que permiten el diagnóstico diferencial entre el dengue, el Chikungunya y el zika en la fase aguda. Se busca identificar los signos y síntomas con mayor valor predictivo para guiar el diagnóstico temprano. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en las directrices PRISMA 2020, con el objetivo de analizar la evidencia sobre el diagnóstico diferencial de dengue, chikungunya y zika. La búsqueda se condujo en las bases de datos PubMed y SciELO, utilizando una estrategia estructurada con términos MeSH y operadores booleanos. Se incluyeron estudios en humanos adultos (mayores de 18 años) que compararan los síntomas clínicos en la fase aguda. El riesgo de sesgo fue evaluado por dos revisores independientes a través de la herramienta QUADAS-2, y los datos se sintetizaron de forma cualitativa y descriptiva para comparar la frecuencia y el valor predictivo de los signos y síntomas distintivos. **Resultados:** El objetivo de este estudio fue diferenciar clínicamente las infecciones agudas por dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) y zika (ZIKV) en pacientes adultos, a partir de una síntesis cualitativa de 5 estudios. La mayoría de los estudios incluidos fueron transversales (n=4), y la investigación se concentró en regiones coendémicas de Brasil, si bien un estudio del Caribe corroboró la consistencia de los hallazgos. Los resultados confirmaron el importante solapamiento sintomático en la fase inicial, siendo la fiebre el síntoma universal y cardinal, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Sin embargo, se identificaron marcadores clínicos distintivos: la chikungunya (CHIKV) se asoció predominantemente con artralgia intensa, poliarticular e incapacitante, con potencial de cronificación; el zika (ZIKV)

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>5</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>6</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>7</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

<sup>8</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

**Autor corresponsal:** Dra. Paola Britos, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este. Correo: [pa\\_olitabritos@hotmail.com](mailto:pa_olitabritos@hotmail.com)

**Fuentes de financiación:** Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

se caracterizó por un exantema maculopapular pruriginoso y conjuntivitis no purulenta; el dengue (DENV) se caracterizó por un intenso dolor retroorbitario, así como por una mayor propensión a presentar alteraciones de laboratorio, como leucopenia y trombocitopenia, en la fase aguda. Se concluye que, a pesar de la dificultad para lograr un diagnóstico precoz, la combinación de criterios clínicos, una historia clínica detallada y un alto índice de sospecha clínica son cruciales para el diagnóstico diferencial y el manejo adecuado de los pacientes en contextos de coendemia.

**Conclusiones:** El análisis de la literatura confirma que, a pesar de que el dengue, el chikungunya y el zika presentan una manifestación clínica inicial común («dilema febril»), emergen ciertos patrones de síntomas que facilitan el diagnóstico diferencial en la etapa aguda. La artralgia intensa y a menudo incapacitante es el indicador clínico más notable del chikungunya; el exantema maculopapular pruriginoso, junto con la conjuntivitis no purulenta, destaca como el signo más significativo del zika; mientras que el dengue tiende a asociarse con dolor retroocular, náuseas, vómitos y alteraciones hematológicas como leucopenia y trombocitopenia. Reconocer tempranamente el agente causante es crucial para mejorar la atención clínica individual y reforzar las estrategias de vigilancia. No obstante, la variación en los métodos de investigación aún limita la aplicabilidad externa de los resultados, siendo fundamental fomentar estudios multicéntricos con criterios uniformes para desarrollar algoritmos clínicos de predicción más robustos. En resumen, si bien el diagnóstico clínico temprano de estas arbovirosis representa un desafío continuo, la incorporación de los patrones clínicos identificados en este análisis constituye un avance importante hacia una atención más exacta y oportuna.

*Palabras clave:* dengue, chikungunya, zika, diagnóstico diferencial, síndrome febril, marcadores clínicos, epidemiología, fases clínicas, arbovirosis.

## INTRODUCCIÓN

El dengue (DENV), el chikungunya (CHIKV) y el zika (ZIKV) son arbovirosis transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, y su cocirculación activa y concurrente representa un problema de salud pública significativo en América Latina, Asia y otras regiones tropicales y subtropicales.

