

# Dengue con más ciencia y menos creencias disfrazadas de ciencia<sup>1</sup>

## Primera parte

*Ernesto A. Selva Sutter<sup>2</sup>*

### Resumen

Una de las contribuciones más relevantes del pensamiento hipocrático al desarrollo de la ciencia, al de la medicina y más específicamente al de la epidemiología es el postulado que marca la diferencia entre ciencia y opinión o mera creencia. La ciencia es la madre del conocimiento; en cambio, la simple creencia engendra ignorancia, en particular si la creencia es elevada arbitrariamente a la categoría de hecho científico. Por otra parte, la tarea de adquirir conocimiento científico que pueda servir de base para filosofar y obtener sabiduría es obstaculizada por la práctica de interpretar caprichosamente los hechos científicos e influenciar con interpretaciones amañadas el debate de las causas, la prevención y la atención de enfermedades. De esta manera, es poco realista esperar que la construcción de las políticas de salud se fundamente única o principalmente en lo que la ciencia en general o las ciencias de la salud, en particular, indiquen. Por eso, estas políticas resultan ser políticas (planes) disfrazadas de ciencia, quizá, más en concreto, postulados ideologizados, políticas partidistas maquilladas con ciencia.

### 1. Introducción

Una de las contribuciones más relevantes del

pensamiento hipocrático al desarrollo de la ciencia, al de la medicina y más específicamente al de

1. Este artículo se publica en dos partes.
2. Jefe del Departamento de Salud Pública de la UCA.

la epidemiología es el postulado que marca la diferencia entre ciencia y opinión o mera creencia. Hipócrates sostiene que la ciencia es la madre del conocimiento, pero que, en cambio, la simple creencia engendra ignorancia (38, 60), en particular si la creencia es elevada de forma arbitraria a la categoría de hecho científico e interpretada llevando lo objetivo a extremos, con exagerado pragmatismo y, además, creyendo erróneamente que los llamados hechos científicos son mojones inalterables e inmovibles del conocimiento y, por ello, verdades absolutas.

Más ignorancia engendra la simple opinión o mera creencia, cuando además se tiende a ignorar las sanas advertencias que indican que la ciencia es una descripción analítica, y la filosofía, una interpretación sintética, y que la ciencia en su afán de resolver el todo en partes, el organismo en órganos y de convertir lo oscuro (desconocido) en conocido (15), parte, por cierto, de la asunción de que lo desconocido es como lo conocido (35, 60), se contenta con mostrar la actualidad y funcionalidad, la naturaleza y acaso el carácter de proceso de lo que estudia, sin tomar en cuenta que con ello olvida ocuparse de los valores, de las posibilidades ideales de las cosas o de su significado (15). De esta manera, se olvida que los hechos pueden ser nada o ser incompletos, sin deseo, propósito o contexto; que hechos sin perspectiva y valoración, y ciencia sin filosofía no pueden protegernos de los estragos y la desesperación. Pero, sobre todo, de esta manera se contribuye a olvidar que la ciencia puede darnos conocimientos, pero es la filosofía la que nos ofrece la sabiduría (15).

Por otra parte, la tarea de adquirir conocimiento científico que pueda servir de base para filosofar y obtener sabiduría es obstaculizada por la práctica de interpretar caprichosamente los hechos científicos e influenciar con interpretaciones amañadas el debate de las causas, la prevención y la atención de enfermedades (62). De esta manera, es poco realista esperar que la construcción de las políticas de salud se fundamente solo en lo que la ciencia en general o las ciencias de la salud, en particular, indiquen (62). Por eso, estas políticas resultan —en palabras de Tesh— políticas (planes) disfrazadas de ciencia (80), quizá, más en concreto, postulados ideologizados, políticas partidistas maquilladas con ciencia. Obviar la contribución hipocrática y las advertencias anteriores suele conducir a la ignorancia y la confusión.

El tema del dengue no es inmune a estos efectos. De ahí que procede hacer el intento de crear conocimiento a través del rescate del hecho científico, es decir, rescatando aquellos núdulos de conocimiento que han pasado la prueba de la comprobación científica (62). El ordenamiento de estos núdulos permite identificar y discutir creencias, aclarar y apoyar soluciones para obtener la sabiduría necesaria para comprender y solucionar de forma adecuada el problema que el dengue representa. No obstante, como consecuencia de estas advertencias, es útil hacer las siguientes consideraciones para dibujar el marco que permita alcanzar la meta que nos hemos propuesto.

La primera de estas consideraciones es que todo científico se orienta por teorías particulares o generales previas al descubrimiento del hecho, pues sólo así es posible descubrirlo. En segundo lugar, las nociones dominantes en las ciencias de la salud, que orientan la práctica epidemiológica rara vez, si alguna, son determinadas solo sobre la base de criterios científicos. En tercer lugar, el concepto de hecho aparece en la ciencia con el surgimiento de las ciencias naturales modernas y con la elaboración del método experimental y, en consecuencia, a mayor dominio del método experimental mayor significado del hecho científico. En cuarto lugar, en la investigación científica, los hechos realizan ciertas funciones, las cuales les confieren determinadas propiedades y deben tener estas propiedades a fin de cumplir con sus funciones. Finalmente, los experimentos son experiencias aisladas, efectuadas adrede para "comprobar verdades científicas", sobre la base de asumir que si se controlan todas las demás variables, las diferencias importantes pueden atribuirse a la variable libre o sometida a prueba en el experimento (61).

## **2. El dengue un problema en expansión. Características clínicas y elementos de diagnóstico**

El dengue o la fiebre rompehuesos es descrita como una enfermedad vírica febril y aguda, caracterizada por un comienzo repentino, fiebre que dura de tres a cinco días (rara vez más de siete días y suele ser bifásica), cefalea intensa, mialgias, artralgias, dolor retroorbital, anorexia, alteraciones del aparato gastrointestinal y erupción (11). Esta descripción se encuentra en la publicación científica y técnica No. 581 de la OPS-OMS que a la vez es Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública, continúa señalando que, en

reúne en interacción todas las condiciones, internas y externas, relacionadas con el fenómeno dado, simultánea con su efecto y que actúa cuando todas las condiciones que la conforman interactúan, puesto que la causa que no actúa no es causa (61, 67, 68, 71).

Según un informe actualizado y autorizado, las características clínicas del dengue varían con la edad del paciente y, aparte de las infecciones clínicamente inaparentes, puede mostrar cinco formas de presentación: enfermedad febril no específica, 'dengue clásico', fiebre hemorrágica de dengue, fiebre hemorrágica de dengue con síndrome de choque y otros síndromes inusuales como encefalopatía y fallo hepático fulminante (19, 26). Esto coincide con la descripción de OPS-OMS (36, 44).

La importancia de las infecciones clínicamente inaparentes no puede exagerarse. Se estima que en los brotes, la incidencia de la infección es muy elevada, con tasas de seroconversión entre el 70 y 100 por ciento de la población, aunque la incidencia de los casos clínicos sólo es del 20 por ciento, aproximadamente (54). También en Tailandia se ha estimado que el 98 por ciento de las infecciones secundarias son asintomáticas o enfermedades menos severas que el dengue con síndrome de choque (22).

Ese informe confirma que la mayoría de las infecciones en niños menores de quince años son asintomáticas o mínimamente sintomáticas y que los niños más jóvenes a menudo sólo presentan una *enfermedad febril no diferenciada* con una erupción maculopapular, comúnmente acompañada de infecciones de las vías respiratorias superiores, en particular faringitis (19). El informe destaca que el *dengue clásico o la fiebre por dengue* es más común en niños mayores que en aquellos otros niños quienes usualmente desarrollan la enfermedad febril indiferenciada, así como en adolescentes y adultos, y señala también que en ellos la enfermedad patente es proporcionalmente más común. Los autores de ese trabajo describen la fiebre por dengue como una enfermedad de inicio repentino, típicamente con fiebre alta, acompañada de cefalea severa, mialgias y astralgias incapacitantes, náusea, vómito y erupción característicamente macular o maculopapular, a menudo confluyente. Esta última manifestación se presenta en más de la mitad de las personas. Está acompañada de enrojecimiento facial, dolor de garganta, hiperestesia y aberraciones del gusto. La recuperación puede ser prolongada e incluir depresión (19).

Cuando se reconocen cinco formas patentes de presentación clínica del dengue, se destaca que la *fiebre hemorrágica dengue* es primariamente una enfermedad de niños menores de quince años de áreas hiperendémicas (circulación múltiple de serotipos de virus), caracterizada por *permeabilidad capilar incrementada* y por cambios homeostáticos. Si ocurre extravasación marcada de plasma, este fenómeno, por lo general, se produce entre 24 horas antes y 24 horas después de la defervescencia (19). Asimismo, se destaca que los pacientes pueden desarrollar efusiones y ascitis con una cantidad variable de sangramiento. En el 40 por ciento de los pacientes se puede constatar agrandamiento y sensibilidad del hígado. La fiebre hemorrágica de dengue presenta una mortalidad de entre el 10 y el 20 por ciento —más del 40 por ciento, si ocurre choque— si no hay el tratamiento apropiado, pero de sólo el 0.2 por ciento en hospitales con personal médico experimentado en el manejo de la enfermedad (19).

Los autores de este informe enfatizan que la literatura publicada en inglés hasta el 15 de abril 2002, les permite reconocer como señales de peligro inminente del *síndrome de choque de dengue* dolor abdominal prolongado, vómito persistente, cambio en el nivel de conciencia (irritabilidad o somnolencia), cambio brusco de fiebre a hipotermia y caída brusca en el conteo plaquetario (19).

Entre las *presentaciones inusuales*, estos autores señalan hemorragia severa, ictericia, parotitis, cardiomiopatía y afecciones neurológicas como mononeuropatías, polineuropatías, encefalitis y mielitis transversa. Señalan que el síndrome de Guillain-Barré ha sido asociado al dengue y que, en algunas ocasiones, se puede presentar encefalopatía, en el curso de la infección, a consecuencia de edema cerebral, falla hepática o de desequilibrio de electrolitos (19). No obstante, otros autores afirman que los virus 2 y 3 de dengue tienen propiedades neurovirulentas, que cruzan la barrera hemato-encefálica e invaden el cerebro (tienen efecto neurotrópico directo) y causan encefalitis (8, 37).

Los hallazgos de laboratorio asociados por lo común con el dengue son neutropenia, linfocitosis, concentración de enzimas hepáticas incrementada y trombocitopenia (19).

Los autores citados terminan su estudio enfatizando la diferencia entre la *fiebre de dengue* (FD) y la *fiebre hemorrágica de dengue*. Incluyen el sín-

drome de choque de dengue (SCD), con lo cual se adhieren a la clasificación más convencional, a pesar de haber planteado otras formas de presentación (19). La diferenciación procede de la siguiente manera. *La fiebre de dengue* (19) es una enfermedad aguda con dos o más de los siguientes síntomas: dolor de cabeza, dolor retroorbital, mialgia, artralgia, erupción, manifestaciones hemorrágicas, leucopenia. En cambio la *fiebre hemorrágica de dengue* (19) presenta manifestaciones hemorrágicas —prueba de torniquete positiva, petequias, equimosis, púrpura o sangramiento de mucosas, tracto gastrointestinal, sitios de punción o en otras localizaciones—; el conteo plaquetario es  $<100,000 \text{ mm}^3$ ; y hay evidencia objetiva de extravasación de plasma debida a permeabilidad vascular incrementada, demostrada ya sea por la fluctuación del hematocrito (volumen de células empacadas), = 20%, durante el curso de la enfermedad y la recuperación, o por signos clínicos de extravasación como la efusión pleural, las ascitis o la hipoproteïnemia.

Para diagnosticar el síndrome de choque de dengue (19) hay que partir de los criterios para diagnosticar la fiebre hemorrágica de dengue y además uno de los siguientes: presión de pulso  $<20 \text{ mm Hg}$  o hipotensión —una presión sistólica  $<80 \text{ mm de Hg}$ , en menores de cinco años o  $<90 \text{ mm de Hg}$ , en los = 5 años. Para hacer un diagnóstico probable de FHD (19) hay que tomar en cuenta al menos serología en una sola muestra de suero correspondiente con título = 1280 con la prueba de inhibición de la hemaglutinación; título comparable de IgG con la prueba ELISA o positiva para anticuerpos IgM, o que ocurra en el mismo lugar y tiempo que casos confirmados de fiebre de dengue. El diagnóstico confirmado de FHD (19) debe tomar en cuenta al menos uno de los criterios siguientes: aislamiento del virus de suero o de muestra de autopsia; incremento cuadruplicado o mayor en IgG (por la prueba de inhibición de hemaglutinación) o incremento en el título de anticuerpo IgM específico para los virus de dengue; detección del virus en tejido, suero o líquido cefalorraquídeo por inmu-

noquímica, inmunofluorescencia o ELISA; y detección de las secuencias genómicas del virus por la prueba de transcripción inversa-reacción en cadena de polimerasa.

