

## FACTORES DEL HUESPED EN LA FIEBRE HEMORRAGICA DENGUE-SINDROME DE SHOCK POR DENGUE (FHD/SSD) EN EL NIÑO

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dra. Lucía L. Ayllón Valdés\*, Dr. Eric Martínez Torres\*\*, Dr. Gustavo Kouri Flores\*\*\*, Dra. María G. Guzmán Tirado\*\*\*\* y Dra. Marta L. Paradoa Pérez\*\*\*\*\*

### RESUMEN

Se estudiaron 53 personas que tuvieron dengue secundario durante la epidemia cubana de 1981, todas las cuales tenían en esa fecha una edad inferior a los 15 años. En los 30 que presentaron fiebre hemorrágica dengue-síndrome de shock, por dengue (FS/SSD) los síntomas y signos más frecuentes fueron shock, hemorragias diversas, hepatomegalia, colecciones serosas, vómitos y dolor abdominal así como trombocitopenia y hemoconcentración. Las 23 restantes presentaron fiebre, mialgias y rash cutáneo. El sexo y el subgrupo de edad no fueron significativos. El tipo étnico negroide evidenció una franca tendencia a no desarrollar la forma grave de la enfermedad. El asma bronquial como antecedente patológico personal no fue significativa en forma aislada pero resultó el factor más importante de interacción, especialmente con la edad, el tipo étnico y el carácter secundario de la infección. Los niveles elevados de IgE en sangre, determinados varios años después de la fase aguda de la infección por dengue no se relacionaron de manera importante con el desarrollo de formas graves de la enfermedad. El antígeno HLA-B14 estuvo asociado en forma negativa con la presencia de FHD-SSD, por lo cual se considera que la diferencia individual en la inmunorrespuesta es un factor de la mayor trascendencia. Se ratifica que los factores del huésped son determinantes en la forma clínica y la gravedad del dengue y que la interacción de varios de ellos es más importante que la influencia de cada uno en forma aislada.

\* Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "William Soler".

\*\* Vicedirector Docente. Hospital Pediátrico Docente "William Soler".

\*\*\* Director. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

\*\*\*\* Jefa del Laboratorio de Arbovirus. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

\*\*\*\*\* Jefa del Laboratorio de HLA. Instituto de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.

## INTRODUCCION

La fiebre por dengue o sencillamente el dengue es una enfermedad infecciosa conocida desde hace aproximadamente 2 siglos<sup>1</sup> que ha recibido diversos nombres por aquellos que la han sufrido y que se ha caracterizado por fiebre, manifestaciones generales como lasitud, anorexia y postración, así como manifestaciones dolorosas osteomioarticulares y una erupción eritematopapulosa, fina, generalizada, que al descamarse se hace muy pruriginosa<sup>2,3</sup>

El carácter epidémico de esta dolencia está relacionado con la existencia de un vector: el mosquito *Aedes aegypti*, por lo cual la época de lluvias ha coincidido con la de mayor número de personas afectadas. A la gran morbilidad habitual en este tipo de enfermedad infectocontagiosa se asoció históricamente una baja mortalidad.<sup>4</sup> Su agente causal se precisó como un virus RNA del género flavivirus<sup>5</sup> y sus características han sido bien estudiadas.<sup>6-10</sup>

Se han descrito 4 grupos serológicos. Su distribución ha sido universal y ha ocupado la franja del globo terráqueo cuyo régimen de precipitaciones favorece la reproducción del vector;<sup>1</sup> nuestro continente, y específicamente la Cuenca del Caribe, ha sido testigo de múltiples brotes de esta infección<sup>4,11,14</sup> incluyendo nuestro país.

Hace apenas 3 décadas se describió en el sudeste asiático una forma de dengue de características distintas a las mencionadas, pues al cuadro febril y general inicial,<sup>15</sup> así como al rash ya señalado, se asociaban manifestaciones hemorrágicas frecuentes (petequias, epistaxis, gingivorragia, hematemesis, etcétera) con trombocitopenia importante y otros trastornos de la coagulación.<sup>16-18</sup> Este cuadro clínico, ya importante, se completaba (generalmente coincidiendo con la defervescencia febril) con la presencia de shock hipovolémico asociado con hemoconcentración y escape de líquido del comportamiento intravascular al extracelular que producía colecciones serosas como ascitis e hidrotórax.<sup>19-20</sup> A esta forma clínica se ha asociado una alta mortalidad, especialmente en niños.<sup>1</sup>

Alrededor de una docena de países han sido víctimas de esta forma clínica<sup>21</sup> conocida por fiebre hemorrágica dengue-síndrome de shock por dengue para diferenciarla de la descrita anteriormente que se le comenzó a conocer como "dengue clásico". Hasta hace 5 años se habían notificado más de 600 000 hospitalizaciones y 20 000 defunciones y se calcula que la enfermedad puede aparecer en 61 países con un total de 1 500 millones de habitantes.<sup>1,2</sup>

Cuba sufrió en el año 1977 y en los siguientes una gran epidemia de dengue tipo 1<sup>22,23</sup> del cual hubo medio millón de notificaciones y prácticamente muy poca o ninguna mortalidad. En 1981 se presentó otra epidemia, en este caso de dengue tipo 2<sup>24,25</sup> que desde los primeros momentos se evidenció como especialmente grave en los menores de 15 años, con sangramientos frecuentes y el shock.<sup>26,28</sup> Unos 300 000 casos fueron notificados, así como 158 fallecimientos (99 de los cuales fueron niños).

La acción conjunta y decidida de las autoridades sanitarias, el Gobierno Revolucionario y todo el pueblo logró erradicar la enfermedad (en octubre de ese mismo año se presentó el último caso) y el vector, el cual se encuentra controlado y es objeto de continua vigilancia y extinción por lo cual se puede asegurar que no habrá otra epidemia de dengue en Cuba. Pero otros países siguen amenazados, especialmente Centro América, México, algunos países de América del Sur y las Antillas están considerados los sitios donde probablemente se produzcan grandes fenómenos epidémicos de dengue en los próximos años.<sup>29,31</sup> Ya Nicaragua ha sido escenario de un brote de dengue con algunos casos hemorrágicos y fallecidos por shock.<sup>32,33</sup> así como casos aislados en República Dominicana<sup>31</sup> y más recientemente, en Puerto Rico.