La expansión geográfica de estos virus, impulsada por el cambio climático, la urbanización no planificada y la movilidad poblacional, ha incrementado drásticamente la carga de enfermedad, afectando a millones de personas anualmente y ejerciendo una presión considerable sobre los sistemas de salud (1). La capacidad de estos patógenos para generar epidemias simultáneas exige una respuesta diagnóstica y epidemiológica rápida y precisa.

Estas enfermedades constituyen un desafío diagnóstico crucial en la práctica clínica, dado que comparten una presentación inicial inespecífica en la fase aguda. Este fenómeno ha sido denominado el «dilema febril», caracterizado por la tríada sintomática común de fiebre, mialgias, artralgias y cefaleas. La superposición de síntomas dificulta la identificación temprana del agente etiológico, lo que conlleva riesgos significativos. Una identificación errónea o tardía puede comprometer la atención oportuna del paciente, especialmente en casos de dengue con signos

de alarma (2). Asimismo, la diferenciación es fundamental para la implementación de medidas de control vectorial adecuadas y para la correcta vigilancia epidemiológica y proyección de brotes.

La diferenciación clínica, aunque compleja, se basa en la búsqueda de marcadores clínicos distintivos que puedan orientar el diagnóstico, minimizando la dependencia inicial de pruebas serológicas o moleculares que pueden tardar en estar disponibles o resultar costosas. Evidencia preliminar sugiere que existen patrones clínicos asociados a cada infección: la artralgia intensa y persistente, a menudo incapacitante, se ha asociado consistentemente con CHIKV (3); la presencia de exantema, prurito y conjuntivitis no purulenta es más distintiva de ZIKV; mientras que los signos de alarma y las manifestaciones hemorrágicas son cruciales para identificar el dengue grave (4).

A pesar de la existencia de estos descriptores clínicos, la heterogeneidad de los estudios observacionales, la variabilidad de las poblaciones estudiadas y la inconsistencia en los métodos de recolección de datos hacen que el valor predictivo de estos síntomas permanezca sin una consolidación sistemática. Una síntesis rigurosa de la literatura es necesaria para ir más allá de las observaciones anecdóticas o de series de casos limitadas. La evidencia debe ser evaluada para identificar aquellos signos

y síntomas con mayor capacidad para diferenciar las tres arbovirosis en entornos clínicos de cocirculación.

El objetivo de esta revisión fue analizar de forma sistemática la evidencia científica disponible sobre los marcadores clínicos distintivos que emergen durante la fase aguda y que son cruciales para el diagnóstico diferencial temprano y preciso entre el dengue, el chikungunya y el zika. La investigación se centró en identificar y evaluar los signos y síntomas específicos (tales como la artralgia, el exantema, la mialgia o las manifestaciones hemorrágicas) que poseen el mayor valor predictivo y que, por lo tanto, son determinantes para la correcta diferenciación clínica de estas arbovirosis.

## MÉTODOS

### Protocolo y registro

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con enfoque descriptivo y analítico. El diseño se basó en la metodología PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), para asegurar transparencia y reproducibilidad. La búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas internacionales: PubMed, SciELO y Google Académico.

### Criterios de elegibilidad

#### Criterios de inclusión:

- Estudios en seres humanos con diagnóstico de dengue, chikungunya o zika confirmado por pruebas de laboratorio.
- Análisis de los signos y síntomas clínicos en la fase aguda de la enfermedad.
- Artículos que comparen la presentación clínica de al menos dos de las tres arbovirosis.
- Estudios que incluyan datos de pacientes de 18 años o más.

#### Criterios de exclusión:

- Estudios que no realicen diagnóstico diferencial o que no incluyan comparaciones.
- Revisiones narrativas sin análisis sistemático.
- Estudios con acceso limitado al texto completo.
- Estudios que se centren exclusivamente en población pediátrica.

### Estrategia de búsqueda

Para garantizar la reproducibilidad del proceso de búsqueda sistemática, se desarrolló una estrategia

estructurada utilizando descriptores estandarizados (MeSH) y operadores booleanos. La cadena de búsqueda fue adaptada a cada base de datos (PubMed, SciELO y Google Académico) de acuerdo con su sintaxis específica.