Esta diferenciación difiere poco de la definición que de DH y SCD hace la OMS, las cual incluye: a) fiebre o antecedente reciente de ella; b) trombocitopenia, recuento de plaquetas igual o menor que  $100 \times 10^3 \text{ mm}^3$  (según el Sistema Internacional de Unidades equivalente, al menos, a  $100 \times 10^9 \text{ mm}^3$ ); c) manifestaciones hemorrágicas como prueba del torniquete positiva, presencia de petequias o fenómenos hemorrágicos manifiestos, y d) manifestaciones de pérdida de plasma, debidas a aumento de la permeabilidad vascular, reflejado, por lo común, en un incremento del 20 por ciento o más del valor hematocrito, en comparación con la cifra durante el restablecimiento, o por los derrames pleural o abdominal, diagnosticados por ultrasonografía, tomografía o radiografía (11). Según esta definición, el síndrome de choque del dengue incluye el cuadro más grave de DH, más los signos de choque: pulso débil y acelerado, disminución de la presión del pulso (menos de 20 mm de mercurio, hipotensión para la edad, piel fría y húmeda, e inquietud generalizada (11).

---

La fiebre de dengue, la fiebre hemorrágica de dengue y el síndrome de choque de dengue se consideran las infecciones (estrictamente enfermedades) por arbovirus más importantes en el humano de morbilidad y mortalidad, y uno de los problemas de salud re-emergentes, que con mayor rapidez se expande en América Latina.

---

Un reciente informe local, que recoge la experiencia acumulada en la epidemia del año 2000, avanza una definición de FHD potencialmente útil que difiere de la utilizada por los autores de la revisión ya citada (19), y de la de OMS (11), en los siguientes aspectos: inclusión de la hipoproteïnemia o la hipopalbuminemia como evidencia objetiva de fuga capilar; la fiebre o el antecedente de ella, en presencia de evidencia de extravasación de plasma, puede sustituir a las manifestaciones hemorrágicas o a la trombocitopenia para alcanzar el diagnóstico de FHD; e inclusión de la confusión mental entre los criterios que pueden completar el diagnóstico de SCD (48).

El diagnóstico diferencial de dengue incluye evitar la confusión con otras entidades relacionadas con arbovirus, como chikungunya; con otras

enfermedades relacionadas con otros virus, como la enfermedad por hantavirus, sarampión, rubéola, enfermedad enteroviral, influenza, hepatitis A; las relacionadas con bacterias como meningococcemia, fiebre escarlatina o fiebre tifoidea, leptospirosis y rickettsiosis o la confusión con parasitosis, como la malaria (19). Es conveniente ampliar esta lista con entidades clínicas como la apendicitis aguda y la reacción a medicamentos, fiebre amarilla, mononucleosis infecciosa, fiebre por garrapatas y enfermedades relacionadas con otros flavivirus, filovirus, bungalow virus y arenavirus (48).

### 3. Epidemiología

El síndrome clínico de la fiebre de dengue (FD) fue descrito por primera vez como fiebre quebrantahuesos por Benjamín Rush, en Filadelfia, en 1780. El término "dengue" fue usado por primera vez en Cuba, en 1828, durante una de las epidemias, de los siglos XVIII, XIX y XX (27, 36, 76). Antes, el dengue, por lo general, se confundía con chikungunya, otra enfermedad arboviral (76). Aunque fenómenos hemorrágicos fueron reconocidos y descritos en epidemias anteriores, la *fiebre hemorrágica de dengue (FHD)* ganó estatus nosológico como fiebre hemorrágica filipina, en 1954. Luego se volvió endémica y epidémica, en Asia tropical y Oceanía (28, 36, 76 84). En el continente americano no es sino hasta 1981 que ocurrió en forma epidémica y afectó en particular a Cuba (28, 32, 76).

En la actualidad, la distribución geográfica de FD y FHD corresponde, aproximadamente, a la distribución mundial del principal vector de los virus de dengue: entre las latitudes 35°N y 35°S (19, 44). La distribución de *Aedes Aegypti* también está limitada por la altitud, puesto que, por lo general, no se encuentra por encima de los mil metros; sin embargo, se le ha observado a más de 2,100 metros sobre el nivel del mar, en India, y a 2,200 metros, en Colombia, donde la temperatura anual media es de 17° C (44). La temperatura media anual en el rango de 15° y 40° C, la humedad relativa de moderada a alta y las precipitaciones pluviales son otras condiciones que afectan de forma positiva la supervivencia y reproducción de este mosquito (44).

La distribución de los virus del dengue de múltiples tipos serológicos es similar. A partir de 1977, la circulación permanente o sucesiva de los cuatro serotipos y la endemicidad con episodios recientes de epidemias de las diferentes formas de la enfermedad son parte de la cotidianidad de las zo-

nas de Asia, Oceanía, África y América, comprendidas en las latitudes indicadas (11). Esto no sorprende, puesto que humanos y mosquitos *Aedes Aegypti* son los principales hospederos de los virus, los cuales se perpetúan en un ciclo que incluye a ambas especies (11, 19).

Cabe aclarar que este ciclo no representa propiamente un ciclo complejo humano-mosquito de reservorio, tal como se presenta en el caso de la malaria (69, 70, 71), puesto que es posible concebir la presencia de los virus del dengue, en el medio ambiente, sin la participación conjunta del humano y del mosquito. En el caso de esta *arbovirolosis*, las partículas infecciosas entran y salen de los hospederos, como entidades "completas" o "maduras", ya que la forma infectante para el humano y el mosquito es un conjunto de viriones o de partículas virales libres "completas" y "maduras"; mientras que en la malaria humana es imposible concebir a cualquiera de los parásitos más frecuentes —*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* o *P. Malariae*— en forma "completa", "madura" y con capacidad de perpetuación natural, en el medio ambiente, sin las formas del parásito que ocurren en el *Anopheles* y el humano. Es claro que, en este caso, durante el ciclo de vida del parásito, la hembra anofelina se infecta con los gametocitos, etapas sexuales inmaduras del parásito, productos eventuales del ciclo asexual que se desarrolla en el humano, mientras el humano se infecta con los esporozoitos, productos finales del ciclo sexual del parásito, que sólo se desarrolla en el mosquito (11, 28, 69, 70, 71).

Puesto de otra manera, el dengue no constituye, en propiedad, un ciclo complejo humano-mosquito, sino que es una enfermedad con reservorio humano, transmitida por un vector artrópodo, entre humano y humano. El tipo de transmisión mediada por vector que se produce es llamado biológico-propagativo, puesto que el agente, en lo fundamental, se multiplica en el vector, sin que ocurran cambios cíclicos, en el elemento infeccioso. Las formas del agente que se producen en el hospedero y en el vector son, en lo esencial, las mismas; mientras que en el caso típico del reservorio complejo humano-mosquito, representado por el ciclo de los *Plasmodium* humanos, la transmisión es del tipo llamado biológico ciclopropagativo, puesto que el agente debe sufrir tanto cambios en su desarrollo como multiplicación en el artrópodo, antes de que éste pueda transmitir su forma infectante al hospedero intermediario, el humano. Además, en el ciclo-reservorio complejo humano-mosquito, en aquél se pro-

duce ciclopropagación del parásito con producción de formas similares a las producidas en el mosquito, así como también otras formas muy diferentes, y tanto la multiplicación en el humano como la producción de formas particulares del parásito en él, son procesos necesarios para que el artrópodo pueda infectarse con la forma del parásito capaz de infectarlo e iniciar su ciclo sexual en él (69, 70).

No obstante, la socionaturalidad del dengue es indiscutible. Comienza a hacerse evidente desde que se analiza la forma de sobrevivencia y perpetuación de los virus y de la entidad, ya que la picadura (y otras contribuciones) del mosquito *Aedes* y su interacción con acciones humanas son esenciales para la producción de estos fenómenos (67, 69, 70, 71). La picadura de la hembra del género *Aedes*, en particular la de la hembra *Aedes aegypti* a un humano infectado, conduce a la infección del mosquito. El virus se replica en él, hasta alcanzar concentraciones suficientes como para conformar dosis infecciosas de virus, las cuales pueden ser transmitidas por el mosquito al humano, cuando aquél, que una vez infectado permanece así toda su vida, pica a otro humano susceptible. A continuación es probable que el virus se replique en él hasta alcanzar la concentración necesaria para constituirse en dosis infecciosa para otra hembra *Aedes* (11, 19, 44, 69, 70, 71).

La replicación en el mosquito es esencial para la transmisión. En consecuencia, es obvio que el ciclo humano-mosquito es una pieza clave del reservorio del dengue, aunque se ha señalado la posibilidad de que un ciclo mono-mosquito pudiera ser parte del mismo para perpetuarlo enzoótica y epizooticamente, en Asia y África (1, 11). Así, los virus son mantenidos en las forestas, a través de transmisión vertical (transovarial) en el mosquito, junto con una amplificación periódica en primates no humanos (19). Algunos investigadores aseguran haber producido evidencia genética de la existencia de un ciclo selvático de virus del dengue. Sin embargo, este virus es diferente de los aislados durante las epidemias (50).

La transmisión al humano se produce por la picadura de mosquitos infectados por otro ser humano, quien porta el virus en su sangre. Estos mosquitos también son infectantes, sobre todo los de la especie *Aedes aegypti*, aunque otras especies del mismo género participarían en la transmisión humano-mosquito y mono-mosquito (11). De hecho, los enfermos suelen infectar a los mosquitos poco antes de terminar el período febril hasta que éste termina, un promedio de tres a cinco días. El mosquito se vuelve infectante de 8 a 12 días después de alimentarse con sangre virémica y permanece así el resto de su vida (11).

El mosquito *Aedes aegypti* es el vector más eficiente de la enfermedad (11, 19), por ser una especie hematófaga diurna, con preferencia por la sangre humana. Aunque la mayor actividad de picadura se desarrolla dos horas después de la puesta del sol y varias horas antes del amanecer (11, 19, 44). Al igual que otros insectos vectores de enfermedad en plantas y animales, sus partes bucales, diseñadas para sorber o chupar líquidos del hospedero, son una condición determinante de una conducta particular de alimentación. El líquido chupado debe ser devuelto

---

El proceso de globalización conducente a estados de desorden caracterizado por servir a los intereses económicos de las compañías transnacionales, a la evisceración de los sistemas públicos de salud de los países subdesarrollados en especial, evidentemente ha afectado negativamente a la salud y otros aspectos de la actividad humana.

---

al hospedero para evitar su hinchamiento, lo cual le obligaría a suspender la comida. Es así un mecanismo eficiente de intercambio de agentes de infección (35).

La picadura de este mosquito es casi imperceptible. Aunque se cría en las cercanías del humano, el más ligero movimiento provoca la interrupción de su comida, por ser inquieto. De manera que pica a varias personas antes de completar un tiempo de alimentación (19). Se ha señalado que cuando interrumpa su alimentación y se alimenta de inmediato en un hospedero susceptible cercano, se puede concretar la *transmisión mecánica* del virus por el vector (44). Sin embargo, esta posibilidad es considerada poco probable, puesto que exige, entre otras cosas, una viremia muy alta en el hospedero-fuente de infección, una contaminación muy efectiva de las partes bucales del mosquito y una

susceptibilidad fuera de lo común en el hospedero-receptor.

La hembra hace más de una comida de sangre antes de poner los huevos, a diferencia de otros mosquitos, que sólo ingieren sangre una vez durante su ciclo gonotrópico (19). Además, el *Aedes aegypti* muestra alta susceptibilidad al virus del dengue. El período entre la entrada del virus al vector y el momento cuando el vector puede transmitirlo (el período extrínseco de incubación) es acortado por el tiempo cálido, húmedo y lluvioso (19). Sin embargo, es necesario enfatizar que la transmisión por el vector tampoco es un fenómeno exclusivamente biológico, que responda a una causa simple, unidireccional, como la acción del vector. La transmisión es un proceso socionatural con causalidad estructural, tal como lo es la transmisión de los otros agentes infecciosos conocidos (67, 69, 70, 71). En efecto, la transmisión de los virus del dengue depende de la interacción, de la influencia mutua que transforma las condiciones del agente infeccioso, del vector, del hospedero y del medio ambiente. Cada uno de estos factores representan a su vez una interacción de condiciones sociales y naturales (67, 69, 70, 71).

Conviene no olvidar que, aunque la infección del artrópodo aparentemente no daña al insecto (56) y a pesar de que se afirma que la infección por los virus del dengue no produce enfermedad en el vector (19), no se discute la existencia de un período de incubación extrínseco, ni su importancia para aumentar la capacidad de transmisión de la infección al vertebrado, mediante picadura (19, 56). Para enfatizar estas declaraciones, procede tomar en consideración la evidencia que señala que durante ese período extrínseco, los virus del dengue producen infección significativa del cerebro, del órgano de Johnson, del ojo compuesto y las gangliones torácico y abdominal, además de infectar de forma intensa las glándulas salivales del mosquito. Esto afecta su conducta alimentaria, pues aumenta el tiempo necesario para comer (46). Períodos de alimentación más largos son más susceptibles de interrupción por acciones humanas y aumentan la probabilidad de que el mosquito infectado intente alimentarse de diferentes hospederos (46). Es decir, la condición de "salud" del mosquito en relación con la infección por los virus del dengue parece ser un factor determinante en la transmisibilidad de los mismos por el insecto.



