

## CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO AGUDO DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DURANTE LA EPIDEMIA DE DENGUE

ADOLFO SAVIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Quirúrgico del Callao, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Adolfo Savia, Instituto Quirúrgico del Callao, Av. Callao 499, 1022 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** adolfo.savia@gmail.com

**Recibido:** 9-IV-2024

**Aceptado:** 13-V-2024

### Resumen

El accidente cerebrovascular (ACV) es la principal causa de discapacidad y la tercera causa de mortalidad en nuestro país. Argentina y la región de las Américas se encuentran atravesando el peor brote epidémico de dengue del que se tenga registro, con una importante demanda en el sistema de salud. El dengue podría aumentar el riesgo de ACV y dada la naturaleza tiempo dependiente del manejo de esta enfermedad para reducir la morbilidad y mortalidad, y las potenciales consideraciones a tener en cuenta en los pacientes con dengue, se presenta una revisión breve de la literatura con puntos de incertidumbre y aspectos a considerar en el protocolo o código de ACV, considerando las características clínicas y alta demanda del sistema de salud provocada por el dengue. Se realiza también un llamado a generar evidencia sobre el manejo del ACV en pacientes con dengue.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular, dengue, trombocitopenia, trombolisis

epidemic outbreak of dengue on record with significant demand on the health system. Dengue could increase the risk of stroke and given the time-dependent nature of the management of this disease to reduce morbidity and mortality and the potential considerations to be taken into account in patients with dengue, we present a focused review of the literature with points of uncertainty and aspects to be considered in the stroke code considering the clinical characteristics and high demand of the health system caused by the dengue fever. A call is also made to generate evidence on the management of stroke in patients with dengue.

**Key words:** stroke, dengue, thrombocytopenia, thrombolysis

### PUNTOS CLAVE

#### Conocimiento actual

- El dengue podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). El tratamiento inicial requiere la estabilización y según el tipo de ACV, terapia de recanalización y/o eventualmente neurocirugía. Existe incertidumbre sobre la aplicación de estas terapéuticas en pacientes con dengue. En este artículo se resumen aspectos y evidencia relevantes y se proponen consideraciones para el manejo agudo.

### Abstract

*Considerations for the acute management of stroke during the dengue epidemic*

Stroke is the leading cause of disability and the third leading cause of mortality in our country. Argentina and the Region of the Americas are going through the worst

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Deben identificarse los pacientes con accidente cerebrovascular que cumplan la definición de caso sospechoso e incluirlos en un protocolo de ACV protegido. El recuento plaquetario es indispensable previo a la trombólisis, que está contraindicada con  $<100\ 000$  plaq. La trombectomía mecánica no presenta valores estrictos que la contraindiquen. Se buscará individualizar la decisión de cesar o mantener antiagregantes y anticoagulantes según el perfil de riesgo.

El dengue es una enfermedad infecciosa ocasionada por un flavivirus, del cual se conocen al menos cuatro serotipos distintos (DEN-1, 2, 3 y 4). Se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes aegypti*, vector de la enfermedad<sup>1</sup>. La presentación clínica varía desde cuadros asintomáticos (probablemente la mayor cantidad de casos) o enfermedad febril típica, hasta dengue grave con shock y compromiso multisistémico.

A partir de la semana epidemiológica (SE) 31/2023 hasta la SE 13/2024 se registraron en Argentina 232 996 casos de dengue (90% autóctonos, 7% en investigación y 3% importados), 512 casos fueron clasificados como dengue grave (0.2%) y se registraron 161 casos fallecidos (letalidad 0.069%). La incidencia acumulada hasta el momento para todo el país es de 495 casos/100 000 habitantes. El presente brote epidémico sobrepasa todos los anteriores en todos los aspectos (magnitud de casos, adelantamiento de la temporada/circulación viral persistente y mayor número de casos/semana). Diecinueve jurisdicciones en las 5 regiones del país registran circulación viral autóctona de dengue (todas las de las regiones NOA, NEA, Cuyo y Centro, y la provincia de La Pampa en la región Sur). En la presente temporada se han identificado hasta el momento 3 serotipos circulando en el país, con predominio de DEN-2, seguido de DEN-1 y algunos pocos casos de DEN-3<sup>2</sup>.

En consonancia con lo reportado en Argentina, el presente brote epidémico es el mayor del

que se tenga registro en la región de las Américas donde hasta la SE 12 del 2024 se reportaron un total de 3 578 414 casos, lo que representa un incremento de tres veces en comparación al mismo periodo del 2023<sup>3</sup>.

Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, dolor corporal y articular, cefalea con dolor retroocular, astenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y manifestaciones cutáneas, las formas graves de la enfermedad presentan shock hipovolémico por extravasación de fluidos con la consecuente hemocentración y eventualmente hemorragias importantes<sup>4</sup>.

El diagnóstico de dengue se realiza al reconocer los síntomas que constituyen el caso sospechoso. Dependiendo de la situación epidemiológica en la jurisdicción del caso, el diagnóstico puede ser a través de pruebas específicas directas e indirectas (antígeno NS1, PCR dengue y anticuerpos IgM e IgG). La elección del/los métodos diagnósticos en este caso dependerán del tiempo de evolución de los síntomas y de los recursos disponibles. Si se ha comprobado el contagio comunitario en la jurisdicción, puede habilitarse el diagnóstico clínico por nexo epidemiológico. Todos los casos diagnosticados (sin importar si es por laboratorio o por nexo) deben ser notificados de forma obligatoria en Argentina a través del SNVS-SISA<sup>5</sup>. El laboratorio general incluye como mínimo el hematocrito y plaquetas en los escenarios con menos recursos, sumando hemograma completo y hepatograma cuando están disponibles. El tratamiento general es de soporte en la mayoría de los casos, requiriendo manejo intensivo en el dengue grave<sup>6</sup>.

Los hallazgos habituales del laboratorio incluyen la bicitopenia: leucopenia (con neutropenia y eventualmente linfocitosis) y trombocitopenia. La trombocitopenia es multifactorial (supresión de la médula ósea, destrucción periférica, apoptosis, etc.) y no tiene una relación lineal con el riesgo de sangrado (incluso el cerebral), aunque puede ser muy profunda llegando a valores críticos con recuentos menores a  $<20\ 000$  plaq/mm<sup>3</sup> en hasta el 10% de los casos en algunas series<sup>7</sup>. El hematocrito es muy importante para la toma de decisiones, siendo la hemoconcentración un evento fisiopatológico importante en la evolución al dengue grave y la caída del hematocrito, potencial indicador de hemorragias mayores<sup>8</sup>.

Aunque no es tan frecuente, se reconocen manifestaciones neurológicas de dengue<sup>9</sup>: encefalopatía, encefalitis, mielitis, neuritis óptica, síndrome Guillain Barré, etc.<sup>10</sup>.

Los pacientes con dengue también tendrían una incidencia mayor de accidente cerebrovascular (ACV)<sup>11</sup> fundamentalmente la fase aguda y post aguda inmediata de la enfermedad<sup>12</sup>. La explicación es compleja y multicausal, atribuyéndose en parte por la tormenta de citoquinas y el consecuente daño endotelial<sup>13</sup> y vasculitis<sup>14</sup>, predisponiendo tanto a un estado protrombótico como a aumentar el riesgo de sangrado<sup>15</sup>. Los ancianos y pacientes con comorbilidades (tales como diabetes, obesidad, etc.) tienen mayor riesgo de padecer formas graves de dengue y al mismo tiempo comparten factores de riesgo con el ACV<sup>16</sup>.

El ACV es la principal causa de discapacidad y la tercera causa de mortalidad en Argentina<sup>17</sup>. Se diferencia fisiopatológicamente en isquémico o hemorrágico siendo los isquémicos más frecuentes (aproximadamente 87%)<sup>18</sup>. En el ACV isquémico, uno de los objetivos fundamentales para salvar la vida y disminuir las secuelas es la recanalización precoz del vaso afectado, recuperando la perfusión efectiva del tejido encefálico previniendo que la penumbra isquémica evolucione finalmente al infarto. Esto puede lograrse a través de terapia fibrinolítica endovenosa y/o trombectomía mecánica según esté indicado<sup>19</sup>.

La ventana terapéutica para la fibrinólisis endovenosa es de hasta 4.5 horas desde el inicio de los síntomas (o desde la última vez que el paciente fue visto normal)<sup>20</sup>. Incluso dentro de los tiempos mencionados, cuanto más precozmente se aplique la recanalización, mejores serán los resultados<sup>21</sup>. Se reconocen actualmente algunas situaciones con protocolos especiales que permiten prolongar esos tiempos en poblaciones cuidadosamente seleccionadas con imágenes especiales<sup>22</sup>.

La administración segura y rápida del fibrinolítico ocurre en el contexto de un "código o protocolo de ACV" que representa un conjunto de acciones concatenadas desde el entorno extrahospitalario, al departamento de emergencias y la unidad de ACV, donde se coordinan los procesos diagnósticos para llegar a la terapia de recanalización<sup>23</sup>.