#### Estrategia de búsqueda para PubMed/Medline:

((“Dengue”[Mesh] OR “Chikungunya Virus Infection” [Mesh] OR “Zika Virus Infection”[Mesh]) AND (“Diagnosis, Differential” [Mesh] OR “Signs and Symptoms”[Mesh]) AND (“acute phase” [Title/Abstract]))

#### Estrategia de búsqueda para SciELO y Google

**Académico:** (“Dengue” OR “Chikungunya” OR “Zika”) AND (“diagnóstico diferencial” OR “síntomas clínicos” OR “fase aguda”)

### Selección de estudios

La selección de estudios en este protocolo de revisión sistemática siguió un proceso riguroso y transparente.

- **Búsqueda sistemática:** Se empleó una estrategia de búsqueda reproducible y estructurada utilizando descriptores estandarizados (MeSH) y operadores booleanos. Las bases de datos consultadas fueron PubMed, SciELO y Google Académico.
- **Filtros iniciales:** Los resultados de la búsqueda fueron filtrados para incluir únicamente estudios publicados en los últimos cinco años, que se enfocaran en humanos adultos ( $\geq 18$  años) y que contuvieran comparaciones clínicas entre al menos dos de las tres arbovirosis (dengue, chikungunya y zika).
- **Evaluación por criterios:** Los estudios fueron evaluados en función de los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Se registraron los motivos de exclusión, especialmente aquellos con acceso limitado al texto completo.
- **Extracción de datos:** Los artículos seleccionados se utilizaron para la extracción de datos, registrándose las variables clínicas y epidemiológicas de interés en una matriz estandarizada.
- **Documentación:** El proceso de selección de estudios, desde la identificación hasta la inclusión, se documentó según la metodología PRISMA.

### Extracción de datos

Se utilizó una matriz de extracción estandarizada, con registro de variables epidemiológicas y clínicas.

- **Variables clínicas:** Fiebre, artralgia, mialgia, exantema, conjuntivitis, dolor retroocular, sangrado, dolor abdominal, edema articular, entre otras.