El intervalo entre la ingestión de sangre y la oviposición puede ser de solo tres días y el intervalo entre la eclosión y la pupación del mosquito de cinco días en condiciones óptimas (44). Por lo general, los adultos emergen de la pupa en dos días y el ciclo puede completarse en 9 a 12 días (79). Además, en uno o dos días después de su aparición, los mosquitos se aparean y las hembras se alimentan de sangre preferentemente de humanos o animales domésticos (44). El apareamiento y la alimentación con sangre suceden de forma casi simultánea, puesto que aunque los machos no se alimentan con sangre sí se ven atraídos a los sitios de alimentación de las hembras para encontrarse con ellas. La combinación de estos fenómenos es una determinante importante de la densidad de población de los mosquitos, en particular de la densidad de la población de hembras adultas con susceptibilidad intrínseca, edad, hábitos de alimentación y

preferencia por fuentes de sangre necesarias para la perpetuación de los virus y del dengue (44).

El mosquito hembra pica al humano, a animales domésticos y a otros vertebrados, porque la ingestión de sangre le proporciona una fuente de proteína para el desarrollo de los huevos (44). Existe evidencia experimental que asocia la concentración particular de isoleucina en la sangre humana con la propensión inusual del *Aedes aegypti* a alimentarse preferente y frecuentemente de sangre humana. Esta conducta incrementa su aptitud general, su capacidad de síntesis de reserva de energía y sus contactos con la especie humana, todo lo cual favorece también su efectividad como transmisor de microorganismos o partículas infecciosas al humano (23).

La participación del artrópodo en la perpetuación de los virus de dengue y de la enfermedad es una contingencia que depende, entre otras cosas, de sus propias características, de su conducta alimentaria y, de forma más específica, de que su fuente de alimento albergue el virus y de la concentración de éste. Sin embargo, para evitar el riesgo de biologizar el argumento de la socionaturalidad de la transmisión y la perpetuación del dengue, procede señalar otras características. Estas apuntan a la existencia de influencias mutuas, transformadoras y transformables, entre agentes, vectores, hospederos humanos y factores medioambientales. En efecto, el mismo origen del *Aedes aegypti*, el "mosquito de la fiebre amarilla", permite detectar algunas de estas interacciones. Lo más probable es que proceda de África, donde existen formas selváticas y domésticas, mientras que en el continente americano sólo se encuentran las formas domésticas. Es probable que el mosquito haya sido transportado por buques, en barriles de agua, durante las primeras exploraciones y colonizaciones (44).

La domesticidad del *Aedes aegypti* no es un proceso sólo biológico o natural, sino que es socionatural, así como tampoco es un proceso invariable e inequívoco. Lo mismo se puede decir del carácter urbano del vector, puesto que se han descrito considerables infestaciones rurales a muchos kilómetros de centros de población, viviendas humanas o caminos (44).

Un microfactor atribuido al hospedero humano y que influye en la perpetuación es la densidad de hospederos disponibles con el grado apropiado de viremia. Las personas con viremia alta pueden afec-

tar a un mayor porcentaje de mosquitos, los cuales ingieren su sangre; mientras que las que poseen una viremia baja, podrían no infectar a ningún mosquito (44). El tipo de presentación clínica en el paciente puede ser otro factor. En los leucocitos de sangre periférica, las cepas dengue 2 aisladas de pacientes con un grado II de dengue hemorrágico o de pacientes con SCD se replican y alcanzan títulos más altos que las cepas del mismo serotipo aisladas de pacientes con dengue clásico o DH I (44). Además, se acepta que el estado inmunológico del hospedero puede permitir la ampliación de la viremia (11, 44). Indudablemente, el crecimiento poblacional en los trópicos proporciona muchos hospederos susceptibles, así como facilidad de desplazamiento, en particular los viajes aéreos, permite que personas infectadas acarreen diferentes serotipos de virus a diversas regiones y contribuyan a que pase de no endémicas a hiperendémicas y holoendémicas (19).

La participación del *Aedes aegypti* infectado en la perpetuación de los virus de dengue depende también de la disponibilidad de sitios para la oviposición y de los criaderos, cuya característica sobresaliente es su domesticidad (11, 19, 44). En otras palabras, su socionaturalidad. La hembra grávida es atraída hacia los sitios umbríos u oscuros de paredes ásperas, donde puede depositar huevos. Es atraída también hacia sitios naturales o artificiales de las viviendas urbanas y rurales o en sus cercanías (44). Se la encuentra en los recipientes domésticos para almacenar agua. Los huevos del *Aedes aegypti* se adhieren de forma individual a la superficie interna de los recipientes, en la parte húmeda, apenas por encima del nivel del agua, de preferencia relativamente limpia, clara o incolora; sin embargo, desde hace mucho se conoce que los huevos pueden ser depositados en recipientes con agua turbia y contaminada (27, 44). El desarrollo embrionario normal de los huevos se completa en 48 horas, cuando el ambiente es húmedo y cálido. Una vez completado el desarrollo, los huevos pueden resistir largos períodos de sequía, a veces, más de un año. La mayoría de ellos puede eclosionar cuando se moja una o varias veces (44).

La capacidad de los huevos para resistir la sequedad es un factor importante en nuevas infestaciones de un lugar (44). Esta resistencia fue uno de los mayores obstáculos para erradicar el *Aedes aegypti*, ya que los huevos pueden ser trasladados a grandes distancias, en recipientes sin líquidos (1, 44). Así, muchos de los receptáculos que sirven

como criaderos son materiales en desuso de tamaño más bien pequeño (neumáticos, latas, bolsas plásticas, etc.), los cuales se encuentran al aire libre y resultan vulnerables al sol y a las inundaciones y desbordamientos por lluvia; otros recipientes empleados para el almacenamiento doméstico de agua se vacían y lavan con frecuencia, o se extraen de ellos cantidades variables de agua (44).

La urbanización descontrolada conduce al inadecuado manejo de agua y desechos, lo cual, a su vez, proporciona un espectro de sitios para almacenar agua y contenedores desechables y no biodegradables, grandes y pequeños, los cuales se convierten en hábitat adecuado para las larvas (19, 52). Sin embargo, la urbanización global y la ausencia de programas efectivos para controlar el mosquito son factores que favorecen la pandemia actual de dengue. Son, pues, los factores económicos, políticos, tecnológicos, ecológicos y demográficos los que permiten el incremento de la incidencia de las infecciones ya conocidas así como también el surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas (52).

El proceso de globalización conducente a estados de desorden caracterizado por servir a los intereses económicos de las compañías transnacionales, a la evisceración de los sistemas públicos de salud de los países subdesarrollados en especial, evidentemente ha afectado negativamente a la salud y otros aspectos de la actividad humana (35, 64, 65, 84) esto lo reconocen aun aquellos que han participado en algunas de las acciones que constituyen al menos propuestas de modalidades operativas del proceso de globalización tal como el reporte acerca de la salud mundial 2000 de la OMS (86), aunque al hacer tal reconocimiento incorrectamente pongan casi en un plano de igual importancia estas amenazas inherentes de la globalización y el beneficio que le atribuyen a este proceso de facilitar el compartir globalmente la información acerca de la atención de salud (18).

Más directamente relacionados con el dengue, los efectos de esta globalización tienden a ser reducidos por algunos de estos autores a que el tráfico aéreo facilita el tráfico de infectados por diferentes tipos de virus de dengue (19) y a que el *Aedes albopictus*, el "mosquito tigre asiático" del dengue, sólo segundo en importancia al *A. aegypti* en Asia y el Pacífico (44), fue transportado a Norte América desde Japón, probablemente en neumáticos enviados en grandes contenedores desde ese país, lo cual lo ha convertido en un vector poten-

cial del dengue en el continente americano (18, 44).

Aunque no es posible estar de acuerdo con tal visión reducida, se hace referencia a la globalización como un factor en el resurgimiento y mantenimiento del dengue, puesto que es un problema de actualidad que puede tener enormes repercusiones y porque ya no cabe que quienes puedan ser los más afectados por el proceso hablen con reservas y cuidándose de no señalar con claridad las amenazas que representa, mientras que fuentes dignas de crédito a nivel mundial denuncian claramente, primero, que la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS dominada por economistas y financieros ha concluido que si países pobres y ricos invierten 119 millones de dólares cada año hasta el 2,015 obtendrán un retorno de 360 millones por año por la vía de salvar vidas, de permitir que la gente sea económicamente productiva y estimular el crecimiento económico a través de una variedad de mecanismos que incluyen una transición demográfica más rápida hacia tasas de fertilidad menores, mayores inversiones en capital humano, ahorros hogareños incrementados, inversión extranjera aumentada y mayor estabilidad social y macroeconómica, *aunque la evidencia que le da soporte a la propuesta sea débil* (75).

En efecto, la propuesta bien puede ser ejemplo de una política de salud con alto contenido de politiquería, maquillada con ciencia. Esta clase de propuestas son típicas de los paquetes básicos de la salud globalizada. Sus argumentos están bien articulados, pero los aspectos técnicos son débiles. La propuesta incluye intervenciones esenciales, en particular para controlar el VIH y el SIDA, la malaria, la tuberculosis y la desnutrición, y para mejorar la salud materna con servicios "cercaños al cliente", lo que antes fue llamado atención primaria de salud (43). Sin embargo, es poco realista, porque sólo podría ser efectiva si se aplicara en lugares en los cuales existen servicios de salud funcionales. Además, requiere de reformas políticas y sociales de gran envergadura, antes de invertir en el sistema de salud. Por otro lado, el desarrollo económico y las ganancias esperadas carecen de base empírica. Una propuesta de esta clase exige una capacidad de inversión, planificación y administración que los países pobres no tienen (43). Esas mismas fuentes, dignas de crédito, también plantean que aunque la globalización podría reducir la pobreza de forma drástica y dejar ganancias en sa-

lud, con una mayor apertura y reconocimiento de la interdependencia, al mismo tiempo puede significar los mismos incumplimientos, abandono y explotación del pobre por el rico (75).

Otros factores, más bien interacciones, que hacen que artrópodo se convierta en vector efectivo del virus del dengue son las viviendas sin tejidos de alambre o con tejidos inadecuados, con desagües obstruidos por desechos, sin aprovisionamiento individual de agua corriente o con un servicio intermitente, que condiciona el uso de tambores o tanques destapados para almacenarla por más de siete días, recolección de desechos sólidos deficiente o inexistente, lo cual permite acumular diversos recipientes pequeños, neumáticos, etc., que crean focos de proliferación (44). A esto se agregan períodos prolongados de inactividad en el hogar para algunas mujeres y niños, así como las creencias y los conocimientos de la comunidad sobre el dengue. Todo ello es determinante para que el ambiente doméstico favorezca o no la proliferación del vector (44).

La *susceptibilidad* al dengue parece ser universal en los seres humanos (11, 44); sin embargo, el sexo, la edad, el grado de inmunidad, las condiciones de salud específicas y hasta la ocupación determinan la susceptibilidad a la infección (44). La gran mayoría de autores está de acuerdo con que la infección con un serotipo de virus de dengue produce inmunidad para toda la vida contra la reinfección por ese serotipo, al menos es una inmunidad homóloga de larga duración (11, 19, 27, 32, 36, 56). Ahora bien, algunos autores sostienen que sólo produce protección temporal —de unos pocos meses— y parcial o incompleta contra los otros virus de dengue (19, 25, 27, 44, 76), pero otros niegan categóricamente que esa protección abarque otros virus (11). Esta observación podría parecer académica, pero se ha asegurado que la fiebre amarilla no existe en los trópicos del lejano oriente, en parte, por la inmunidad cruzada, producida por varios arbovirus. La amplia distribución de los anticuerpos anti-dengue habría detenido el desarrollo de epidemias en esos trópicos (27). Pero esta reacción inmunitaria puede exacerbar el dengue hemorrágico (11).

Aparte de que la enfermedad clásica (FD) se presenta, por lo común, en la niñez tardía, la adolescencia y la adultez y que los niños suelen tener una enfermedad más benigna que los adultos, en este caso (11, 19), y fuera de que, por otra parte, la

FHD es primariamente una enfermedad de niños menores de 15 años de áreas hiperendémicas, la característica de resistencia en la cual la documentación más confiable insiste es en que la población negra puede tener un riesgo menor de FHD (11, 19, 44). Esta afirmación se fundamenta en que, en la epidemia de FHD/SCD, en 1981, en Cuba, relacionada con la cepa del dengue 2 del sudeste asiático, se observó una frecuencia cinco veces menor en la población de raza negra que en la blanca y en que los niños haitianos con las precondiciones virológicas necesarias no presentaron FHD. Esto concuerda con observaciones efectuadas en África y es una evidencia a favor del postulado de que existe un gen de resistencia en las poblaciones negras (21).

Se han señalado, sin embargo, otros factores relacionados de manera más directa con los virus o con el hospedero humano, los cuales pueden ser claves en la relación *susceptibilidad-resistencia* al dengue, en particular en la relación *susceptibilidad-resistencia* a los virus de dengue. En efecto, se ha sugerido que la virulencia de estos virus puede aumentar cuando los agentes pasan por varias personas (44) y que sólo algunas cepas tienen capacidad para participar en episodios de FHD. Sin embargo, cada vez parece menos probable que la capacidad de participar en FHD como segundo agente o agente desencadenante pueda restringirse a un solo serotipo de virus. De hecho, todos los serotipos de virus han sido asociados con FHD. Variaciones en las cepas dentro y entre los diferentes serotipos pueden influenciar la gravedad de la enfermedad. Además, las infecciones secundarias (en especial con serotipo 2) tienen mayor probabilidad de resultar en enfermedad grave o en FHD (19). La evidencia de que la gravedad incrementada del dengue se correlacione con mayores títulos de viremia, con infección secundaria por virus de dengue y con el serotipo 2 se encuentra en estudios hechos en Tailandia (85). Conviene aclarar que investigaciones en Myanmar (Burma) encontraron que la incidencia de infecciones anamnésicas, en pacientes con síndrome de choque de dengue, era muy superior a su incidencia en la comunidad y que había mayor riesgo de desarrollar SCD después de una infección anamnésica, en particular con el virus 2, que después de una infección primaria con cualquier serotipo (81).