### **Consideraciones importantes del manejo agudo del ACV y su relación con dengue**

El tratamiento fibrinolítico tiene contraindicaciones que deben ser chequeadas y registradas de forma sistemática antes de la administración, por ejemplo, sangrado cerebral observado en la neuroimagen obtenida en este episodio, historia de sangrado cerebral previo, presión arterial >180/110 mmHg, cirugía o trauma mayor reciente, sangrados en sitios no compresibles, etc. Entre las contraindicaciones se encuentran también las alteraciones de la coagulación (o tratamiento anticoagulante) y plaquetopenia.

En el caso de la plaquetopenia, la fibrinólisis está contraindicada si el paciente presenta <100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup><sup>24</sup>.

Aunque no se recomienda esperar los resultados de laboratorio para administrar el fibrinolítico en pacientes sin sospechas de coagulopatías (por fármacos o comorbilidades)<sup>25</sup>, ante la sospecha de dengue, es crítico considerar la posibilidad plaquetopenia y obtener el resultado de laboratorio previo a la administración del fibrinolítico. La activación del código ACV a través de prenotificación desde el servicio de emergencias prehospitalario (o desde el ingreso si el paciente consulta espontáneamente) permitiría que el laboratorio se prepare logísticamente para procesar de forma prioritaria las muestras y obtener rápidamente los resultados, disminuyendo al máximo los retrasos del tratamiento fibrinolítico<sup>26</sup>.

En el caso de la trombectomía mecánica, los estudios pivotaes DAWN y DEFUSE-3 excluyeron a los pacientes con recuentos <50 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Las guías actuales no especifican un valor claro de plaquetas para contraindicar el procedimiento<sup>27</sup> (considerando el catastrófico resultado que provoca la obstrucción no recanalizada). Sin embargo, un recuento de plaquetas <20 000/mm<sup>3</sup> pareciera estar asociado a muy malos resultados. En estos casos podría considerarse administrar plaquetas previo al procedimiento para aumentar el recuento<sup>28</sup>.

Ante la situación epidemiológica actual debe considerarse la posibilidad de dengue en pacientes con foco neurológico que además cumplen la definición de caso sospechoso (fiebre, mialgias, etc.)

La fiebre en un paciente con foco neurológico debe también alertar ante la posibilidad de endocarditis infecciosa (EI) que constituye una contraindicación para trombólisis endovenosa.

El evento cerebrovascular podría explicar la fiebre sin que exista causa infecciosa agregada<sup>29</sup>. Hasta un 50% de los pacientes con ACV pueden presentar fiebre dentro de las primeras 48 horas. La fiebre correlaciona con la gravedad del ACV, el tamaño de la lesión y eventualmente mortalidad<sup>30</sup>. La droga de elección para el manejo de la fiebre será el paracetamol, evitando exceder los 3 g/día por su potencial toxicidad en dosis superiores.

Una de las complicaciones más importantes en escenarios de alta exigencia asistencial como ha ocurrido durante la pandemia COVID-19<sup>31</sup> es sobrecarga cognitiva y laboral, que pueden condicionar la ocurrencia de errores<sup>32</sup> y omitirse diagnósticos diferenciales de importancia. Esto se pone de manifiesto especialmente en patologías como el dengue que presentan una plétora de síntomas que podrían solaparse con enfermedades que requieren atención inmediata (meningitis, endocarditis, sepsis, pancreatitis, hepatitis, apendicitis, etc.). Es válido aclarar también que, dada la gran cantidad de casos y el contagio autóctono, muchas de las afecciones mencionadas pueden coexistir con el dengue aunque no exista un nexo directo entre ellas (por ejemplo, pacientes con trauma grave que padecen dengue).

### **Dengue y tratamiento antitrombótico**

Dado el riesgo de complicaciones hemorrágicas, es frecuente plantear la suspensión de antiagregantes y/o anticoagulantes. Esta decisión requiere una evaluación riesgo-beneficio individualizada ya que la suspensión de anticoagulantes o antiagregantes en pacientes de alto riesgo pueden aumentar el riesgo de ACV isquémico y su continuación en el contexto de plaquetopenia y aumento de la permeabilidad vascular podría favorecer el sangrado espontáneo.

No existen guías específicas ni trabajos de alta calidad que avalen la suspensión o continuación de la terapia antitrombótica en dengue salvo algún trabajo retrospectivo donde no se observaron diferencias significativas en los eventos hemorrágicos<sup>33</sup>. Parece seguro mantener la anticoagulación con  $>50\,000$  plq/mm<sup>3</sup>, entre 30 000 y 50 000 plaquetas debe reconsiderarse juiciosamente

el uso, y en caso de definir continuidad, puede considerarse un cambio de estrategia (por ejemplo, no utilizar dosis plenas, o elegir heparina no fraccionada). Finalmente, con recuentos  $<30\,000$  plq/mm<sup>3</sup> difícilmente pueda continuarse el tratamiento anticoagulante y debe considerarse la suspensión.