Resulta del más elemental sentimiento humano y de solidaridad hacia estos pueblos y los demás pueblos amenazados en otros continentes que profundicemos en el estudio de esta enfermedad para contribuir al conocimiento de su patogenia, cuadro clínico y tratamiento.

## FACTORES PARA EL DESARROLLO DE LA FHD/SSD

En el plano internacional se han debatido varias hipótesis para explicar la patogenia de esta enfermedad. Una de ellas, con Rosen<sup>34</sup> como uno de sus principales defensores, plantea que la virulencia viral puede tener variación de una a otra cepa infectante en cada uno de los 4 serotipos conocidos de este virus y que los casos de shock pueden ser explicados por tratarse de infecciones excepcionales por cepas<sup>35</sup> de dengue muy virulentas. Otra hipótesis ha sido enunciada por Hammon<sup>35</sup> cuando se refiere a la posibilidad de la coexistencia de más de un virus (dengue y otro) de cuya asociación se produjera un cuadro clínico mucho más grave. Otra hipótesis ha sido la de Pavri<sup>36</sup> quien postula que la asociación de esta infección por dengue con una infección parasitaria preexistente en el paciente es la condición que favorece o determina la gravedad de algunas formas clínicas.

La hipótesis más aceptada mundialmente es la propugnada por Halstead et al.<sup>37,38</sup> y conocida como "teoría secuencial".

Se apoya en datos epidemiológicos y de experimentación en animales según los cuales la FHD/SSD se presenta en personas que ya tienen anticuerpos a un serotipo de dengue (adquiridos estos anticuerpos en forma activa o de modo pasivo), los cuales en presencia de una segunda infección (por otro serotipo) formarían inmunocomplejos.

Según esta hipótesis la célula diana del virus dengue (y de otros virus productores de fiebres hemorrágicas virales) la constituye el fagocito mononuclear. Por el receptor Fc del mismo penetra el inmunocomplejo formado por el virus y el anticuerpo heterotípico. En el interior del mononuclear (fundamentalmente el monocito) se amplía la multiplicación viral hasta la destrucción de la célula. Previamente y por mecanismos aún no bien precisados, este monocito "activado" libera una serie de sustancias que van a influir en el complemento, y activan éste, así como en los mecanismos de la

coagulación y en el propio lecho vascular. El proceso morboso se completa con la destrucción inmunológica del linfocito T del huésped.

La evidencia actual apoya fuertemente la existencia de un proceso inmunológico en la génesis del shock por dengue. No obstante, debe considerarse la participación de otros factores de la relación huésped-parásito.<sup>39</sup>

En Cuba, tras estudiarse las diferentes hipótesis a la luz de la epidemia cubana se ha emitido una hipótesis integral.<sup>40</sup>

Se reconoce el valor que pueda tener el criterio de Rosen en cuanto a la virulencia de la cepa y el de Halstead en cuanto a la importancia de anticuerpos preexistentes no neutralizantes (anticuerpos HI circulantes o aquellos que él llama "naturales" fijos a la célula mononuclear).<sup>13</sup> Pero ambas teorías no explican por sí solas y en forma aislada este fenómeno en toda su extensión.

Es necesario que coexistan factores de 3 tipos:

1. Epidemiológicos.
2. Virales.
3. Individuales.

Entre los factores epidemiológicos necesarios para la producción de una epidemia de FHD/SSD están la presencia de una masa crítica de población susceptible (en Cuba la había porque antes de 1977 por espacio de 4 décadas no se había detectado circulación de virus dengue); la presencia de una alta densidad del vector, condición que existió en nuestro país por desatención de la campaña antiaedes durante ese período; intervalo de tiempo entre 2 infecciones, generalmente calculado entre 2 y 5 años, secuencia de virus infectantes, generalmente aceptada que el segundo virus infectante debe ser dengue 2, tal como sucedió en Cuba y alta circulación del virus, que resulte en altas tasas de ataque y, en consecuencia, alto número de personas enfermas. Como se aprecia, todos estos factores se concitaron en nuestro caso, y en su conjunto, estos aspectos epidemiológicos constituyen uno de los elementos de mayor importancia. Los factores virales incluyen el serotipo que esté circulando en un momento dado y, sobre todo, la virulencia de la cepa circulante.

En la epidemia cubana, la virulencia viral durante la epidemia de 1981 aparentemente fue aumentando a medida que el agente pasaba por el huésped humano. Esto es apoyado por cifras tales como la tasa de casos fatales en relación con el número de enfermos en un período dado, así como a la severidad de la enfermedad, expresado en el porcentaje de casos considerados como graves.<sup>40</sup>

En cuanto a los factores individuales, hay consenso en que el más importante de todos es la preexistencia de anticuerpos al dengue.

Existen estudios en el Sudeste Asiático,<sup>41</sup> y en Cuba<sup>40</sup> que apoyan decididamente esto.

En nuestro medio se encontró que, tanto en adultos como en niños, el porcentaje de casos serológicamente secundarios en aquéllos que tuvieron shock osciló entre 95 y 98,5 %.

Pero una gran cantidad de personas con dengue secundario no desarrolló FHD/SSD. Por otra parte, aunque pequeña, una parte de los casos con shock

no tenía los resultados serológicos necesarios para considerarlos como dengue secundario.

Es por eso que tienen que existir otros factores del huésped que influyan de manera importante o quizás decisiva.

La edad ha sido reconocida como otro elemento a tener en cuenta. Se ha visto que el niño desarrolla formas clínicas graves (sangramiento y shock) con mayor frecuencia que los adultos. Esto se ha visto en las epidemias asiáticas (como en Tailandia) y la cubana y se ha atribuido a las características de la respuesta del sistema inmunológico en la edad pediátrica.

Otros factores como el sexo, el tipo étnico y la presencia de enfermedades crónicas en los antecedentes personales o familiares se han considerado factores individuales de importancia.<sup>42</sup>

Durante el año 1983 se llevó a cabo en el municipio Cerro de la Ciudad de La Habana una encuesta seroepidemiológica de virus dengue<sup>43</sup> que permitió ubicar varias decenas de personas que durante la epidemia de 1981 estaban en el grupo de edad de 0 a 15 años, las cuales mostraron títulos de anticuerpos contra el virus dengue 1 y contra el virus dengue 2.