Se han registrado observaciones de una mayor frecuencia de enfermedad grave en los niños que

en los adultos, en las mujeres que en los hombres y hasta en los niños bien nutridos que en los desnutridos, en el caso de FHD/SCD (44); asimismo, se ha afirmado que FHD/SCD se presenta, por lo general, en personas con enfermedades crónicas tales como asma, diabetes y anemia deprimida (44), lo cual no es sorprendente.

#### 4. Patología y patofisiología

El replanteamiento de la noción de que el dengue clásico común no hemorrágico se distingue de FHD por el *incremento* de permeabilidad vascular y *no* por la presencia de hemorragia es un pilar potencial del conocimiento, puesto que pacientes con dengue pueden tener hemorragias severas sin llenar los criterios de la Organización Mundial de la Salud para FHD (19). Es también un avance potencial plantear la noción de que, en estos casos —FD con hemorrágicas severas—, la patogénesis, probablemente, deriva de la trombocitopenia o de coagulopatía consuntiva y no del síndrome de permeabilidad vascular, que se observa en fiebre hemorrágica de dengue (19).

Quienes hacen estos planteamientos también sostienen que la FHD (grado III y IV) puede incluir el choque clínico, conocido como síndrome de choque de dengue y que los grados I y II de FHD pueden no incluirlo (19). Cabe explicar que se habla de replanteamiento puesto que, hace más de una década, Halstead señaló que el nombre síndrome de fiebre hemorrágica dengue no resulta apropiado, puesto que la lesión central que se presenta en el proceso no es el sangramiento, sino la permeabilidad capilar, aunque siempre sea acompañada por disturbios en la homeostasis (22). Además, la extravasación de plasma (36), la permeabilidad vascular aguda o la extravasación de líquidos, a través de los endotelios, expresada en derrames, en cavidades serosas, edemas, hemoconcentración y choque también fue señalada antes como característica diferencial de la forma clínica FHD/SCD de la enfermedad (13, 29, 41, 44), aunque sin enfatizar la presunta menor importancia de la hemorragia como factor diferencial.

De hecho, el planteamiento original de esta noción fue una premisa importante para el desarrollo y la presentación de la hipótesis más conocida hasta ahora, en nuestro medio: la facilitación inmunológica o inmunoamplificación para explicar la patogénesis del dengue. En efecto, Halstead rescató que

la permeabilidad capilar no se produce durante la fase febril o de enfermedad leve y que el síndrome de FHD se desarrolla rápido, en la defervescencia; así como que la erupción maculopapular, caracterizada por la dilatación de las vénulas capilares, trasudación de fluidos y proteína a los espacios intersticiales y por diapédesis de eritrocitos se presenta en FD, anunciando más bien la recuperación, pero que, por el contrario, lo que se observa en FHD es permeabilidad capilar generalizada (22). Según esta hipótesis, la fiebre, los anticuerpos amplificadores, los factores inflamatorios y los sitios de replicación de los virus son respuesta a la infección de los macrófagos por los virus. Durante el período febril, la replicación continúa normal, en la piel, que es más fresca; sin embargo, en los tejidos internos, la replicación desaparece parcial o totalmente, con lo cual la propagación secundaria de los virus se limita. Si no hay anticuerpos amplificadores, los macrófagos de la piel son el sitio de replicación y aunque, como consecuencia de ello, los macrófagos liberan factores inflamatorios, éstos solo provocan erupción. Por el contrario, si hay anticuerpos amplificadores, los macrófagos infectados pueden estar ya ampliamente distribuidos, en los tejidos internos, cuando la fiebre comienza, y aunque la elevación de la temperatura interrumpa la liberación de viriones de dengue, la infección persiste. Cuando la infección celular está tan distribuida, los factores flogísticos son liberados a nivel sistémico y resultan en permeabilidad vascular y hemorragia (22).

En la presentación clínica fundamental del dengue (FD), una de las características es la erupción, el apareamiento de enrojecimiento o prominencias, o de ambas cosas a la vez, aunque esa erupción no sea de carácter hemorrágico, en sentido estricto. Sin embargo, en algunos casos, el eritema generalizado aparece temprano (11), es decir, congestión generalizada de capilares por acumulación excesiva o anormal de sangre. Se ha documentado que cuando comienza la defervescencia, suele presentarse una erupción macular o maculopapular generalizada (11, 19). En otras palabras, manchas o manchas y elevaciones de la piel, debidas a hemorragias intersticiales o congestiones, al aumento focal del volumen de sangre, es decir, debidas a dilataciones arteriales o arteriolas, que aumentan el caudal sanguíneo hacia los lechos capilares o al estancamiento de la sangre venosa, en el caso de las congestiones (53).

Asimismo, se ha documentado que, en el caso de FD, en cualquier momento, durante la fase febril, pueden aparecer fenómenos hemorrágicos de poca intensidad, petequias, epistaxis o gingivorragia (11, 19) y es de hacer notar que aun las petequias indican efusión, escape o derrame de sangre, es decir, hemorragia (53). Está documentado también que, en los adultos, el dengue primario o simple puede desencadenar fenómenos hemorrágicos graves (11, 19) como menorragia o hemorragias de las vías gastrointestinales, en los casos de úlcera péptica (11).

La recuperación de la importancia diferencial de la permeabilidad vascular puede constituir un pilar o un punto de inflexión importante sobre el conocimiento del dengue, ya que apuntala la idea de que el problema fundamental de las formas graves de la enfermedad es, patofisiológicamente hablando y de acuerdo con los criterios más aceptados, la presentación del dengue asintomático o del dengue simple, primario o clásico, en la inmensa mayoría de casos. También enfatiza que la forma "benigna" de enfermedad (FD), por lo general, no oculta lo que es capaz de hacer o de representar, desde el punto de vista clínico y de salud pública. Esto no sólo es importante, sino también crítico, para interpretar de forma adecuada la enfermedad, en todas sus presentaciones y para diseñar las mejores estrategias de control o erradicación.

El planteamiento de que el signo patofisiológico, que distingue entre FD y FHD (19, 29), no es la hemorragia, sino permeabilidad vascular incrementada también es considerado un hito, porque permite recordar que no es posible exagerar la importancia de la piel como una especie de espejo, que muchas veces refleja los eventos patofisiológicos claves, en una afección sistémica (12, 53), y porque permite vislumbrar con mayor claridad medidas profilácticas preventivas de graves consecuencias. Sin embargo, cabe aclarar que la diferencia establecida por la permeabilidad vascular incrementada no es absoluta. Hay que insistir también en no pasar por alto conclusiones de hace ya algunas décadas, puesto que el paso del tiempo no las desautoriza. En los tejidos laxos pueden producirse hemorragias microscópicas por simple congestión

intensa —el fenómeno llamado diapédesis eritrocítica— y la congestión de las redes capilares guarda íntima relación con la aparición del edema. En consecuencia, ambos fenómenos pueden aparecer juntos (53). Tampoco se debe obviar que el daño vascular es común en diversos síndromes de dengue clínicamente aparentes y que las biopsias de piel de pacientes con *dengue clásico* revelan hinchazón del endotelio vascular y edema perivascular con infiltrado mononuclear (25, 76). La diapédesis de los eritrocitos es uno de los cambios

significativos que ocurren en el sistema vascular durante los casos de FHD (6).

---

[...] el sexo, la edad, el grado de inmunidad, las condiciones de salud específicas y hasta la ocupación determinan la susceptibilidad a la infección.

---

Información más actualizada señala que el aumento de la presión hidrostática capilar, que determina el exceso de fluidos en el compartimento intersticial, es causado por

un aumento del volumen del líquido extracelular, o sea, por el incremento en el flujo capilar, que acompaña a la inflamación y por congestión venosa. Cuando la inflamación aumenta la permeabilidad capilar y las proteínas se filtran o se escapan hacia el líquido intersticial, puede aumentar la presión osmótica de este fluido, lo cual también puede provocar edema (12). Por lo tanto, es conveniente recordar que las paredes de los capilares están conformadas por una sola capa de células endoteliales, por un solo estrato de ellas y que estos vasos se estrechan desde el final de una arteriola hasta el comienzo de una vénula, cuando alcanzan un diámetro apenas suficiente para permitir el paso de un solo eritrocito y que entre las células endoteliales de las paredes de estos vasos existen poros de diverso tamaño, según el órgano o el sistema de órganos al cual pertenezcan, con lo cual ciertos constituyentes se filtran de los vasos (12).

Los puntos claves aquí son, en primer lugar, que, virtualmente, toda presentación de dengue con síntomas y signos implica peligro de sangramiento, de hemorragia de copiosidad variable. Esto siempre debe ser motivo de atención, aunque una vez controlado el episodio hemorrágico, se puede decir que su importancia clínica es mínima. En segundo lugar, que la permeabilidad vascular incrementada también debe ser atendida, porque da una orientación definida para el manejo clínico, el tra-

tamiento preventivo y la prevención del dengue, en un sentido más amplio. Es decir, la cuestión aquí no es la creencia de que el diferenciador es absoluto o que sea la clarificación definitiva de la vasculopatía, la razón fundamental del sangramiento y de la permeabilidad vascular incrementada, que se da en el dengue.

Avanzar el concepto de una forma tan clara es muy significativo, pero en el entendido de que no le resta importancia a las alteraciones prominentes de la hemostasia, que caracterizan al dengue hemorrágico, ni desplaza la hemorragia como marca de autenticidad de las infecciones por virus de fiebre hemorrágica. Tampoco oculta que la trombocitopenia es universal en estos procesos, ni que la permeabilidad vascular puede ser determinada por la pérdida de la función de apoyo de las plaquetas al endotelio como consecuencia de la trombocitopenia o de la disfunción plaquetaria (13).

La permeabilidad vascular es una función compleja, que comprende, entre otras cosas, el glicocalix<sup>3</sup> de la superficie endotelial, pinocitosis de las células endoteliales y transporte molecular entre células endoteliales adyacentes, la cual también puede ser incrementada por mediadores, que producen contracción de tales células o por lesión o muerte celular (13). No es posible minimizar la importancia del papel de las células endoteliales en la regulación de la permeabilidad vascular, el control de la hemostasia o la importancia de la relación estrecha de estas funciones (13).

Esta confusión aún la reflejan los autores de la tajante declaración considerada un potencial movimiento de conocimiento en la patogénesis del dengue, puesto que luego de proponer que la diferencia entre dengue y FHD es la presencia de permeabilidad vascular incrementada y no la presencia de hemorragia, declaran que tanto en infecciones primarias como en secundarias —es decir, tanto en formas de la enfermedad que se pueden corresponder tanto con FD como con FHD— títulos altos de virus se relacionan con enfermedad más grave, puesto que títulos altos de estas partículas infecciosas pueden resultar en una cascada amplificada de citoquinas y de activación del complemento causante de disfunción endotelial, destrucción plaquetaria y consunción de factores de plasma y coagu-

lación, *lo cual resulta* o termina en fuga o extravasación de plasma y manifestaciones hemorrágicas (19); cuando los mismos autores han explicado que hacen la diferenciación entre FHD y FD de esa manera porque en los casos de pacientes con dengue que tienen hemorragia severa sin llenar los criterios de la OMS para FHD, la patogenia probablemente *deriva* de trombocitopenia o de coagulopatía consuntiva, *no* del síndrome de fuga o escape vascular que se observa en FHD (19). Es decir, confusión porque en una ocasión tanto la fuga de plasma como las manifestaciones hemorrágicas aparecen como efectos de disfunción endotelial, consumo de plaquetas y de factores de coagulación y, en otra ocasión, el síndrome de fuga vascular es utilizado en la explicación más bien como causa potencial de la hemorragia en FHD.

No se discute de que procesos similares —porque no absolutamente iguales— puedan actuar a veces como causa y otras veces como efecto o que más bien los complejos efímeros causa-efecto que tratamos a diario puedan aparecer como provocación necesaria auténtica, en un contexto, y como consecuencia, en otro, en particular, si se aplican las premisas de la epidemiología socrionatural y de la causalidad estructural o de la lógica dialéctica (67, 68). Es extraño que quien sigue las reglas del biologismo, fundamentado en la lógica formal, que incluso identifica los virus del dengue con inexplicable acción unidireccional como causa de la enfermedad, explique la aparente contradicción de forma dialéctica. En consecuencia, es probable que haya una contradicción formal, de acuerdo a la lógica usada, o que haya una frase de más.