El riesgo trombótico, el tratamiento actual, la causa que motivó la anticoagulación y el estadio en que se encuentra el dengue, son factores claves para tomar esta decisión.

Si bien la transfusión profiláctica de plaquetas no se encuentra indicada en pacientes sin sangrado independientemente de su recuento plaquetario; ante sangrados graves (como el intracraneal) y necesidad de neurocirugía, debe intentarse lograr al menos un recuento  $>100\,000$  plq/mm<sup>3</sup><sup>34</sup>.

Finalmente, durante la fase febril se recomienda el aislamiento entomológico, evitando que sea picado por un vector que pudiera continuar propagando la enfermedad. Para esto debe asegurarse que aquel con sospecha de dengue se encuentre en un espacio resguardado con mosquiteros, se le coloque repelente cada 3 h, se utilicen insecticidas aptos en las instalaciones, se instauren las medidas necesarias para evitar la cría de larvas en el hospital, etc.

### **Conclusiones**

Argentina se encuentra transitando el brote epidémico de dengue más importante de su historia.

Existen pocos trabajos y baja calidad de evidencia sobre ACV y dengue por lo que urge desarrollar líneas de investigación en aspectos tales como la terapia de recanalización y la toma de decisiones en tratamiento antitrombótico.

Las lecciones aprendidas en la reciente pandemia COVID-19 nos remarcan la necesidad de continuar y reforzar la atención del resto de todas las enfermedades de urgencia y no deben verse perjudicadas aun con la sobrecarga de consultas que genera un brote epidémico como el actual.

Durante la pandemia COVID-19, establecimos el Código de ACV protegido; concepto que implicaba, por un lado, aspectos propios de bioseguridad, pero fundamentalmente buscaba mantener la atención fluida de esta enfermedad tiempo dependiente aun en los peores momentos de la pandemia.

En este brote de dengue urge retomar y adaptar este concepto de “Código ACV protegido” Algunas de estas adaptaciones y consideraciones incluyen:

- Garantizar el *triage* hospitalario y prehospitalario para reconocer y priorizar las enfermedades tiempo dependientes (ACV, infarto agudo de miocardio, sepsis, etc.) incluso ante una abrumadora cantidad de consultas por dengue<sup>6</sup>.

- Considerar dengue en pacientes febriles con foco neurológico agudo (y otros diagnósticos diferenciales como endocarditis).

- Realizar una evaluación completa y sistemática: la falla hemodinámica puede provocar hipoperfusión encefálica provocando síntomas neurológicos focales que no sean causados por la trombosis de un vaso cerebral o sangrado intracraneano.

- La trombólisis endovenosa se encuentra contraindicada con plaquetas <100 000/mm<sup>3</sup>. En los casos sospechosos de dengue que se presentan con síntomas de ACV, debe procesarse rápidamente el coagulograma con plaquetas y no iniciar la trombólisis sin constatar la ausencia de contraindicaciones por plaquetopenia y/o coagulopatía.

- No existe un umbral estricto de plaquetas para trombectomía mecánica, aunque los pa-

cientes con <50 000plaq/mm<sup>3</sup> han sido excluidos de los estudios pivotaes. Puede considerarse la infusión de plaquetas previo al procedimiento ante valores críticos.

- En caso de sangrado cerebral y/o necesidad de neurocirugía transfundir plaquetas para lograr un recuento >100 000plaq/mm<sup>3</sup>.

- La suspensión de antiagregantes y anti-coagulantes en pacientes con dengue puede favorecer la aparición de un evento trombotico mayor, esta decisión debe ser individualizada y juiciosa. El riesgo trombotico, así como el valor de plaquetas son factores fundamentales a considerar.

- Utilizar paracetamol para tratar la fiebre.

- Garantizar el aislamiento entomológico durante la fase febril.

- Organizar el código ACV de forma sistemática para realizar todos los pasos de forma rápida y segura.

- Se requiere investigación sobre el manejo agudo del ACV y la terapia de recanalización en la epidemia de dengue.

---

**Conflicto de intereses:** He actuado como disertante recibiendo honorarios en jornadas de la Iniciativa Angels. Iniciativa no promocional del Laboratorio Boehringer Ingelheim.