O sea, habían tenido dengue secundario pero no hicieron la forma hemorrágica de la enfermedad, y muchos, inclusive, no tuvieron ni siquiera signos de enfermedad.

Por otra parte se disponía de un grupo, igualado al anterior en el factor edad y en el diagnóstico serológico de dengue secundario, que había estado ingresado en grave estado durante la epidemia por haber presentado FHD-SSD y, por tanto, estuvieron en peligro inminente de muerte.

¿Cuáles son los factores relativos al huésped capaces de hacer que una infección secundaria por virus dengue se convierta en una forma grave de esta enfermedad, o sea, fiebre hemorrágica dengue-síndrome de shock por dengue?

En la pregunta anterior queda resumido el problema que ha generado esta investigación cuyo objetivo fue contribuir al conocimiento de dichos factores individuales mediante la determinación de la importancia del subgrupo de edad, el sexo, el tipo étnico y el antecedente personal o familiar de enfermedades crónicas, así como los niveles de inmunoglobulina E y los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA).

## **MATERIAL Y METODO**

Se estudiaron 53 personas de ambos sexos con criterio serológico de haber padecido dengue secundario durante la epidemia cubana de 1981 que en esa fecha tenían una edad inferior de 15 años. De este total, 30 fueron pacientes egresados del Hospital Pediátrico Docente "William Soler" en el período comprendido de junio a agosto de 1981 (ambos inclusive) con diagnóstico clinicohumoral de FHD/SSD de acuerdo con los criterios de la OMS.<sup>44</sup>

Las restantes 23 personas estudiadas fueron diagnosticadas serológicamente durante la encuesta realizada por el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) en el municipio Cerro durante 1983, los cuales habían



presentado FHD/SSD. El método epidemiológico y estadístico<sup>43</sup> utilizado en este estudio de población ya ha sido descrito anteriormente.

El diagnóstico serológico en todos los casos se llevó a cabo en el Departamento de Arbovirus del IPK, mediante la técnica de neutralización de reducción de placas frente a los virus dengue 1 (cepa 768) y dengue 2 (cepa A-15), aislados en Cuba durante las epidemias de 1977 y 1981 respectivamente. Esta técnica se aplicó a muestras de sangre tomadas en papel de filtro. Se consideró dengue secundario cuando se produjo más del 50 % de reducción en el número de placas a los virus estudiados.

A todas las personas investigadas se les realizó una encuesta mediante entrevista que incluyó los siguientes aspectos: datos de identidad personal, edad, sexo y raza, antecedentes personales y familiares de enfermedades crónicas (alergia, diabetes y hemoglobinopatía S) y manifestaciones clínicas durante la epidemia.

Seguendo a Arce,<sup>45</sup> para la clasificación de los distintos grupos étnicos: blanco, mestizo y negro, se tuvo en cuenta el color de la piel, calidad del pelo, los rasgos faciales y el color del iris. Debemos señalar, que según la opinión de nuestro grupo de trabajo (igual que para el grupo de trabajo del autor mencionado) ninguno de estos parámetros, ni otros más elaborados como la craneometría, el ángulo maxilar, y otras mediciones corporales, tiene un valor absoluto, ni aisladamente, ni en diferentes combinaciones. La misma persona clasificó todos los individuos sobre la base de su evolución personal.

Para minimizar el error a cada individuo se le preguntó acerca de la "raza" de la madre y del padre.<sup>46</sup> Los antecedentes patológicos familiares y personales le fueron preguntados al sujeto entrevistado y al familiar acompañante.

El cuadro clinicohumoral de los que sufrieron FHD/SSD se precisó mediante la revisión de las historias clínicas correspondientes obtenidas del archivo del Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Se consideró que hubo trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas fue menor de  $100\,000 \times \text{mm}^3$ , para esto se aplicó la técnica de Brecher.<sup>47</sup>

Se consideró que hubo hemoconcentración cuando las cifras de hematocrito, hemoglobina o ambas estuvieron aumentadas en el 20 % o más, con este criterio se diagnosticó la hemoconcentración en el 76 % de los pacientes estudiados. Cuando los datos disponibles no hicieron factible la aplicación de este criterio, se tomó el criterio clínico de la presencia de colecciones serosas (ascitis, hidrotórax o ambos), asociados en el tiempo al cuadro de shock hipovolémico.

Respecto al grupo que no sufrió FHD/SSD se precisaron con la misma persona entrevistada y el familiar acompañante las manifestaciones presentadas durante el periodo que duró la epidemia, si había requerido hospitalización y si había tenido conciencia de haber padecido la enfermedad que estudiamos.

A todos se les tomó muestras de sangre para las siguientes investigaciones de laboratorio:

1. Niveles de inmunoglobulina E(IgE) mediante el sistema ultramicroanalítico (SUMA) en el Centro de Inmunoensayo, considerándose como valores normales, según la edad, los siguientes:

EDAD	LIMITE NORMAL SUPERIOR
Menores de 1 año .....	hasta 15 u/mL
1-5 años .....	hasta 60 u/mL
5-9 años .....	hasta 90 u/mL
Mayores de 10 años .....	hasta 150 u/mL

2. Determinación del antígeno de histocompatibilidad (HLA) con la aplicación del método de microlinfocitotoxicidad recomendando por el NIH<sup>48</sup> en el laboratorio de HLA del Instituto de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Se determinaron los antígenos correspondientes a los locus A, B, y C.

Para el análisis de esta información se aplicó el método estadigráfico chi-cuadrado con la corrección de Yates a las frecuencias de los distintos antígenos HLA de ambos grupos estudiados.

Los datos edad, sexo, raza, antecedentes patológicos personales, familiares y niveles de IgE en sangre se procesaron mediante el Sistema Estadístico MICROSTAT en una computadora LTEL-22. Se aplicaron los métodos estadigráficos chi-cuadrado, test de varianza, test de Fisher y test de la t de Student. También se aplicó el método logarítmico lineal mediante la utilización del programa estadístico SPSS (paquete estadístico para las Ciencias Sociales) en el Departamento de Computación del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC) mediante el mismo se utilizaron pruebas de hipótesis para la determinación de interacciones y efectos principales.