Curiosamente, además, desde hace mucho tiempo se registró que otro concepto dominante para establecer la gravedad del dengue es que los síntomas FD y FHD/SCD difieren, según el número de células infectadas. Entre mayor es el número de células infectadas, sobre todo del sistema mononuclear fagocítico, más grave es la enfermedad. Ya se señaló que, en epidemias de lo que parecía ser fiebre de dengue no complicada, aparecían varios fenómenos hemorrágicos con frecuencia baja o moderada; mientras que los casos de FHD/SCD, con frecuencia, se acompañan de los mismos fenómenos hemorrágicos y, a veces, con sangramiento gastrointestinal severo o sangramiento por diapédesis

3. Glicocalix es una capa resultante de síntesis extracelular, por lo general de mucopolisacárido (en bacterias) viscosa, que actúa como pegamento para diversos elementos; por otra parte, pinocitosis es un tipo de endocitosis que identifica la acción celular de ingerir líquidos y pequeñas partículas (12).

(movimientos ameboides de eritrocitos, a través de paredes de capilares no rotas), que abarcan a casi todos los órganos (22).

Asimismo, desde hace mucho tiempo, dado que en FHD/SCD los virus se asocian a células de Kupffer, a macrófagos pulmonares y a células mononucleares de la sangre y la piel y a que las células endoteliales no muestran necrosis o cambios inflamatorios, y la permeabilidad vascular aguda, el choque y la hemorragia tienden a presentarse tarde durante el proceso de la enfermedad, se postuló la hipótesis de que los virus, después de interactuar con elementos de la respuesta inmune e infectar a fagocitos mononucleares provocan la liberación de factores inflamatorios los cuales, a su vez, provocan, entre otras cosas, hemostasis anormal (22). Dicho de otra manera, la necrosis de las células hepáticas, el incremento en la sustitución de linfocitos y la diapédesis de eritrocitos se podrían deber a acción secundaria de mediadores biológicos flogísticos, capaces de producir enfermedad grave con lesiones estructurales mínimas. Esto explica la ausencia de hallazgos patológicos, en los órganos principales y la rápida recuperación de los sobrevivientes, sin secuelas y sin inmunosupresión (6). Se estableció, además, que la hemorragia en forma de diapédesis eritrocítica estaba localizada con toda probabilidad en los capilares, pero que la fuga de plasma ocurría en las vénulas (6).

Entre 1969 y 1973, Halstead publicó una serie de trabajos, donde explica la noción de "amplificación dependiente de anticuerpos" para describir la inmuoamplificación de la enfermedad. Las observaciones las hizo en niños nacidos de madres inmunizadas por los virus del dengue (77). A Halstead se le atribuye también parte del crédito por la hipótesis que sostiene que la presentación del SCD obedece a infecciones secuenciales con diferentes serotipos de virus de dengue (55). No todas las observaciones e hipótesis de estos estudios tienen la misma validez. Sin embargo, algunas de ellas son válidas, sobre todo las relacionadas con la participación de anticuerpos y otros componentes de la respuesta inmunológica junto con los virus, en la patogenia del dengue, en especial en el choque hipovolémico y las hemorragias. Entre otras cosas, esta combinación activa de forma simultánea el sistema anticoagulante y el procoagulante. Asimismo, participan macrófagos y se producen cascadas patogénicas de elementos activadores o activables (6, 22). Estas hipótesis han sido retomadas en mu-

chas de las publicaciones científicas más influyentes sobre dengue y FHD/SCD (11, 19, 36, 41, 44).

En la actualidad se postula que la teoría de amplificación dependiente de anticuerpo, según la cual anticuerpos no neutralizantes —pero con capacidad para participar en reacciones cruzadas— son producto de una infección previa y se unen a un nuevo serotipo infectante de virus, con lo cual paralizan su infectividad y magnifican su replicación, explica de modo suficiente que las infecciones secundarias (en especial con el serotipo 2 de virus de dengue) tengan mayor probabilidad de resultar en enfermedad grave y en FHD (19). Hoy, mucho de la fisiopatología o de la patogenia de la fiebre hemorrágica dengue o de FHD/SCD se explica por esta teoría también llamada de inmuoamplificación (41) o de facilitación inmunitaria (36) o reconocida como el fenómeno de estimulación de fagocitos mononucleares, por formación de complementos inmunitarios (11). De ahí que podría ser conocida, aunque es menos práctico, como *teoría de la infección secuencial, facilitación inmunitaria e inmuoamplificación*.

Desde el principio se reconoció que esta teoría tenía limitaciones, aunque también se reconociera que se apoyaba en evidencia experimental y epidemiológica. Aparte de que es imposible demostrar que las manifestaciones clínicas del dengue no son exacerbadas por infecciones secuenciales (35). De hecho, una de las premisas de esta hipótesis —la permeabilidad capilar, no se presenta durante la fase febril o de enfermedad leve (22)— choca con la evidencia. La albúmina radiomarcada para medir el volumen plasmático, en el proceso de FHD, corrobora que la gravedad de la enfermedad está en relación con el grado de reducción de dicho volumen, pero también muestra que el volumen plasmático disminuye *durante la fase febril* de la enfermedad, aunque con cambios más pronunciados, en la fase de choque (13). En la actualidad, estas tesis no son del todo convincentes, aunque la evidencia científica respalde que altos títulos de virus se relacionan con una enfermedad de mayor gravedad, asociada con una infección primaria y con una secundaria (19, 85), y que la gravedad aumentada de la enfermedad está relacionada con infecciones secundarias de serotipo 2 de virus (85), y pese a que la evidencia da cierto respaldo a la hipótesis de la virulencia viral o de infecciones secuenciales (34).

La comprensión de la patogénesis de la FHD es claramente incompleta (31, 34), pese a que existe

evidencia de que la virulencia viral y la respuesta inmune juegan un papel de suma importancia en ella (31, 81). Asimismo, hay evidencia para especular que el proceso es iniciado por la infección secundaria, debida a alguno de los llamados virus dengue virulentos, a menudo con la ayuda de anticuerpos facilitadores y acrecentadores. Luego, las citoquinas y los mediadores químicos, producidos por activación inmune intensa, la cual eleva sus títulos rápidamente, disparan el proceso (31). Algunas publicaciones recientes aseguran que ni la patogénesis del FD o FHD, ni la de SCD se pueden comprender con claridad. Ninguna de las hipótesis mencionadas, ni la de la inmunopatogénesis, mediada por gamma interferón/factor de necrosis de tumores alfa, explican de forma satisfactoria manifestaciones clínicas de FHD/SCD, tales como la trombocitopenia o la hemoconcentración (34).

En consecuencia, se ha postulado una nueva hipótesis, a partir del conocimiento ya presentado y de otros aspectos como que las infecciones con los virus del dengue inducen activación aberrante inmune de carácter transitorio de la inversión de la razón de linfocitos CD4/CD8, así como sobreproducción de citoquinas; que los sistemas de coagulación y fibrinólisis también se activan como consecuencia de la infección viral; y que la infección de las células endoteliales y de los hepatocitos causa apoptosis y disfunción de dichas células (34). Esta nueva hipótesis de la inmunopatogénesis del dengue sostiene que las respuestas inmunes aberrantes no sólo alteran las respuestas inmunes, dirigidas a eliminar o depurar el virus, sino también resultan en la sobreproducción de citoquinas, las cuales afectan a los monocitos, a las células endoteliales y a los hepatocitos (34). Las plaquetas son destruidas por autoanticuerpos antiplaquetarios de reacción cruzada. La sobreproducción de interluquina 6 puede jugar un papel crucial, en producción ampliada de autoanticuerpos antiplaquetarios o anticélulas endoteliales, en la elevación de los niveles de tPA, así como en la deficiencia de coagulación (34). La vasculopatía y la coagulopatía, inducidas por el virus, deben formar parte de la patogénesis de la hemorragia y del desequilibrio entre la activación de la coagulación y la fibrinólisis, lo cual incrementa la probabilidad de hemorragia severa, en FHD/SCD. Pero la hemostasia se mantiene, a no ser que la desregulación de la coagulación y la fibrinólisis persistan. Por último, la nueva hipótesis sostiene que la extravasación o fuga capilar es desencadenada directamente por el virus dengue o

por anticuerpos contra sus antígenos (34) y, ciertamente, todo esto se relaciona con el conocimiento clínico, patológico y epidemiológico de las infecciones con virus del dengue (34, 36, 41).

No hay duda de que tanto en infecciones primarias como en secundarias, títulos más elevados de virus se relacionan con una enfermedad de mayor gravedad (19). Tampoco hay muchas dudas acerca de que la replicación ocurre primero en macrófagos y quizás también en las células de Langerhans (19). Además, algunos anticuerpos contra los virus del dengue reaccionan en forma cruzada con células endoteliales. Hay evidencia de la unión de los virus con estas células (41).

Los cambios morfológicos de los vasos sanguíneos son mínimos, de acuerdo con estudios realizados en microscopio de luz o electrónico (13). En las células endoteliales se observa aumento de vacuolas y vesículas picnóticas (36, 41), las cuales son importantes para el transporte de líquidos plasmáticos, desde el espacio capilar al espacio pericapilar (36). Se cree, además, que estos cambios podrían indicar que la muerte celular se produce por acción viral directa, aunque no necesariamente en forma masiva (41).

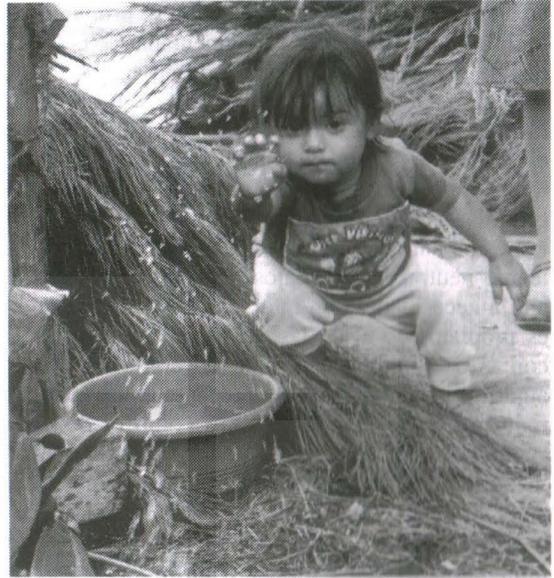
Debido a esta limitada comprensión de la patogénesis del dengue resulta prudente tener en mente la evidencia de OPS/OMS. Asimismo, es prudente traer a cuenta que, en casos leves y moderados de dengue hemorrágico, sin choque, todos los signos y síntomas desaparecen, cuando cede la fiebre y que esta lisis de la fiebre puede estar acompañada de cambios que reflejan trastornos circulatorios leves y trastornos producidos por cierto grado de extravasación de plasma (44). Conviene recordar que la trombocitopenia y la hemoconcentración son hallazgos constantes, en el dengue hemorrágico, y que, por lo general, entre tres y ocho días después de iniciada la enfermedad, el recuento de plaquetas es inferior a  $100,000/\text{mm}^3$ ; que la hemoconcentración se presenta aun en casos sin choque, pero que es invariablemente más grave cuando hay choque y que la hipoproteïnemia, la hiponatremia y niveles ligeramente elevados de aspartato aminotransferasa sérica son hallazgos comunes en el dengue hemorrágico (44). En nuestro medio, es importantísimo recordar que cuando hay anemia o hemorragia grave o ambas, el derrame pleural, más específicamente el índice de efusión pleural, la hipalbuminemia, o ambos, constituyen indicios que confirman la extravasación de plasma (44).

Dada la limitada comprensión de la patogénesis del dengue, es conveniente atender también la opinión experta de un estudio reciente, que destaca la importancia de la presencia de permeabilidad vascular para diferenciar FHD del dengue simple. Este defecto permite la fuga de plasma hacia el espacio extravascular, la cual *comienza después de algunos días de fiebre y alcanza su máxima intensidad cuando la fiebre cede*; pero la fuga del plasma coincide con la activación de complemento y una brusca caída del conteo de plaquetas circulantes (29). Por otra parte, es procedente tomar en cuenta que *la trombocitopenia es característica predominante del dengue, y es típica de la enfermedad*. Curiosamente, este signo se relaciona de forma negativamente con el índice de efusión pleural, que es una medida objetiva de la fuga de plasma, proporciona el escalonamiento exacto de la gravedad de la enfermedad, indicador de alteración vascular y se sospecha que es el evento que hace de nexo entre la trombocitopenia y la hemorragia con la gravedad de la enfermedad (29).

Cabe también recordar que la trombocitopenia, las anormalidades en la formación, la estabilización o lisis del coágulo de fibrina, que conducen a sangramiento (coagulopatías) (12) y hemorragias francas, son comunes, tanto en FD como en FHD y que el evento central en la determinación de tales procesos es la activación de las plaquetas<sup>4</sup>. Este es un fenómeno en el cual se dan diversas interacciones, entre plaquetas, células endoteliales, trombina y cambios infamatorios agudos (29), lo cual indica que el problema con dificultad se comprende desde la óptica que concibe los efectos como resultado de acciones unilaterales de supuestas causas separadas de ellos y que los preceden en el tiempo.

Para evitar los problemas que un concepto expuesto de forma tan tajante pueda crear, y a partir de datos similares, la OPS/OMS continúa caracterizando al dengue hemorrágico/síndrome de choque del dengue por permeabilidad vascular anormal, hipovolemia y anormalidades, en los mecanismos de coagulación sanguínea (11).