## Bibliografía

1. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet* 2024; 403: 667-82.
2. Boletín Epidemiológico Nacional N° 698, SE 13, Año 2024. En: [https://argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben\\_698\\_se\\_13.pdf](https://argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_698_se_13.pdf); consultado abril 2024.
3. PAHO/WHO. Informe de situación No 12. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 11, 2024. En: <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-12-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>, consultado abril 2024.
4. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, et al. Dengue overview: an updated systemic review. *J Infect Public Health* 2023; 16: 1625-42.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Listado de eventos de notificación obligatoria. Actualización 2022. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/listado-de-eventos-de-notificacion-obligatoria>, consultado abril 2024.
6. Ledesma R, Savia A, Nachón N, Valdez P. Recomendaciones para la atención de pacientes con Dengue. Sociedad Argentina de Medicina 2024. En: [https://drive.google.com/file/d/1f\\_ljY8Y6eMB\\_4C860xS9nEakYti64JUD/view](https://drive.google.com/file/d/1f_ljY8Y6eMB_4C860xS9nEakYti64JUD/view), consultado abril 2024.
7. Asha J, Baiju NM, Innah SJ, Rafi A, John BM. Comparison of platelet indices in dengue fever patients based on platelet transfusion: a prospective observational study in a tertiary care center. *Asian J Transfus Sci* 2023; 17: 21-7.
8. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization; 2009. En: <https://www.who.int/publications/item/9789241547871>; consultado abril 2024.

9. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological complications of dengue fever. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 515-29.
10. Li GH, Ning ZJ, Liu YM, et al. Neurological Manifestations of Dengue Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:449.
11. Chien YW, Wang YP, Chi CY, Shih HI. Reinvestigation of the risk of stroke after dengue virus infection: a population-based cohort study. *J Infect Public Health* 2023; 16: 1427-34.
12. Li HM, Huang YK, Su YC, Kao CH. Risk of stroke in patients with dengue fever: a population-based cohort study. *CMAJ* 2018; 190: 285-90.
13. Mathew S, Pandian JD. Stroke in patients with dengue. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 253-6.
13. Herath HMM, Hewavithana JS, De Silva CM, Kularathna OA, Weerasinghe NP. Cerebral vasculitis and lateral rectus palsy - two rare central nervous system complications of dengue fever: two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12: 100.
14. Glasner DR, Puerta-Guardo H, Beatty PR, Harris E. The good, the bad, and the shocking: the multiple roles of dengue virus nonstructural protein 1 in protection and pathogenesis. *Annu Rev Virol* 2018; 5: 227-53.
15. Restrepo BN, Marin Velasquez K, Herrera Marín N, Arango Jaramillo E, Aristizábal Gómez AS. Ischemic stroke during dengue infection: a report of 2 cases. *Am J Case Rep* 2023; 24: e941426.
16. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Suppl 2: 1-46.
17. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation* 2024; 149: 347-913.
18. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review. *JAMA* 2021; 325: 1088-98.
19. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
20. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 20: 304-16.
21. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795-803.
22. Sabio, R. et al. Abordaje de la enfermedad cerebrovascular: de la prevención primaria a la rehabilitación. *Rev Argent Medicina* 2023; 11: 187.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: 344-418.
24. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: I-LXII.
25. Savia A. Nuevas perspectivas en el manejo pre-hospitalario del accidente cerebrovascular. *Neurol Arg* 2020; 12: 260-70.
26. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2023; 15: e8.
27. Al-Mufti F, Schirmer CM, Starke RM, et al. Thrombectomy in special populations: report of the society of neuroInterventional surgery standards and guidelines committee. *J Neurointerv Surg* 2022; 14: 1033-41.
28. Ruborg R, Gunnarsson K, Ström JO. Predictors of post-stroke body temperature elevation. *BMC Neurol* 2017; 17: 218.
29. Wrotek SE, Kozak WE, Hess DC, Fagan SC. Treatment of fever after stroke: conflicting evidence. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1085-91.
30. Razimoghadam M, Yaseri M, Effatpanah M, Daroudi R. Changes in emergency department visits and mortality during the COVID-19 pandemic: a retrospective analysis of 956 hospitals. *Arch Public Health* 2024; 82: 5.
31. Savioli G, Ceresa IF, Gri N, et al. Emergency department overcrowding: understanding the factors to find corresponding solutions. *J Pers Med* 2022; 12: 279.
32. Chia PY, Htun HL, Leo YS, Lye DC. Safety of temporary interruption of antiplatelet therapy in dengue fever with thrombocytopenia. *J Infect* 2021; 82: 270-75.
33. Biolato M, Vitale F, Galasso T, Gasbarrini A, Grieco A. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: evolution of the guidelines. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15: 127-41.
34. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke* 2020; 51: 1891-5.