## RESULTADOS

El grupo de edad que predominó fue el de 3 a 8 años con 20 casos (66, %) en el grupo con FHD/SSD y 14 casos (60,8 %) en el grupo que no lo presentó. No existió diferencia estadísticamente significativa cuando se aplicó el método estadigráfico chi-cuadrado. Tampoco hubo predominio de un sexo sobre el otro en ninguno de los grupos estudiados (tabla 1).

El tipo étnico que predominó en el grupo con FHD/SSD fue el llamado blanco (europoide) con 25 casos (83,4 %) mientras que en el otro grupo se encontraron 9 casos (39,1 %) para una  $p < 0,001$ , y esta diferencia fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico. El tipo étnico llamado negro (negroide-australóide) se presentó en el grupo con FHD/SSD con 3 casos (10 %) mientras que en el otro hubo 8 casos (34,7 %) para una

$p < 0,02$ ; esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico. Los mestizos o mulatos se presentaron en el grupo con FHD/SSD con 2 casos para el 6,6 % y en el otro grupo 6 casos (26,0 %) para una  $p < 0,05$  y fue también significativo desde el punto de vista estadístico (tabla 2).

**TABLA 1. Distribución por sexo**

	Pacientes		
	Con n (%)	Sin FHD-SSD n (%)	
Femenino	21 (70,0)	12 (52,2)	NS
Masculino	9 (30,0)	11 (47,8)	NS
Total	30 (100,0)	23 (100,0)	

NS = No significativo.

Fuente: Encuesta entrevista.

**TABLA 2. Tipos étnicos de los infectados**

	Pacientes		
	Con n (%)	Sin FHD-SSD n (%)	
Blancos (Europoides)	25 (83,4)	9 (39,1)	*
Negros (Negroide-Australoide)	3 (10,0)	8 (34,7)	**
Mestizos	2 (6,6)	6 (26,0)	***
Total	30 (100,0)	23 (100,0)	

\*  $p < 0,001$ .

\*\*  $p < 0,02$ .

\*\*\*  $p < 0,05$ .

Fuente: Encuesta entrevista.

El asma bronquial como antecedente familiar se presentó en 16 casos (53,3 %) en el grupo que tuvo FHD/SSD y en 11 casos (47,8 %) en el grupo que no lo presentó. También se precisaron otros antecedentes alérgicos (coriza, urticaria y dermatitis atópica).

La diabetes mellitus se presentó en 9 casos (30,0 %) en el grupo con FHD/SSD y en 9 casos (39,1 %) en el grupo que no la presentó.

En ninguno de los 2 grupos estudiados se presentó la hemoglobinopatía S como antecedente patológico familiar.



Dentro de los antecedentes patológicos personales, el asma bronquial se presentó en 8 casos (26,6 %) en el grupo con FHD/SSD y en 11 casos (47,8 %) en el otro, la coriza estuvo presente en 8 casos (26,6 %) en el grupo con FHD/SSD y en 4 casos (17,4 %) en el otro grupo. También se precisaron los antecedentes de urticaria, dermatitis atópica e infección parasitaria.

Al comparar ambos grupos mediante el método estadigráfico chi-cuadrado vemos que las diferencias entre los aspectos estudiados no tienen significación estadística.

Las manifestaciones clinicohumorales que predominaron en el grupo con FHD/SSD y se presentaron en los 30 pacientes (100 %) la fiebre, el shock, y la trombocitopenia. Otras manifestaciones frecuentes fueron los vómitos que se presentaron en 27 pacientes (90,0 %), la hemoconcentración, en 24 (80,0 %) y la hepatomegalia en 22 (73,3 %).

En el grupo sin FHD/SSD las manifestaciones clínicas que con más frecuencia estuvieron presentes fueron la fiebre en 12 pacientes (52,2 %) así como el rash y el dolor osteomioarticular ambos presentes en 11 pacientes (47,8 %). Un solo paciente de este grupo tuvo una manifestación hemorrágica (4,3 %). Se trató de un niño que tuvo una melena sin otras manifestaciones clinicohumorales que expresaran gravedad, no obstante estuvo hospitalizado en un hospital pediátrico de Ciudad de La Habana con una evolución satisfactoria. Fue el único paciente de este grupo que estuvo hospitalizado.

Los niveles de IgE se encontraron elevados en 21 pacientes (72,4 %) del grupo con FHD/SSD y en 15 pacientes (62,5 %) del otro grupo y se obtuvieron valores normales en 8 pacientes (27,6 %) en el grupo con FHD/SSD y en 8 pacientes (34,8 %) del otro grupo. Estas diferencias no resultaron significativas desde el punto de vista estadístico.

Mediante la aplicación del modelo matemático logarítmico lineal previamente descrito, se realizaron pruebas de hipótesis para ver cuáles factores interactuaban fuertemente de forma iterativa, se confeccionaron tablas de contingencia entre cada una de las variables (entiéndase cada uno de los factores encuestados) y otras mutuamente excluyentes. Se obtuvo como resultado más importante que las interacciones estadísticamente significativas fueron:

1. Presencia de anticuerpos preexistentes.
2. Edad.
3. Sexo.
4. Raza (figura).

Otra interacción estadísticamente significativa fue:

1. Anticuerpos preexistentes.
2. Edad.
3. Sexo.
4. Asma (como antecedente patológico personal APP).

La frecuencia antigénica del antígeno HLA-B14 estuvo elevada ( $p < 0,05$ ) en el grupo de infectados con dengue secundario que no presentaron FHD/SSD.

No hubo diferencias significativas en el resto de los antígenos investigados (locus A, B y C) (tablas de la 3 a la 5).

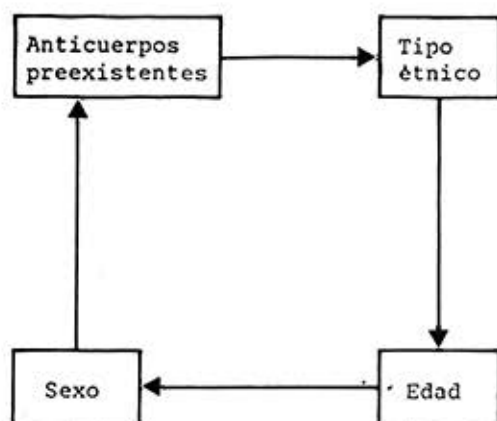


Figura.