Para explicar el dengue clásico y las formas graves de la enfermedad es necesario tomar en cuenta e interpretar de forma adecuada la evidencia científica señalada y otros hechos que con seguridad no han sido considerados aquí; asimismo



es necesario tomar en cuenta **las nociones de infecciones secuenciales, facilitación inmunitaria e inmunoadyuvancia**. Sin embargo, **es necesario insistir en la interpretación adecuada de todos los hechos para evitar las creencias maquilladas de ciencia, en vez de conocimientos científicos. Pero eso es lo que no parece estar ocurriendo con la teoría sobre las infecciones secuenciales y la ampliación inmunológica, la facilitación inmunitaria o inmunológica o la inmunoadyuvancia, etc.** (11, 19, 36, 41, 56, 76), la cual **se presenta como explicación de la FHD, sin mayor discusión. Esta teoría, desde el principio, fue criticada y no todas las críticas han sido desvirtuadas. El problema no termina ahí, porque además de la interpretación arbitraria de dicha teoría o de la interpretación arbitraria del resultado de la confrontación con otra información relacionada con el dengue, se crean nuevos mitos o creencias con alta probabilidad de constituir errores con alta probabilidad de constituir errores.**

En efecto, ya en 1989, Rosen señalaba que la hipótesis de las infecciones secuenciales no era explicada de una manera concreta. Los puntos más claros eran que las secuencias de infecciones, que terminaban con una infección del tipo 2 de virus, eran más patógenas que otras y que era necesario un intervalo de más de tres meses a menos de cin-

4. Es decir, las plaquetas son removidas de la circulación o pierden su capacidad para promover la formación de coágulo (29).

co años entre infecciones, para que se produjera el fenómeno que la teoría fundamentaba (55). Algunos de los aspectos de esta teoría, ni siquiera hoy, son retomados con la atención que merecen, en la mayoría de explicaciones. Uno de estos aspectos es la preexistencia de anticuerpos facilitadores, transmitidos por la madre o producidos durante una primoinfección a dengue. De acuerdo con la teoría, estos anticuerpos deben haber alcanzado niveles no neutralizantes (bajos) para poder actuar, de ahí la necesidad de un intervalo. Otro componente es propiamente el de las infecciones secuenciales con virus diferentes, el cual en conjunto con el anteriormente expuesto conforma el componente y requisito de la teoría conocido como el de anticuerpos heterólogos y que a su vez se asocia íntimamente con otro constituyente adicional que es el de la virulencia especial de algunos serotipos. Además, se pueden identificar los componentes de inmunofacilitación e immunoamplificación propiamente dichos, entre aquellos más citados cuando se explica la teoría de la patogénesis de FHD.

Rosen señala que estaba demostrado que pequeñas cantidades de anticuerpos de dengue heterólogos y *homólogos* pueden aumentar la replicación del serotipo 2 de virus, en cultivos celulares, y que la amplificación de la replicación de virus, mediada por anticuerpos, ocurre con otros serotipos de dengue, con otros flavivirus y aún con otros virus (55). Además, Rosen recuerda lo que ya se sabía en ese momento, a saber, que en algunas epidemias del sudeste asiático, el serotipo asociado con el síndrome de choque no era el 2, sino el 3 (55). Como si esto fuera poco, ya entonces se presentó evidencia epidemiológica que indicaba la dificultad para determinar el denominador y el numerador de las poblaciones en riesgo, porque no era fácil aislar el virus (55).

Los cuestionamientos principales que desde entonces se hacen a esta teoría son, en primer lugar, una epidemia de virus tipo 2, en Niue, una isla relativamente aislada del Océano Pacífico, en la cual hubo casos típicos de síndrome de choque de dengue, pese a que estudios serológicos demostraban que, al menos en veinticinco años, no había habido infecciones a dengue o a otros flavivirus (55). Como el síndrome se daba en personas nacidas en ese intervalo, la infección secuencial no podía ser la explicación. Otras observaciones confirmaron pronto lo que ya no se discute: el síndrome de choque de dengue y otras formas graves de la

enfermedad pueden ocurrir, en el curso de una infección primaria. En ese entonces había acuerdo que el SCD, en niños menores de un año, era, por lo general, resultado de una infección primaria. En este caso, la teoría sostenía que la combinación de la inmunidad pasiva, adquirida de una madre inmunizada, con la infección causada por un virus diferente al que había provocado la formación de los anticuerpos, era la responsable del resultado (55).

El otro problema con esta teoría es que si las formas más graves de dengue son exacerbadas por infecciones secuenciales, la vacunación puede ser más dañina que protectora. Rosen opinaba que no era sabio vacunar, a no ser que se pudiera garantizar la protección simultánea contra todos los serotipos de dengue (55), lo cual es, en lo fundamental, cierto. Pero, además, habría que garantizar un altísimo grado de protección contra el virus, lo cual, en la práctica, podría ser imposible y, en consecuencia, la medida podría convertirse en un riesgo. Si los anticuerpos contra cualquiera de los cuatro serotipos bajarán a niveles subneutralizantes, si de alguna manera estas inmunoglobulinas perdieran sus facultades bloqueadoras de los sitios de adherencia de los virus a las células receptoras, la infección con cualquiera de los otros serotipos de virus de dengue podría desencadenar las formas más graves de la enfermedad, según la misma teoría.

La validez de este razonamiento está respaldada por la opinión de los expertos en vacunas víricas de la Organización Mundial de la Salud, quienes advierten que la vacuna es un proyecto de largo plazo y no una "bala mágica", que pueda reemplazar otros esfuerzos para prevenir. Aparte de que advierten que la vacuna tendrá que ser eficaz contra todas las cepas del dengue, ya que una vez que un individuo es infectado, sólo queda inmune a esa cepa y por la próxima vez que se contagie con el dengue, tiene mayores probabilidades de presentar un cuadro clínico (16). Sin embargo, la teoría continúa siendo presentada como la mejor explicación de la FHD/SCD, aun cuando en la actualidad es expuesta en términos específicos, en los ambientes donde conviene hacerlo. Aun cuando la explicación de las infecciones secuenciales, la heterogeneidad de los anticuerpos, la facilitación inmunitaria y la immunoamplificación y sus efectos sea bastante clara, aspectos como los anticuerpos no neutralizantes, su definición e identidad, las concentraciones en que actúan, las reacciones que los originan, etc., no son explicados con la misma cla-

ridad. La teoría facilita confundir primoinfecciones e infecciones secundarias con respuestas inmunitarias primarias y secundarias o anamnésicas, así como confundir el significado de otros constituyentes de la misma.

Es necesario aclarar que la mayoría de veces, con base en esta teoría se afirma que en un dengue o una infección secundarias, acontecidas en determinado período de tiempo, la adherencia inmune, mediada por anticuerpos antidengue no neutralizantes contra un serotipo heterólogo, facilita la infección de monocitos o macrófagos. Entonces, en estas células se produce una elevada replicación viral y se libera gran cantidad de virus. Estos fenómenos determinan, a su vez, elevada viremia e infección de múltiples órganos, con lo cual la enfermedad adquiere mayor gravedad y libera de forma amplificada diversos factores que median su patogénesis (11, 19, 28, 36, 41, 44, 54, 56, 76). En este caso, se habla de inmunoamplificación, de acrecentamiento de la infección en fagocitos mononucleares y de liberación amplificada de factores mediadores de la patogénesis o de factores flogísticos; de facilitación inmunitaria e inmunoamplificación, etc. En consecuencia, se aclaran muchas cosas, pero aun así, persisten interrogantes importantes.

Así, pues, según esta versión, es claro que los anticuerpos heterólogos, en relación con el primer virus infectante, son los anticuerpos no neutralizantes (ANN) o subneutralizantes. Al mismo tiempo, los ANN al formar complejos inmunes con los *segundos viriones* infectantes de un *serotipo diferente* a los que provocaron y especificaron su producción, facilitan la infección de monocitos, macrófagos y otras células, por esos segundos viriones, así como su replica acrecentada, en los mononucleares. Esta explicación parte de la creencia de que, en la infección humana, estos fenómenos pueden producirse siempre que transcurran entre seis meses y cinco años, entre las *infecciones por diversos serotipos* de virus o, en los lactantes, que los anticuerpos alcancen niveles subneutralizantes (11, 32, 44). Asimismo, parte de que cuando es un dengue secundario, la infección de algunas células se facilita por la adherencia inmune, mediada por anticuerpos antidengue, en células con receptores Fc para las inmunoglobulinas, y de que ya dentro de ellas, por lo general, monocitos, se produce una intensa replicación viral, que determina la viremia aumentada. Esta acaba infectando células en el hígado, la médula ósea y en los demás órganos y tejidos (41).

La situación se agrava por explicaciones que, al menos de forma esporádica, son incorporadas a la versión dominante de la teoría. Estos añadidos aumentan la confusión alrededor del tema de ANN (17) e incluso cuestionan conceptos fundamentales de inmunología e infectología. Según algunas de estas explicaciones, en los afectados por *infecciones secundarias* de dengue, se produce una rápida respuesta *anamnésica* de anticuerpos y se forman complejos *antígeno-anticuerpo*, fenómeno responsable del aumento de la infectividad del virus para los monocitos y de su replicación en estas células. Esto aumenta la permeabilidad vascular por la activación y consumo de complemento y la consecuente formación de anafilotoxinas. Sin embargo, es necesario aclarar que esta confusión es producto de la interacción de muchos otros elementos y no sólo surge de la duda sobre la validez de alguno de sus planteamientos. Así, por ejemplo, cómo se explica que la infección por un serotipo de virus de dengue dé lugar a inmunidad específica, dirigida principalmente contra un serotipo homólogo, la cual dura al menos dieciocho meses, o el grado considerable de inmunidad inicial contra *todos* los serotipos de virus (heterólogo), muy efectiva contra cualesquiera de los cuatro serotipos, durante unos dos meses, pero que decae a los pocos meses, lo cual permite infecciones secundarias por otro serotipo y da lugar a FHD (17). De acuerdo a algunos estudios, esta información es, en lo fundamental, correcta, pero confunde al aparecer en medio de otras explicaciones parciales, como las presentadas antes

Pero, además, esa explicación plantea muchas preguntas, el anticuerpo producido, ¿representa un solo tipo de anticuerpos neutralizantes, homólogo al virus que dirige su producción, pero con capacidad de reaccionar de forma cruzada con serotipos cercanos? ¿Qué provoca el cambio de su capacidad neutralizadora? ¿Acaso una modificación significativa de su estructura o su concentración o de ambas? ¿Son varios los tipos de anticuerpos neutralizantes que se producen ante el estímulo que provoca un serotipo de virus, uno homólogo y otros heterólogo? ¿Se debe suponer que los anticuerpos heterólogos a los segundos virus alguna vez tuvieron potencial para neutralizarlos, tal como neutralizan al virus al cual son homólogos, pero perdieron tal capacidad? ¿Por qué? ¿Si nunca tuvieron ese potencial, por qué no son inmunofacilitadores e inmunoamplificadores siempre? ¿Por qué la necesidad de un intervalo?

Además, tomando en cuenta que las explicaciones comúnmente ofrecidas algunas veces refieren a la teoría de la respuesta inmune adaptativa, así como que la experiencia indica que las formas más graves de dengue pueden presentarse como parte del proceso patofisiológico de la primera exposición a cualquiera de los serotipos de virus dengue, ¿está relacionada la pérdida de capacidad neutralizadora con el grado de madurez del anticuerpo o de los anticuerpos neutralizantes? ¿Cuál es su identidad, IgM o IgG? ¿De qué tipo de respuesta inmune deriva? ¿De una respuesta primaria, secundaria o de ambas?

La respuesta no puede reducirse a afirmar que el mecanismo de inmunoamplificación sólo pretende explicar las formas graves observadas durante el dengue secundario, pero no la infección primaria o la de células carentes de receptores Fc (41), una noción que, por otra parte, constituye una respuesta acertada a otro tipo de pregunta. Además, la importancia de estas preguntas y sus respuestas para los profesionales no expertos en algunos de los aspectos del dengue, quienes, por cierto, constituyen la inmensa mayoría, es enorme. Por eso, la situación no debe ser tratada de una forma indefinida y esquiva. Hay quien pide no insistir en preguntas supuestamente importantes sólo para los expertos o quien pide aplicar el conocimiento existente y el sentido común. En algunos casos, es posible llegar a conclusiones, a partir de la combinación del conocimiento académico-profesional con el sentido común; sin embargo, esto no basta para clarificar la patogenia de FHD. Hay hechos que incluyen conocimientos que, a la luz de la lógica formal, se podrían calificar como paradojas (77).

La presentación usual de la inmunofacilitación-inmunoamplificación no es la mejor guía para abordar el dengue o sus formas más graves. Esta aproximación puede favorecer con relativa facilidad aproximaciones politiqueras, maquilladas de ciencia. Para que la teoría de la inmunofacilitación-inmunoamplificación pueda contribuir a orientar es necesario clarificar lo siguiente.

La amplificación de enfermedades a consecuencia de la exposición a diferentes virus es un hecho. Estudios *in vivo* e *in vitro*, que implican virus respiratorios sincitiales, virus de dengue, virus de las familias Flaviviridae, Fogaviridae, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae y Retroviridae, incluyendo al virus de la inmunodeficiencia humana o VIH, muestran la existen-

cia de un mecanismo que amplifica las infecciones virales dependientes de anticuerpos (AIVDA) (77). Aunque muchos de estos virus hayan sido asociados con mayor morbilidad o mortalidad, si hay inmunidad precedente, la coincidencia entre las observaciones *in vitro* y el proceso clínico de amplificación de la enfermedad es difícil de establecer. Esto se aplica aun en el caso de los virus en los cuales AIVDA ha sido estudiada con gran detalle: el del dengue y VIH (77).