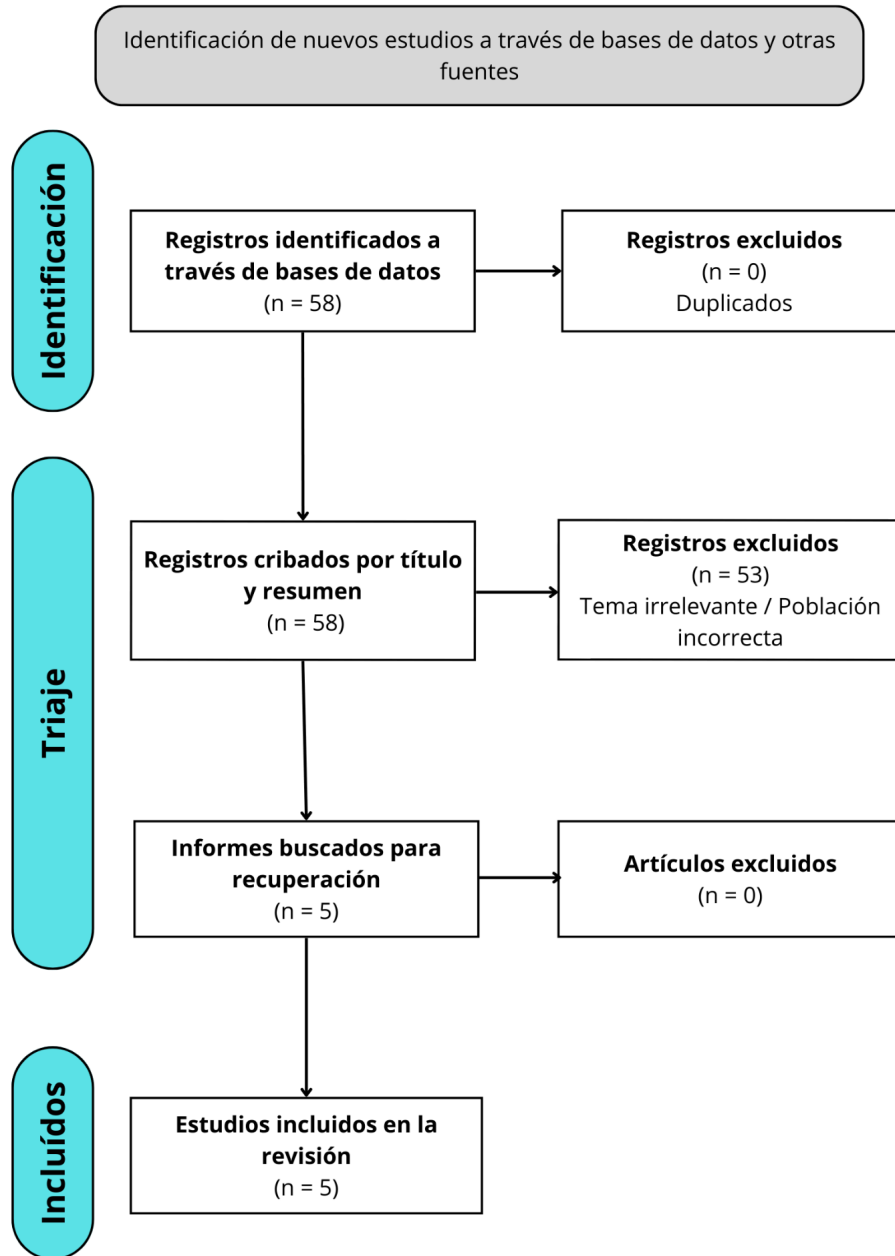


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

- **Variables epidemiológicas:** Localización geográfica, época del año, historial de viajes, brote epidémico.
- **Variables del huésped:** Edad, sexo, comorbilidades (diabetes, hipertensión), coinfecciones.
- **Desenlaces:** Diagnóstico diferencial (dengue, chikungunya o zika).

### Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo en esta revisión sistemática se realizó de forma independiente por dos revisores, utilizando la herramienta QUADAS-2. Esta herramienta está diseñada para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de precisión diagnóstica incluidos.

**Dominios de evaluación:** QUADAS-2 evalúa el riesgo de sesgo en cuatro dominios clave:

- Selección de pacientes.
- Prueba índice.
- Estándar de referencia.
- Flujo y tiempo.

Las discrepancias entre los dos revisores se resolvieron mediante consenso o con la intervención de un tercer revisor.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Primer autor (año)	Diseño de estudio	Descripción	Evaluación de riesgo de sesgo
Siqueira M.E.S. (2021)	Cohorte prospectiva/ Observacional	Estudio de cohorte que describe y compara las características clínicas del dengue, zika y chikungunya en la fase aguda en adultos de Río de Janeiro.	<b>Bajo a moderado.</b> Estudio de cohorte prospectivo que reduce el sesgo de selección y recuerdo.
Cordeiro C.F.L. (2021)	Transversal / Retrospectivo	Análisis a gran escala de características clínicas y de laboratorio de pacientes con DENV, CHIKV o ZIKV, permitiendo la comparación entre las tres arbovirosis.	<b>Moderado a alto.</b> Diseño retrospectivo en una gran muestra, sujeto a sesgo de selección y registro de datos.
Lessa R. L. R. (2021)	Transversal / Observacional	Estudio que compara los signos y síntomas iniciales de DENV, CHIKV y ZIKV en fase aguda para mejorar el diagnóstico diferencial temprano.	<b>Bajo a moderado.</b> Recolección de datos transversal, sujeto a sesgo de confirmación de diagnóstico.
De-Moraes C.M. S. (2021)	Transversal / Observacional	Análisis comparativo de las características clínicas y los factores pronósticos de las infecciones agudas por DENV, ZIKV y CHIKV, utilizando datos de una cohorte caribeña.	<b>Bajo a moderado.</b> Análisis transversal de una cohorte establecida, con potencial sesgo de selección.
De Castro E.M. (2024)	Transversal / Observacional	Estudio comparativo centrado en el desafío del diagnóstico diferencial clínico entre DENV, ZIKV y CHIKV en la fase aguda en pacientes adultos de la región amazónica.	<b>Bajo a moderado.</b> Estudio observacional y comparativo en fase aguda.