TABLA 3. Antígenos HLA locus A

	N = 30	N = 23	
A <sub>1</sub>	7	4	NS
A <sub>2</sub>	14	12	NS
A <sub>3</sub>	4	4	NS
A <sub>9</sub>	6	4	NS
A <sub>10</sub>	7	4	NS
A <sub>25</sub>	2	0	NS
A <sub>26</sub>	0	2	NS
A <sub>11</sub>	1	1	NS
A <sub>28</sub>	1	0	NS
A <sub>29</sub>	4	2	NS

Nota: NS: no significativo.

**TABLA 4. Antigenos HLA locus B**

	N = 30	N = 23	
B <sub>5</sub>	2	4	NS
Bw <sub>52</sub>	0	3	NS
B <sub>7</sub>	4	4	NS
B <sub>8</sub>	6	1	NS
B <sub>12</sub>	9	8	NS
B <sub>13</sub>	2	1	NS
B <sub>14</sub>	1	6	*
B <sub>15</sub>	3	1	NS
B <sub>16</sub>	0	1	NS
B <sub>17</sub>	1	1	NS
B <sub>18</sub>	3	1	NS
B <sub>21</sub>	1	0	NS
Bw <sub>22</sub>	2	1	NS
B <sub>27</sub>	1	1	NS
B <sub>35</sub>	6	2	NS
B <sub>40</sub>	5	0	NS
Bw <sub>60</sub>	5	0	NS
Bw <sub>73</sub>	4	3	NS

\*  $p < 0.05$ .

Nota: NS: no significativo.

**TABLA 5. Antigenos HLA locus A**

	N = 30	N = 23	
Cw <sub>1</sub>	3	2	NS
Cw <sub>2</sub>	3	0	NS
Cw <sub>3</sub>	6	2	NS
Cw <sub>4</sub>	4	2	NS

Nota: NS: no significativo.

## DISCUSION

Los pacientes con dengue secundario pueden expresarse clínicamente de manera diferente. Como se ha visto en nuestro estudio, las manifestaciones clínicas han sido muy variadas: desde poco a ningún síntoma hasta la forma grave, con gran riesgo de morir. Algunos síntomas como el vómito y el dolor abdominal estuvieron presentes de manera casi constante como expresión de peligro o agravamiento inminente, en los pacientes que desarrollaron la FHD/SSD.

Se ha planteado que factores individuales o del huésped influyen en el tipo de respuesta ante las infecciones virales, esto se ratifica en nuestra investigación: existen características muy propias del individuo, que en última instancia van a determinar el tipo de respuesta biológica y la expresión clínica ante una infección viral.

## DENGUE E INTERACCION DE FACTORES

La importancia de los factores individuales o del huésped fue considerada desde las primeras publicaciones relativas al fenómeno de la FHD en aparente contraposición a la importancia que entonces se le daba a los factores propios del virus.<sup>5</sup> En esa etapa, los que insistían en la importancia de los factores individuales clasificaban éstos en hereditarios y adquiridos.<sup>49</sup> Entre los adquiridos se invocaban aspectos inmunológicos así como los dietéticos, y entre los hereditarios se investigaron posibles diferencias entre los grupos sanguíneos y la frecuencia del déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa así como el tipo de hemoglobina.<sup>49</sup>

En los lustros siguientes se obtuvo un cúmulo de evidencias acerca de la importancia del factor inmunológico en esta enfermedad, y se habla de inmunopatogenia e inmunopotenciación<sup>50,53</sup> por lo cual los aspectos adquiridos dentro de los factores del huésped adquirieron una mayor vigencia.

Sangkawibha et al. en 1984 publicaron los resultados de una investigación a largo plazo de la epidemiología del dengue: estudiaron 3 185 niños de áreas suburbanas de Rayong, Tailandia, y durante años determinaron sus niveles de anticuerpos contra el dengue. Durante la epidemia ocurrida allí en 1980 se produjeron 22 casos de SSD confirmados clínicamente y virológicamente. Ya hemos señalado que los estudios realizados después de la epidemia cubana ofrecieron como resultado que el porcentaje de infección secundaria en caso de FHD/SSD osciló entre 95 y 98,5 %.

No obstante el propio Halstead ha reconocido la necesidad de buscar cuidadosamente en los niños la historia de infecciones previas, enfermedades crónicas y trastornos metabólicos.<sup>54</sup>

En Cuba, Kourí et al. han explorado los factores de riesgos individuales para el desarrollo del cuadro clínico, grado y desenlace fatal de esta

enfermedad.<sup>40,42,55</sup> Los factores de riesgos señalados por estos investigadores fueron:

-El carácter secundario de la infección, las enfermedades crónicas (asma bronquial, diabetes mellitus y hemoglobinopatía S) y pertenecer a la raza blanca. Los resultados obtenidos a través del análisis matemático ya explicado nos han permitido integrar varios aspectos del huésped:

-Dengue secundario (anticuerpos preexistentes), sexo, edad, raza y asma con antecedentes patológicos personales. Estos factores interactuando en conjunto tienen una importancia mucho mayor en la génesis de la FHD/SSD que cada uno por separado.

Cualquier aspecto del huésped, sea hereditario o adquirido, se expresará con mayor o menor fuerza en la medida en que coexista con otros factores individuales, virales o epidemiológicos.

## DENGUE: EDAD, SEXO Y ETNIA

Todos los pacientes estudiados por nosotros eran menores de 15 años durante la epidemia de 1981. Este grupo de edad resultó el más afectado por la enfermedad pues en él fueron más frecuentes las formas graves de la misma. El paciente de menor edad tenía 3 años durante la epidemia, lo cual ratifica la escasez de formas graves de esta enfermedad en el grupo de 0 a 2 años.<sup>28</sup> En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cada uno de los subgrupos comparados (de 3 a 8 años, de 9 a 13 años, de 14 años o más). Además de los aspectos inmunológicos considerados para explicar la relación dengue-edad recordemos que existen cambios en la susceptibilidad a la infección viral que acompañan a la maduración de los animales. Muchos virus son más virulentos en animales recién nacidos, por ejemplo: Coxsackie y Herpes simple, y otros en adultos, por ejemplo: poliovirus y virus de la coriomeningitis linfocítica.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar esto y, según el caso, puede depender de la actividad de los receptores, de cambios en la producción de interferón y de anticuerpos,<sup>56</sup> del ritmo de la multiplicación viral o de algún mecanismo inmunológico.