Los virus del dengue son viriones esféricos, rodeados de una membrana de lípidos, expuesta sobre la superficie exterior, la cual, a su vez, contiene una glicoproteína (E) de envoltura y una proteína de membrana (M). Tanto la adherencia del virus como su internalización son mediadas por la glicoproteína de envoltura, la cual también es blanco preferido de las acciones de neutralización y es capaz de estimular la respuesta de anticuerpos de larga duración. En este contexto, es importante recordar que los virus de dengue se clasifican en los serotipos DEN-1, -2, -3, -4, a partir de su reactividad con anticuerpos, los cuales son entre el 60 y el 80 por ciento *homólogos al nivel de proteína* (77). La infección con cualesquiera de los cuatro serotipos produce de altos títulos de anticuerpos e inmunidad homotípica u homóloga (77).

La proteína de la envoltura del virus del dengue se une directamente, y no mediante el receptor Fc a células Vero, endoteliales, gliales y otras, dependiendo de la dosis y del tiempo (41), y también a otras células de más reciente identificación, tales como las dendríticas dermointersticiales, de Langerhans (87) y quizá a las del SNC, ya que a los DEN-2 y -3 se les atribuyen propiedades neurovirulentas y la capacidad para intervenir en la causalidad de encefalitis, aunque esto último es todavía un tema controvertido (8, 19, 37).

Se ha podido observar que entre el 0.05 y el 0.1 por ciento de los monocitos, en la sangre periférica, son portadores del antígeno viral, durante el curso de FHD (5) y se han detectado partículas o antígenos virales en monocitos o fagocitos mononucleares, en el riñón, el tejido subcutáneo, el hígado, el bazo, el timo, el pulmón, en infiltrados musculares y en el cerebro (41). Por supuesto, todas estas uniones dependen de alguna versión de la adherencia selectiva específica como es el caso de virtualmente toda adherencia "biológica". Es decir, dependen del fenómeno adhesina-receptor, el cual posee una especificidad tipo llave cerradura

(56, 67, 71). Este fenómeno es admitido como requisito de la infección por la teoría sociounatural-estructural, que explica los procesos de salud y enfermedad (67, 71).

Además, es un hecho que el dengue clásico, simple o primario tiene un período de latencia de cuatro a cinco días. Este periodo comienza a correr desde la inoculación del virus en la piel (6, 87), lo más probable, por medio de las células dendríticas (87). Luego, el virus se disemina por los nódulos linfáticos (36) y protagoniza una viremia, amplificada por su replicación, en células del sistema fagocítico mononuclear y del endotelio vascular. Esto ocurre con la mediación de adhesinas y receptores, pero sin necesidad de receptores Fc, en las inmunoglobulinas o complejos virus-anticuerpos (56). Más tarde, el tropismo de tejido (otra forma de expresión del fenómeno adhesina-receptor) ayuda a definir la enfermedad, en términos generales (56).

Al igual que la inmensa mayoría de virus, el primer paso de la infección celular de los virus del dengue es la unión, la adhesión o la absorción altamente específica de la partícula infecciosa a la superficie de la célula hospedera, mediante sus *proteínas de adherencia*—en este caso, la glicoproteína de envoltura—, las cuales se unen a las moléculas especializadas de la célula, conocidas como receptores. El prerrequisito de este ritual es la cohesión entre el virión y la célula, en un proceso también determinado, entre otras cosas, por la difusión (crítica para el desplazamiento y las probabilidades de colisión del virión) y la concentración de los participantes (56, 77). Después de la fase de *absorción*, se producen la *penetración* y el *desmantelamiento* y los demás pasos de la replicación viral (56).

Después que la hipótesis de las infecciones secundarias fuera introducida por Russell, en 1967 y, que la amplificación inmunológica fuera sugerida por Halstead, en 1969, estudios poblacionales establecieron la infección secundaria con dengue virus 2 como un factor de riesgo mayor de FHD/SCD; sin embargo, estudios prospectivos más recientes han demostrado que el aumento de gravedad de la enfermedad con anticuerpos heterotrópicos está directamente relacionado con las elevaciones más altas de la concentración de virus (77).

La experimentación *in vitro* de los mecanismos de amplificación dependiente de anticuerpos en dengue ha concluido que, aun cuando parezca paradójico,

un solo tipo de anticuerpo neutraliza o amplifica la infección, la amplificación es mediada por IgG, y no por IgM, lo cual requiere la porción Fc de la inmunoglobulina, y que también es mediada por receptores de Fc (FcR), presentes en las subpoblaciones de leucocitos de sangre periférica, en particular monocitos (77). Asimismo, ha sido documentado que la amplificación no está determinada por el serotipo viral, sino por la *razón anticuerpo-virus*. De esta manera, la neutralización ocurre cuando la razón es alta y la amplificación, cuando es baja. Por otra parte, estudios *in vitro* han establecido que los cambios en la razón anticuerpo-virus hacen que los anticuerpos maternos tengan un papel dual: protegen a los niños a quienes les han sido transferidos temprano, en su niñez, cuando los títulos de anticuerpo son altos (y la razón baja) y aumentan el riesgo de que los niños desarrollen FHD/SCD, cuando esos títulos caen y la razón anticuerpo-virus es alta. En otras palabras, altas concentraciones de anticuerpos superan sus efectos amplificadores y neutralizan los virus, pero en diluciones que exceden al título neutralizante menor, los anticuerpos pueden formar complejos e inmunofacilitar la replicación de los virus y, en consecuencia, amplificar los síntomas de la enfermedad (77).

Más en concreto, la relación dosis-respuesta, en la inhibición y la amplificación de la replicación viral, mediada por anticuerpos, funciona. De esta manera, en altas concentraciones del anticuerpo específico para el virus (a baja dilución de anticuerpo), el porcentaje de ocupación de los sitios para la unión con el anticuerpo es lo suficientemente alto como para inhibir pasos críticos, en el ciclo vital del virus. A medida que el anticuerpo se diluye, su actividad inhibitoria se atenúa, y en un punto por debajo del punto final de neutralización, el anticuerpo ocupa los sitios de unión en unas proporciones y concentraciones *subneutralizantes* (anticuerpos en altas diluciones) y amplifica la infectividad viral (77).

En general, los anticuerpos homólogos necesitan estar más diluidos que los heterólogos para estimular la amplificación de la infección viral y, de acuerdo con los resultados experimentales, la *inmunoamplificación* no solo requiere que el anticuerpo se encuentre en la concentración adecuada, más bien baja, sino también que su conformación preceda la exposición al virus. La experimentación también muestra que los leucocitos de sangre periférica se vuelven permisores de la infección,

tanto en presencia de anticuerpos heterotrópicos como de homotrópicos, en baja concentración (77).

En resumen, toda esta evidencia, reforzada con los resultados de estudios sobre la amplificación de la infección por virus de dengue en monos, apunta a que los complejos inmunes de anticuerpos antidengue y virus de dengue pueden participar en la amplificación de la enfermedad, en humanos; aunque, hasta ahora, no haya sido posible descartar la intervención de otros elementos en este proceso (77). Después de todo, también está documentado que la FHD ocurre con mayor frecuencia en niños con evidencia inmunológica de una infección secundaria, que en los que tienen una respuesta "primaria". El riesgo de esta patología, después de una infección primaria, es del 0.25 por ciento, comparado con el 3.1 por ciento, después de la infección secundaria (32).

Por otra parte, esta información responde muchas de las interrogantes, derivadas de la falta de claridad con la que se explica la teoría de la innoamplificación-inmunofacilitación del dengue. Sin embargo, aunque también da respuesta sobre el papel de una *rápida respuesta anamnésica* como parte del brazo efector de la actividad amplificadora de la infectividad celular y de la replicación de los virus dengue y pese a que las respuestas más bien señalan que no es justamente el vigor de esa respuesta anamnésica la que explica la actividad subneutralizadora de los anticuerpos, es necesario argumentar mejor y documentar más la explicación. No es lo mismo aseverar que, en última instancia, el origen de anticuerpos no neutralizadores o subneutralizadores pueda rastrearse hasta una reacción anamnésica, que sostener que la rapidez o fuerza de la reacción es fundamental para tal efecto.

Después de todo, la nueva inmunología celular sostiene que las respuestas anamnésicas son rápidas y producen más y mejores anticuerpos que las respuestas primarias. En efecto, un factor clave en la respuesta secundaria son los anticuerpos IgG, que se forman más rápido y tienen mayor capacidad protectora que las moléculas de IgG, propias de la respuesta primaria, o que las macroglobulinas, producidas en la respuesta inicial o en la secundaria. Esto es debido a que esos anticuerpos han sido sometidos a la mutación somática, desarrollada en el evento secundario, lo cual aumenta su afinidad por los antígenos contra los cuales están dirigidos y convierte a la IgG anamnésica en la mejor inmunoglobulina neutralizadora. Aunque esa afinidad

también puede aumentar con el tiempo (56). La respuesta secundaria es más rápida y efectiva, y, en contra del mismo antígeno, muestra una tendencia a ser mayor, se presenta con más precursores de células T y B y con mayor variedad de anticuerpos, cuya afinidad promedio tiende a ser mayor (47).

La IgM es, por lo general, el anticuerpo de más rápida aparición, después de la estimulación antígenica primaria o secundaria, pero su concentración tiende a bajar rápido y a menudo es seguida por la producción de IgG, por el mismo clono de células (12, 56). La formación más rápida, en mayor concentración y de mayor calidad de IgG, durante la reacción secundaria, obedece a las células de memoria, producto de la reacción inmunológica primaria, las cuales persisten y es probable que también se reproduzcan (47, 56). Es conocida la capacidad de la IgG para neutralizar virus y antígenos solubles, también es conocido que la respuesta acelerada, secundaria de IgG es responsable de la inmunidad de por vida, que se desarrolla ante algunos microorganismos y partículas infecciosas. La evidencia derivada del uso de vacunas permite señalar que la reacción anamnésica puede ser provocada varias veces y obtener resultados similares, lo cual contribuye a explicar que el cuerpo tienda a controlar de una forma más eficiente las infecciones subsecuentes (47, 56).

#### Referencias bibliográficas

1. Acha, P. N. y Szyfres, B. *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. 2da. Edic. Publicación Científica No. 503, OPS/OMS. Washington, D.C. 1986.
2. Alvarado, J., and Luthringer, D.G. "Inmunoglobulins In Edematous Protein Calorie Malnourished Children". *Cli. Pediatr.* 10:3, 174-173. 1971.
3. Barrera, R. R. "Ciencia y tecnología en el control de insectos de importancia médica". *Bol. Entomol. Venez. N.S.* 97-106. 1992.
4. Bellanti, J. A. (ed.). *Acute Diarrhea Its Nutritional Consequences In Children*. Nestlé, Veney/Raven Press, New York, 1983.
5. Bennett, S. C. y Plum, F. Cecil. *Tratado de medicina interna*. 20ª edic. W.V. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 1997.
6. Bhamarapravati, N. "Hemostatic Defects In Dengue Hemorrhagic Fever". *Reviews of Infections Diseases*. 11:54, S826-S829. 1989.
7. Brostoff, J. *et al. Clinical Immunology*. Glower Medical Publishing, London, New York, J. B. Lippincott, Philadelphia. 1991.