## Síntesis de datos

- **Síntesis cualitativa y descriptiva de los hallazgos:** Se realizó una descripción y un resumen cualitativo de todos los resultados obtenidos de los estudios incluidos.
- **Análisis comparativo de la frecuencia de los síntomas:** Se llevó a cabo una comparación de la frecuencia con la que aparecen los diferentes signos y síntomas en cada una de las tres enfermedades (dengue, chikungunya y zika). Esto ayudó a identificar cuáles síntomas son más comunes o más distintivos para cada arbovirosis.
- **Identificación de vacíos en la evidencia:** El proceso de síntesis buscó identificar las lagunas en el conocimiento científico disponible en la literatura.

## RESULTADOS

### Selección de estudios

La búsqueda inicial en PubMed y SciELO identificó un total de 58 registros para evaluar (20 de PubMed, 38 de SciELO). Tras eliminar duplicados (n=0), los 58 registros fueron cribados por título y resumen, de los cuales 53 fueron excluidos por no cumplir los criterios (p. ej., tipo de artículo inadecuado, revisiones sistemáticas, población incorrecta, acceso limitado al texto completo). Se solicitaron 5 informes para evaluación a texto completo. Tras la revisión detallada de estos 5 artículos, se determinó que todos cumplían con los criterios de elegibilidad. Finalmente, 5 estudios fueron incluidos en la síntesis

cualitativa. El flujo de selección de estudios se detalla en la Figura 1.

### Características de los estudios incluidos

Los 5 estudios incluidos abarcan un período desde 2021 hasta 2024 (Tabla 1). La mayoría son de tipo transversal (n=4), con solo un estudio de cohorte identificado. Todos los estudios tuvieron como objetivo principal diferenciar clínicamente las infecciones agudas por dengue, chikungunya y zika en pacientes adultos, analizando sus características clínicas y, en algunos casos, laboratoriales. Los hallazgos revelan un solapamiento considerable en la presentación inicial de estas arbovirosis, dificultando el diagnóstico clínico temprano. Sin embargo, se identificaron patrones y marcadores clínicos que pueden contribuir al diagnóstico diferencial en la fase aguda.

### Síntomas comunes y superpuestos

Todos los estudios (11-15) coinciden en que la fiebre es el síntoma cardinal y universal en la fase aguda de las tres arbovirosis, lo cual representa el principal desafío para la diferenciación inicial. Otros síntomas de amplia prevalencia que se superponen entre las tres infecciones incluyen cefalea, mialgia y malestar general. Esta similitud inicial constituye el núcleo del «dilema febril».

### Marcadores clínicos distintivos por Arbovirosis

A pesar de las superposiciones sintomáticas, los estudios identificaron características clínicas con mayor valor discriminatorio:

- **Dengue (DENV):** Se asoció consistentemente con dolor retroorbital intenso, mialgias y artralgias severas (menos incapacitantes que en CHIKV), así como náuseas y vómitos (11, 15). El estudio de Cordeiro (12) destacó la contribución de los parámetros laboratoriales, indicando una mayor propensión a la leucopenia y trombocitopenia en la fase aguda.
- **Chikungunya (CHIKV):** La artralgia emergió como el síntoma más característico y discriminativo (11, 13, 15). Fue descrita como intensa, poliarticular y a menudo incapacitante, afectando principalmente articulaciones periféricas y con una notoria tendencia a la cronicidad (13).
- **Zika (ZIKV):** El exantema maculopapular pruriginoso se reportó como el marcador clínico más distintivo para ZIKV (11, 13, 15). Otros síntomas relevantes incluyeron conjuntivitis no purulenta y artralgias más leves en comparación con CHIKV (15).

## DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue dilucidar el complejo dilema febril que enfrentan los clínicos en la fase aguda de las infecciones por DENV, CHIKV y ZIKV. Los resultados de los estudios seleccionados ponen de manifiesto la notable superposición de manifestaciones clínicas, lo que convierte el diagnóstico presuntivo basado únicamente en la clínica en un desafío formidable, particularmente en regiones endémicas con co-circulación viral.

La literatura analizada documenta de manera consistente la dificultad para distinguir clínicamente las tres infecciones durante los primeros días del cuadro febril. El estudio de De Castro et al. (15) ilustra explícitamente este reto en adultos, mientras que el trabajo de Lessa et al. (13) demostró cuantitativamente la baja precisión del diagnóstico clínico presuntivo temprano. Esta incertidumbre diagnóstica tiene implicaciones directas en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados donde el acceso a pruebas moleculares rápidas es restringido (16).

A pesar de la superposición sintomática, el análisis permite identificar tendencias estadísticas que pueden orientar la sospecha diagnóstica. El análisis de frecuencia sintomática (11, 13) identificó una mayor intensidad de la artralgia en la infección por CHIKV y una mayor prevalencia de exantema maculopapular en los casos de ZIKV. Asimismo, el apoyo del laboratorio es fundamental; la trombocitopenia y la leucopenia son más pronunciadas en el dengue, sirviendo como un marcador de alerta valioso (12, 14). La investigación emergente sugiere que biomarcadores de inflamación como la procalcitonina y la proteína C reactiva podrían tener utilidad pronóstica (17), así como perfiles específicos de citoquinas (18).

La calidad de la evidencia disponible está intrínsecamente ligada al diseño metodológico de los estudios primarios. El diseño de cohorte prospectiva (11) minimiza sesgos de selección, mientras que los diseños retrospectivos (12) son susceptibles a sesgos de información. Los estudios transversales presentan la limitación de capturar una única ventana temporal, lo que puede subestimar la dinámica evolutiva de los síntomas. Adicionalmente, la heterogeneidad en las definiciones de caso representa un desafío para la generalización de los hallazgos (19).

Finalmente, es necesario reconocer como una limitación importante de esta revisión el número reducido de estudios incluidos (n=5). Si bien esto responde a la aplicación rigurosa de los criterios de inclusión

(especialmente la restricción a estudios comparativos directos entre las tres arbovirosis en población adulta confirmada), esta muestra limitada invita a la cautela en la generalización de los resultados. Los patrones identificados son consistentes, pero la validación externa requerirá un mayor volumen de investigación primaria multicéntrica en el futuro.

En conclusión, el análisis de la literatura confirma que, a pesar de que el dengue, el Chikungunya y el Zika presentan una manifestación clínica inicial común marcada por fiebre, dolor muscular y cefaleas ("dilema febril"), emergen ciertos patrones de síntomas que facilitan el diagnóstico diferencial en la etapa aguda. La intensa y a menudo incapacitante artralgia es el indicador clínico más notable en la infección por chikungunya; el exantema maculopapular pruriginoso, junto con la conjuntivitis no purulenta, destaca como el signo más significativo del Zika; mientras que el Dengue tiende a asociarse con dolor retroocular, náuseas, vómitos y alteraciones hematológicas como leucopenia y trombocitopenia.

Reconocer tempranamente al agente causante no solo mejora la atención clínica individual previniendo complicaciones, sino que también refuerza las estrategias de vigilancia epidemiológica (20). No obstante, la información disponible sigue presentando una variedad de enfoques metodológicos, lo cual limita la aplicabilidad externa de estos resultados. Por esta razón, es crucial fomentar estudios multicéntricos con criterios uniformes. En resumen, el diagnóstico clínico temprano de estas arbovirosis representa un desafío continuo, pero la incorporación de los patrones clínicos identificados constituye un avance importante hacia una atención más exacta y oportuna.

## REFERENCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. V47: Arbovirosis Epidemiológico [Internet]. 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57122/V47e342023.pdf>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical signs and symptoms of dengue [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/clinical-signs/index.html>
3. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, Chikungunya virus, and Dengue virus. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1584-90.
4. Pan American Health Organization (PAHO). Dengue: Topics overview [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/dengue>
5. Chouin-Carneiro T, Vazeille M, Cordeiro JS, de Vasconcelos F, Guimaraes T, Lima L, et al. Clinical, biological, and serological characteristics of dengue, chikungunya, and Zika virus infections in a pediatric cohort in Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2020.
6. Organização Pan-Americana da Saúde. Guía para la atención clínica de pacientes con arbovirosis: coinfección de arbovirus. Washington, D.C.: OPAS; 2020.
7. Villamil-Gómez WE, Vargas-Alemán A, Pantoja-Duran A, Valderrama-Bautista L, Valderrama-Rios L, Mantilla-Mazo V, et al. Atypical presentations of dengue, chikungunya, and Zika coinfection in a tertiary care hospital in Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2021.
8. Bordignon J, Ferreira LA, Calado JA, Costa D, Pereira MA, de Souza GF, et al. Distinctive clinical and laboratory features of dengue, Zika, and chikungunya in the acute phase of illness in a cohort of Brazilian patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021.
9. Rebelo RA, Silva A, Farias I, Rodrigues R, Lemos L, Lima M, et al. Diagnostic accuracy of clinical and laboratory findings for differentiating dengue, Zika, and chikungunya in a hyperendemic area of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2022.
10. Da Silva RL, de Paula AM, de Almeida LM, de Vasconcelos R, de Vasconcelos JR, de Souza A. Predictive clinical scores for early diagnosis of dengue, chikungunya and Zika. 2021.
11. Siqueira MES, Siqueira-Neto U, de Almeida AR, da Rocha Ferreira F. Clinical characteristics of acute dengue, zika and chikungunya in adults: A cohort study in Rio de Janeiro, Brazil. *Gac Med Mex*. 2021;157(3):305-11.
12. Cordeiro CFL, da Conceição NRM, de Almeida ARP, Leite GCS, Balarini K, de Oliveira APF, et al. Clinical and laboratory characteristics of 1,732 patients with dengue, chikungunya, or Zika in Espírito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105(6):1710-8.
13. Lessa RLR, de Jesus JPS, de Alencar RD, de Paiva E, de Lima VCR, da Silva RCF. Early clinical diagnosis of dengue, chikungunya and Zika: Comparison of signs and symptoms in an endemic area in Northeast Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):e0009133.
14. De-Moraes CMS, Sealy-Peters E, Charles E, Singh A, Adepoju V, Kour H, et al. Comparative study of clinical features and prognostic factors of acute dengue, Zika, and chikungunya infections: A cross-sectional analysis from the Caribbean. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):643.

15. De Castro EM, de Oliveira VSB, Silva DFF, de Barros MMF, D'Afonseca ALR, de Sousa G, et al. The challenge of differential diagnosis of dengue, zika, and chikungunya viruses in the acute phase: A comparative study in adult patients in Amazonas, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2024;28(4):103855.
16. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):e101-e106.
17. Alves LV, Bastos LFS, Caldas MFS, Santos NMD, Mendes L, de Almeida Silva-Junior J, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin and C-Reactive Protein in the Differential Diagnosis of Dengue, Chikungunya, and Zika Virus Infections. *Trop Med Infect Dis.* 2024;9(9):212.
18. Kam YW, Lee CY, Lin RT, Rénia L, Ng LFP. A distinct cytokine and chemokine profile in human zika virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(1):51-55.
19. O'Brien SF, Yi QL, Fan W. The Transfusion-Transmissible Infectious Diseases in the Americas Study Group. Methodological challenges and solutions for systematic reviews of prevalence. *J Clin Epidemiol.* 2021;131:107-114.
20. Lowe R, Lee S, O'Reilly KM, Brady OJ, Bastos L, Carrasco-Escobar G, et al. Combined effects of climate and socio-economic factors on the spatial and temporal dynamics of arboviral diseases. *Emerg Top Life Sci.* 2018;2(2):207-220.