Halstead ha reconocido una mayor incidencia de formas graves en pacientes del sexo femenino dentro del grupo de edad pediátrica y lo ha atribuido a una mayor inmunocompetencia femenina.<sup>26-28</sup>

En Cuba los estudios realizados en pacientes pediátricos durante la epidemia de 1981 no ofrecieron resultados estadísticamente significativos. En nuestro estudio un discreto aumento del sexo femenino en los pacientes que tuvieron el cuadro clínico grave, no fue estadísticamente significativo, respecto a los que no desarrollaron la forma grave de la enfermedad; considerado el sexo como factor aislado. Ya hemos hecho referencia a la



importancia de las interacciones establecidas entre sexo, edad, raza y anticuerpos preexistentes (dengue-secundario).

La gran <sup>55</sup>significación estadística del tipo étnico confirma estudios precedentes y la impresión subjetiva de la casi totalidad del personal médico y de enfermería que atendió a los niños durante la epidemia de 1981 acerca de que las formas graves de que predominaban en niños de fenotipo blanco o europoides. Ya desde principios de siglos el doctor Agramonte señalaba: "Las razas de color parecen gozar de un grado de resistencia contra la infección de dengue."<sup>12</sup>

Se ha estudiado la capacidad de inmunopotenciación del macrófago en personas de fenotipo racial blanco o negro y se ha visto un incremento en la multiplicación viral en los macrófagos de blancos en presencia de anticuerpos.<sup>57</sup>

Es conocido que la severidad de la enfermedad depende entre otras cosas de la cantidad de células infectadas en el individuo.

## DENGUE Y ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

La respuesta inmune es el mecanismo de defensa más especializado en los vertebrados. La misma se encuentra bajo control genético, han sido identificados algunos genes de dominancia autosómica, que están relacionados con la capacidad de desarrollar una respuesta inmune a antígenos específicos llamados genes de inmunorrespuesta (Ir).<sup>58</sup>

Una gran proporción de genes Ir están estrechamente relacionados con los genes que <sup>58</sup>codifican los antígenos de histocompatibilidad en el ratón y los cobayos. En el ratón la síntesis de antígenos de membrana Ia (I associated), glicoproteínas de peso molecular 30 000 y no asociada a la beta 2 microglobulina, se halla codificada por los genes Ir.<sup>59</sup> En el hombre, los equivalentes de estos antígenos Ia se hallan actualmente en estudio, y se observa que se sitúan con frecuencia en los linfocitos B, macrófagos, espermatozoides, células epidérmicas, endoteliales y en linfocitos <sup>58</sup>activados.

Durante largo tiempo se consideró que el sistema HLA desempeñaba únicamente una función en el control del rechazo o en la tolerancia a los injertos. El descubrimiento de vínculos entre los genes HLA con ciertas enfermedades y sobre todo un conocimiento de los mecanismos inmunitarios del ratón y del hombre demuestran que el papel de este complejo poligénico no puede limitarse a la inmunidad del trasplante o de la eficacia de las transfusiones de plaquetas y granulocitos. Junto con los receptores de membranas de las células que intervienen en la respuesta inmune (linfocitos-monocitos), las estructuras HLA regulan al parecer el conjunto de <sup>60</sup>respuestas inmunes, al menos las denominadas T dependientes.

Se ha demostrado que los antígenos HLA clase I y clase II son productos de los genes de inmunorrespuesta, lo que significa que ciertos antígenos pueden ser reconocidos más eficientemente por los linfocitos T <sup>61</sup>en asociación con ciertos antígenos HLA y menos eficientemente con otros.

En diversas condiciones se ha observado que la mayor susceptibilidad o resistencia a ciertas infecciones está asociada con factores genéticos relacionados con el sistema de histocompatibilidad HLA.

En un estudio realizado en Buenos Aires, se encontró que la presencia de antígenos HLA-B27 implicaba un riesgo 4 veces mayor de manifestaciones clínicas graves y consecuente mortalidad en la fiebre hemorrágica argentina (FHA). Esta investigación constituye la primera evidencia de un factor inherente al huésped en la respuesta a la infección por virus Junín.<sup>62</sup>

En nuestro medio encontramos que hubo diferencia con significación estadística en el antígeno HLA-B14 y se pudo establecer una asociación de carácter negativo. En otros estudios realizados por Paradoja<sup>63</sup> hubo aumento significativo de la frecuencia de antígenos HLA-A1, HLA-B blanco y HLA-CW1, y una correlación negativa significativa con el antígeno HLA-B29. En estudios realizados en Tailandia se encontró una asociación positiva respecto al síndrome de shock por dengue con los antígenos HLA-A2 y HLA-B blanco y negativa respecto al HLA-B13.<sup>64</sup>

Compartimos los criterios de otros investigadores<sup>63</sup> con respecto a la necesidad de investigar los antígenos HLA-DR y HLA DQ serológicamente, así como los antígenos de tipo celular.

Se ha dicho<sup>65</sup> que los antígenos HLA pueden actuar como receptores virales por sí mismos o simulando receptores de manera que inhiban los sitios específicos de forma competitiva.<sup>66</sup> Oldstone<sup>67</sup> ha señalado 4 posibles tipos de relación entre los antígenos de histocompatibilidad y las enfermedades por virus:

1. Los antígenos HLA y los virus pueden compartir determinantes antígenicos.
2. Los antígenos HLA pueden actuar como receptores específicos para la fijación de los virus.
3. Los antígenos HLA pueden ser alterados por los virus (se ha referido por Hecht y Summers<sup>68</sup> el efecto de la infección por el virus de la estomatitis vesicular sobre los antígenos HLA).
4. Asociación del complejo de histocompatibilidad a los genes de respuesta inmune y de esa manera controlan la capacidad del huésped a los antígenos virales.