8. Cam, B. V. *et al.* "Prospective Case-Control Study Of Encephalopathy In Children With Dengue Hemorrhagic Fever". *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 848-851
9. CDC. "Métodos de control del vector: control biológico y ambiental. Dengue: aspectos clínicos y de salud pública". Revisado 13 de febrero de 2002. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/set1/ii/slide05.htm>. 20/08/02.
10. CDC. "Tratamiento de la fiebre de dengue (parte 3). Dengue: aspectos clínicos y de salud pública". Revisado 13 de febrero de 2002 <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/spanish/set1/vii/slide09.htm> (15/07/02)
11. Chin, J. (ed.). *El control de las enfermedades transmisibles*. 17ª edic. Publicación Científica y Técnica No. 581. OPS/OMS. Washington, D.C. 2001.
12. Copstead, L-E. C. *Perspectives On Pathophysiology*. W. B. Saunders Company, a Division of Hercourt Brace & Company, Philadelphia. 1995.
13. Cosgriff, T. M. "Viruses and Homeostasis". *Reviews of Infections Diseases*. 11, 54:S672-S688. 1989.
14. Departamento de Control de Vectores y Malacología Médica. "Centro colaborador de la OMS/OPS para el adiestramiento e investigación en malacología médica y control de vectores y hospederos intermediarios". Instituto Pedro Kouri <http://www.sld.cu/instituciones/ipk/control.htm>. 20/08/02.
15. Durant, W. *The Story Of Philosophy. The Lives and Opinions Of The Greater Philosophers*. Time Reading Program. Special Edition. Time Incorporated, New York. 1962.
16. *El Economista*. "OMS Advierte sobre posible epidemia mundial de dengue en el 2002". Sin fecha. <http://www.economista.com.mx/online4.nsf/c08dae3ee379ed28862568ea000e0b0c/78d7f8876df3fd4206256c0500513aef!OpenDocument> (18/08/02)
17. Freeman, B. A. *Microbiología de Burrows*. 22ª Edición. Interamericana McGraw-Hill. México, D.F. 1989.
18. Frenk, J. y Gómez-Dantés, O. "Globalization and The Challenges To Health System". *BMJ* 2002; 325: 95-97.
19. Gibbons, R. V., y Vaughn, D. W. "Dengue: An Escalating Problem". *BMJ*, 2002; 324: 1563-1566.
20. Gubler, D. J. "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever". *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 480-496.
21. Halstead, S. B., *et al.* "Haiti: Absence of Dengue Hemorrhagic Fever Despite Hyperendemic Dengue Virus Transmission". *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 180-183
22. Halstead, S. B. "Antibody, Macrophages, Dengue Virus Infection, Shock, and Hemorrhage: A Pathogenic Cascade". *Reviews of Infections Diseases*. 1989; 1154:5830-839.
23. Harrington, L. C., Edman, J. D. y Scott, T. W. "Why Do Female Aedes Aegypti (Diptera: Culicidae) Feed Preferentially and Frequently on Human Blood?" *J Med Entomol* 2001; 38: 411-422.
24. Hernández-Chavarría, F., y Schaper, S. "Mesocyclops Thermocyclopoides (Copepoda: Cyclopoida): A Scanning Electron Microscopy Study". *Revista Latinoamericana de Microbiología* 2000; 42: 53-56.
25. Hoeprich, P. D. (ed.). *Infections Diseases. A Modern Treatise of Infectious Processes*. 2ª Edición. Medical Department, Harper & Row, Publishers. Hagerstown, MD., 1977.
26. Isturiz, R. E., Gubler, D. J., y Brea del Castillo, J. "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in Latin America and The Caribbean". *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 121-140
27. James, M. T., y Hardwood, R. F. *Herm's Medical Entomology*. 6ª Edic. The Macmillan Company, Collier Macmillan Limited, London 1971.
28. Joklik, W. K., Willett, H. P., y Amos, D. B. (eds.). *Zinsser Microbiology*. 18ª ed. Appleton Century-Crofts, Norwalk, Connecticut. 1984.
29. Krishnamurti, C., *et al.* "Mechanisms of Hemorrhage in Dengue without Circulatory Collapse". *Am J Trop Hyg* 2001; 65: 840-847.
30. Kroeger, A., Ayala, C., y Medina Lara, A. "Unit Costs for House Spraying and Bednet Impregnation with Residual Insecticides in Colombia: A Management Tool for The Control Fo Vector-Borne Disease". *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 2002; 96:4:405-416.
31. Kurane, I., y Takasaki, T. "Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever: Challenges of Controlling and Enemy Still at Large". *Rev. Med. Virol.* 2001; 11:301-311.
32. Last, J. M., y Wallace, R. B. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine*. 13th. Ed. Appleton & Lange. Norwalk y San Mateo. 1992.
33. Last, J. M. (Ed.). *Maxcy Rosenau Public Health And Preventive Medicine*. 12th. End. Appleton-Century-Crofts. Norwalk. 1986.
34. Lei, H. Y. *et al.* "Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection". *J Biomed Sci* 2001; 8: 377-388.
35. Levins, R. "Why Was Public Health Caught by Surprise by New and Resurgent Disease?". Emerging Infections Information Nework. Department of Epidemiology and Public Health. Yale University School of Medicine. Spring 1996 Seminar. <http://>

- [info.med.yale.edu/EHNet/LevinsSeminar.html](http://info.med.yale.edu/EHNet/LevinsSeminar.html) (01 noviembre 2000).
36. López, P. y colaboradores. "Dengue hemorrágico en pediatría". En Santos Preciado, J. I., Director huésped. *Temas de Pediatría*. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. Infectología. Interamericana. McGraw-Hill. México. 1996.
  37. Lum L. C., et al. "Dengue Encephalitis: A True Entity?". *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 256-259.
  38. Lloyd, G. E. R. (Ed.). *Hippocratic Writings*. Penguin Classics. Penguin Books, Ltd, Harmondsworth, Middlesex, England, 1983.
  39. Mancheno, M., Kroeger, A. y Ordóñez-González, J. (Eds.). *No más problemas de salud causados por insectos. Manual técnico para el control de malaria, dengue, chagas, Leishmaniosis y oncocercosis*. Editorial Pax México. México. 2001.
  40. Martínez, E. "Dengue y dengue hemorrágico". En Colegio Médico de El Salvador, *Boletín Colmed*. 2000; 2:1-8.
  41. Martínez Torres, E. *Fisiología de la fiebre hemorrágica dengue*. Actualización 1999, Elea Laboratorio.
  42. Mata, L. J. (Ed.). *The Children Of Santa María Cauqué*. Cambridge, Mass. The MIT Press, International Nutrition Policy Series, 2. 1978.
  43. Morrow, R. H. "Macroeconomics and Health". *BMJ*. 2002; 325:53-54.
  44. OPS/OMS. *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. Guías para su prevención y control*. Publicación Científica 548. Washington. 1995.
  45. Pacheco Rodríguez, M. E. "Bacterias contra vectores". Tribuna de La Habana, Edición digital. <http://www.tribuna.islagrande.cu/Capitalinas/bacterias.htm>. 20/08/02.
  46. Platt, K. B. et al. "Impact of Dengue Virus Infection on Feeding Behavior of Aedes Aegypti". *Am. J. Tropic. Med. Hyg*. 1997, 57:119-125.
  47. Playfair, J. H. L. *Immunology at A Glance*. 4th Edit. Oxford Blackwell Scientific Publication. London 1991.
  48. Pleitez, E. B. y colabs. *Fiebre hemorrágica del dengue*. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Documento sin fecha.
  49. Proyecto Geo 2000 Iberoamericano. "Principales agentes biológicos en la lucha antivectorial". [http://proyectogeo.com/insectos/principales\\_agentes.htm](http://proyectogeo.com/insectos/principales_agentes.htm). 20/08/02.
  50. Rico-Hesse R. "Molecular Evolution and Distribution of Dengue Viruses Type 1 and 2 in Nature". *Virology* 1990; 174: 479-493.
  51. Rigau-Perez J. G. "Modes of Transmission of Hemorrhagic Fever". *JAMA Letters*. 2002; 288.5. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n5/ffull/jlt0807-1.html> (10/08/02).
  52. Rigau-Pérez, J. G. et al. "Dengue: A Literature Review and Case. Study of Travelers From The United States, 1986-1994". *J. Travel Med*. 1997; 4:65-71.
  53. Robbins, S. L. y Cotran, R. S. *Patología estructural y funcional*. 2da. edición. Interamericana, S. A. de C. V. México, D.F. 1984.
  54. Rodés Teixidor, J. y Guardia Massó, J. (Directores). *Medicina interna*. Masson, S. A. Barcelona. 1998.
  55. Rosen, L. "Disease Exacerbation Caused by Sequential Dengue Infections: Myth or Reality?". *Reviews of Infectious Diseases*. 1154:S840-S842. 1989.
  56. Ryan, J. K. (Ed.). *Sherris Medical Microbiology. An Introduction to Infectious Diseases*. 3rd Edit. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut. 1994.
  57. Santamarina Mijares, A., Pérez Pacheco, R. y Honorio Martínez, S. "Susceptibilidad de las larvas de *Aedes aegypti* al parasitismo por *Romanomermis culicivorax* en condiciones de laboratorio y de campo en Oaxaca, México". *Rev. Panam. Salud Pública/Pan. Am. J. Public Health*. 2000; 8, 5.
  58. Sathyamala, C., Sundharam, N., y Bhanot, N. *Taking Sides. The Choices before The Health Worker*. ANITRA, Cross, Besant, Nagar, Madras 90, 1986.
  59. Schaper, S. "Control biológico del *Aedes Aegypti*, vector del dengue". Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. [http://medicos.sa.cr/sitios\\_int/control.htm](http://medicos.sa.cr/sitios_int/control.htm) (20/08/02).
  60. Selva Sutter, E. A. *Influencia del pensamiento hipocrático en el desarrollo del pensamiento epidemiológico y de la epidemiología*. Publicación del Departamento de Salud Pública. Universidad Centroamericana José Simeón Cañas. Julio de 2002.
  61. Selva Sutter, E. A. *Los métodos o estudios epidemiológicos*. Cuadernos Cátedra 4, UCA Editores. San Salvador. 2002.
  62. Selva Sutter, E. A. *Apuntes sobre endemia, epidemia, incidencia, prevalencia, definiciones, criterios, confiabilidad, validez, sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión, poblaciones, muestras, muestreo al azar y otros temas de importancia epidemiológica*. Cuadernos Cátedra 3, UCA Editores, San Salvador, 2002.
  63. Selva Sutter, E. A. "Líneas de pobreza y canastas de hambre en Zipitío". *ECA* 636. Octubre 2001, pp. 933-953.
  64. Selva Sutter, E. A. *Causalidad del cólera en América en la década de los 90*. Publicaciones del Departamento de Salud Pública de la UCA, Maestría en Salud Pública, San Salvador. Enero de 2001.
  65. Selva Sutter, E. A. "Al oído de aquellos interesados en la reforma de salud". *ECA* 619-620. Mayo-Junio 2000, pp. 573-598.

66. Selva Sutter, E. A. *Historias prohibidas de la reforma en salud en El Salvador*. Publicación del Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias del Hombre y de la Naturaleza, UCA. Revisado marzo de 2000.
67. Selva Sutter, E. A. *Epidemiología sacionatural. Su interacción con un nuevo concepto sobre la calidad de los procesos de salud/enfermedad*. Publicación del Departamento de Salud Pública. Universidad Centroamericana José Simeón Cañas. 1992. Revisado en agosto de 2000.
68. Selva Sutter, E. A., "Más allá de Sagatovski y Antipov. La causalidad estructural puntualizada". Febrero de 1999. <http://www.uca.edu.sv/facultad/chn/sagindice.html> (agosto de 2002)
69. Selva Sutter, E. A. *Nuevo concepto sobre los procesos salud-enfermedad*. Publicaciones Unidad de Salud Comunitaria, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador. 1990.
70. Selva Sutter, E. A. 1989-1990. "Un concepto nuevo sobre los procesos de salud-enfermedad". *Boletín de la Federación Panamericana de Facultades (escuelas) de Medicina (FEPAFEM)*, Vol. XXV, números del 1 al 3, 1989 y vol. XVI, No. 2, 1990.
71. Selva Sutter, E. A. *Articulación social del proceso salud-enfermedad a través de su causalidad estructural. Nueva propuesta teórica conceptual en el desarrollo del pensamiento epidemiológico*. Publicaciones del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador. 1986.
72. Selva Sutter, E. A. *Interacción de la nutrición y la infección*. Editorial Universitaria, Universidad de El Salvador. 1978.
73. Selva Sutter, E. A. y Cañas López, S. A. *En un vistazo: la pobreza crónica de la salud de la niñez y un paso para su superación*. Publicación del Departamento de Salud Pública. Universidad Centroamericana José Simeón Cañas. Mayo de 2002.
74. Shils, M. E., y Young, V. R. (Eds.) *Modern Nutrition in Health and Disease*. 7<sup>th</sup> Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. 1988.
75. Smith, R. "A Time For Global Health". *BMJ*. 2002; 325:54-55.
76. Strickland, G. T. *Hunter's Tropical Medicine*. W. B. Saunders Company. 6<sup>th</sup> Edic. Philadelphia. 1984.
77. Sullivan N. J. "Antibody-Mediated Enhancement Of Viral Disease". *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 260: 145-169.
78. Suskind, R. S. *et al.* "Inmunoglobulins and Antibody Response in Children With Protein-Calorie Malnutrition". *Amer. J. Clin. Nutr.* 1976; 29:836-841.
79. Taboada, O. *Medical Entomology*. Naval Medical School, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland. 1967.
80. Tesh, S. N. *Hidden Arguments. Political Ideology and Disease Prevention Policy*. Rutgers University Press. New Brunswick and London. 1988.
81. Thein, S., *et al.* "Risk Factors in Dengue Shock Syndrome". *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 566-572.
82. TDRnews. Dengue Prevention and Control Activities Receive a Boost. WHO Recognizes The Need to Intensify Efforts to Reduce The Burden Of Dengue. UNDP/World Banc/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) No. 68. June 2002.
83. UNICEF. *Estado mundial de la infancia 1998. Nutrición*. UNICEF. New York, Ginebra. 1998.
84. UNRISD. *Estados de desorden. Los efectos sociales de la globalización. Un informe del UNRISD para la Cumbre Mundial sobre Desarrollo Social*. Instituto de Investigaciones de las Naciones Unidas para el Desarrollo Social. Palais des Nations. Ginebra. 1995.
85. Vaughn, D. W. *et al.* "Dengue Viremia Titer, Antibody Response Pattern, and Virus Serotype Correlate With Disease Severity". *J. Infect. Dis.* 2000, 181:2-9.
86. WHO. *The World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance*. WHO. Geneva. 2000.
87. Wu, S. I. *et al.* "Human Skin Langerhans Cells Are Targets of Dengue Virus Infection". *Nat. Med.* 2000; 6:816-820.
88. Zinsser, H. *Rats, Lice And History*. An Atlantic Monthly Press Book. Little, Brown and Company. Boston, Toronto. 1963.