La regulación genética puede influir en la cantidad de anticuerpos así como en la actividad de la célula presentadora.<sup>69</sup> Los genes Ir no sólo influyen en la susceptibilidad a la enfermedad sino que parecen funcionar como un control independiente de la cantidad y especificidad de anticuerpos producidos.<sup>59</sup>

¿Qué significa que existan diferencias significativas en los antígenos HLA en los pacientes con dengue secundario que agravaron respecto a aquéllos que no tuvieron síndrome de shock por dengue?

No dudamos de la importancia de que en un futuro pueda determinarse que a uno o varios antígenos HLA esté asociada una específica susceptibilidad o resistencia a las formas graves de dengue. No obstante, en el contexto de esta investigación sobre los factores del huésped, lo más importante es

haber precisado que existen diferencias individuales en la inmunorrespuesta, que influyen de manera decisiva en la forma clínica de la infección por dengue, así como en su evolución y pronóstico.

## CONCLUSIONES

1. Los factores del huésped fueron determinantes en la forma clínica de la infección por dengue.
2. El sexo no constituyó un factor de importancia, considerado aisladamente en el desarrollo de la FHD/SSD ni los diferentes subgrupos de edad.
3. El tipo étnico influyó en la expresión clínica de la enfermedad y el fenotipo negro mostró franca tendencia a no desarrollar formas graves de la misma.
4. Existieron diferencias significativas respecto a por lo menos un antígeno HLA por lo cual se considera que la diferencia individual en la inmunorrespuesta constituyó un aspecto del huésped de la mayor trascendencia.
5. La interacción de los factores edad, sexo, tipo étnico y carácter secundario de la infección, fue más importante que la participación de cada uno de los mismos por separado.
6. El antecedente personal asmático no fue significativo en forma aislada pero resultó el factor más importante de interacción, especialmente con la edad, el tipo étnico y el carácter secundario de la infección.
7. Los niveles elevados de IgE en sangre determinados años después de la epidemia de dengue no estuvieron asociados significativamente con las formas graves de esta enfermedad.

## SUMMARY

Fifty three individuals who underwent secondary dengue during the Cuban epidemic in 1981, were studied. All of them were younger than 15 years in that date. In the 30 patients, who presented dengue hemorrhagic fever-shock syndrome by dengue (DHF-SSD), the most frequent signs and symptoms were shock, several hemorrhages, hepatomegaly, serous collections, vomiting and abdominal pain, as well as thrombocytopenia and hemoconcentration. The other 23 patients underwent fever, myalgia and cutaneous rash. Sex and age subgroup were not significative. Black ethnic type made evident an open trend for not developing the severe form of disease. Bronchial asthma was not significative as personal pathologic background alone, but result to be the most important factor of interaction, specially to age, ethnic type and secondary character of infection. High levels of IgE in blood, determined several years after the acute stage of infection by dengue were not significantly related to the development of severe forms of disease. HLA-B14 antigen was associated in a negative fashion with the presence of DHF-SSD, therefore, it is considered that individual difference in the immunoresponse is a highly important factor. It is ratified that host factors are determinants in the clinical form and severity of dengue and that the interaction of several of such factors is more important than influence of each one alone.

## RESUME

L'étude a porté sur 53 individus qui ont présenté une dengue secondaire, au cours de l'épidémie survenue à Cuba en 1981, et qui étaient âgés de moins de 15 ans à cette époque. Chez les 30 sujets qui ont présenté fièvre hémorragique dengue-syndrome de choc à dengue (FHD-SCD), les symptômes et les signes les plus fréquents ont été le choc, les hémorragies diverses, l'hépatomégalie, les accumulations séreuses, les vomissements et la douleur abdominale, ainsi que la thrombopénie et l'hémoconcentration. Les autres 23 malades ont eu de la fièvre, des myalgies et du rash cutané. Le sexe et le sous-groupe d'âge n'ont pas eu de signification. Le groupe ethnique négroïde a montré une tendance marquée au non développement de la forme grave de la maladie. L'asthme bronchique comme antécédent pathologique personnel n'a pas eu de signification isolément, mais il a constitué le facteur le plus important d'interaction, notamment avec l'âge, le type ethnique et le caractère secondaire de l'infection. Les taux élevés d'IgE dans le sang, déterminés plusieurs années après l'infection à dengue, n'étaient pas étroitement liés au développement des formes graves de la maladie. L'antigène HLA-B14 était associé de manière négative à la présence de FHD-SCD; aussi considère-t-on que la différence individuelle concernant la réponse immunitaire est un facteur qui joue un rôle essentiel. On ratifie que les facteurs de l'hôte sont déterminants en ce qui concerne la forme clinique et la gravité de la dengue, et que l'interaction de plusieurs de ces facteurs est plus importante que l'influence de chacun isolément.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. HALSTEAD, S. B.: Dengue hemorrhagic fever, a public health problem and a field for research. Bull WHO 58 (1): 1-21, 1980.
2. \_\_\_\_\_: Other viral hemorrhagic fevers. In: Vaughan, V. C.; R. J. Mc Kay; R. E. Behrman (Eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. 11th ed. Philadelphia, Ed., W. B. Saunders, 1979, pp. 944-948.
3. EHRENKRANZ, N. J.: Dengue. En: P. D. Hoepflich (Ed.): Tratado de enfermedades infecciosas. 2da ed., La Habana, Edición Revolucionaria, 1982, pp. 723-7726.
4. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Dengue in the Caribbean 1977. Publicación Científica 375, Washington, D. C., 1979.
5. JAWETZ, E.; J. L. MELNICK; E. A. ADELBURG: Manual de Microbiología Médica. 9na ed. La Habana, Ed. Pueblo y Educación, 1984, pp. 338-390.
6. FROTHINGHAM, T. E.: Arbovirus. En: Joklik W. K.; H. P. Willet; D. B. Amos (Eds.): Zinsser Microbiología. La Habana, Ed. Revolucionaria, 1983, pp. 1176-1188.
7. SCHLESINGER, R. W.: General review of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Dengue Hemorrhagic Fever 1981. Proceedings of the first ICMR Seminar, Kobe, Japan, Nov., 21-22, 1980.
8. STOLLAR, V.: Studies of the nature of dengue viruses. IV. The structural proteins of type 2 dengue virus. Virology 39: 426-438, 1969.
9. MATSUMURA, T. ET AL.: Studies on the nature of Dengue viruses V. Structure and development of Dengue viruses in verocells. Virology 46: 344-355, 1974.
10. STOHLMAN, S. A.: Dengue viral antigens in host cells membranes. Acta Virol 22: 31-36, 1978.
11. EHRENKRANZ, N. J. ET AL.: Pandemic Dengue in Caribbean Countries and the Southern United States. Past, present and potential problems. N Engl J Med 285: 1460-1469, 1971.

12. AGRAMONTE, A.: Notas Clínicas sobre una epidemia reciente de Dengue. (Leído ante la American Society of Tropical Medicine de Philadelphia, Marzo 23, 1906). Revista de Medicina y Cirugía 22-226, 1906.
13. PITTALUGA, G.: Sobre un brote de Dengue en la Habana, Rev. Med. Trop. Parasitol. Bacteriol Clin Lab 11: 1-3, 1945.
14. CANTELAR, N.; A. FERNANDEZ: Encuesta serológica de Arbovirus en Cuba. Temas de Laboratorio, Higiene, Epidemiología y Microbiología II (2), Cuba, 1975.
15. HAMMON, W. M. D. ET AL.: Studies on Philippine Hemorrhagic Fever: Relationship to Dengue Viruses. Proc 9th. Pacific Sci Congr., Bangkok, Thailand, 1957, pp. 67-72, 1957
16. FABIE, A. E.: Clinical aspects of Philippine Hemorrhagic Fever. Bull WHO 35 (1): 38, 1965.
17. VU THI THOA: Clinical observation on mosquito borne Hemorrhagic Fever at the Saigon Children's Hospital. Bull WHO 35 (1): 40-44, 1965.
18. GOLSDMITH, R. S.: Hemorrhagic Fever in Singapore. Bull WHO, 35 (1): 1773, 1965.
19. HALSTEAD, S. B.: Dengue Hemorrhagic Fever. In: Vaughan, V. C.; R. J. Mc Kay Jr., R. E. Behrman (Eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. 11th ed., Philadelphia, Ed. W. Saunders, 1979, pp. 942-944.
20. \_\_\_\_\_: Dengue: Hematologic Aspects. Sem Hematol 19 (2): 116-131.
21. \_\_\_\_\_: La OMS combate la fiebre hemorrágica Dengue. Crónica de la OMS 36 (2): 70-73, 1982.
22. MAS, P.: Dengue fever in Cuba. Some Laboratory aspects, In: Dengue in the Caribbean 1977. OPS, Washington, D. C. Publicación Científica 375, 1979, pp. 40-43.
23. CANTELAR, N. ET AL.: Circulación de Dengue en Cuba (1978-1979). Rev Cubana Med Trop 33: 72-78, 1981.
24. KOURI, G. ET AL.: Dengue Hemorrágico en Cuba, 1981. Diagnóstico rápido del agente etiológico. Bol Sanit Panam 93: 414-420, 1982.
25. \_\_\_\_\_: Hemorrhagic Dengue in Cuba: History of an Epidemic. Paho Bull 20 (1): 24-30, 1986.
26. ROJO, M. ET AL.: Dengue Hemorrágico. Estudio Clínico de 202 pacientes pediátricos. Rev Cubana Pediatr 54 (5): 519-538, 1982.
27. RIVERON, R. ET AL.: Dengue en Cuba. II Generalidades y Cuadro clínico. Acta Médica Dominicana 6 (4): 145-150, 1984.
28. MARTINEZ, E. ET AL.: Dengue Hemorrágico en el niño: Estudio clínico-patológico. La Habana, Ed. de Ciencias Médicas, 1984, pp. 1-130.
29. CENTER FOR DISEASES CONTROL: Dengue Fever in Puerto Rico 1981. MMWR 31: 103-104, 1982.
30. \_\_\_\_\_: Dengue-The Americas, 1984. MMWR 35 (4): 51-57, 1986.
31. CENTER FOR DISEASES CONTROL (San Juan Laboratories Dengue Branch, San Juan, P. R.): Dengue hemorrhagic fever in St Lucia and the Dominican Republic. Dengue Surveillance Summary 38: 1-3, 1986.
32. GUZMAN, G.: Estudios seroepidemiológicos y virológicos a virus dengue durante la epidemia de 1985 en Nicaragua. III Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, La Habana, 4-6 de Julio, 1986. Resúmenes II, p. 371.
33. KOURI, G. ET AL.: Análisis de la Epidemia de Dengue ocurrida en Nicaragua en 1985. III Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, La Habana, 4-6 de junio, 1986. Resúmenes II, p. 379.
34. ROSEN, L.: The emperor's New cloths revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 26: 337-343, 1977.
35. HAMMON, W. M. D.: Dengue Hemorrhagic-Do WE KNOW its cause? Am J Trop Med Hyg 22 (1): 82-91, 1973.
36. PAVRI, K. M. ET AL.: Immunoglobulins in sera of patients of Dengue hemorrhagic fever: Ind J Med Res 66: 573-583, 1977.
37. HALSTEAD, S. B.: Immune-Enhancement of Dengue infections. Research questions. Dengue Hemorrhagic fever, 1981. Proceedings of the first ICMR Seminar. KOBE, Japan, Nov. 21-22, 1980, pp. 115-127, 1981.



38. HALSTEAD, S. B.: Observations related to pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. VI Hypothesis and discussion. *Yale J Biol Med* 42: 350-360, 1970.
39. PANG, T.; S. K. LAM: The immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Immunol Today* 4(2): 46-49, 1983.
40. KOURI, G. ET AL.: La Fiebre Hemorrágica del Dengue. Algunos aportes al conocimiento de la enfermedad. La Habana, Abril, 1985, pp. 1-60.
41. SANGKAWIBHA, N. ET AL.: Risk factors in Dengue shock Syndrome: A prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980, Outbreak. *Am J Epidemiol* 120 (5): 653-669, 1984.
42. BRAVO, J. R. ET AL.: Why Dengue Hemorrhagic Fever in Cuba? I. Individual risk factors for DHF/DSS. Aceptada su publicación *Trans Royal Soc Trop Med Hyg, Inglaterra*, 1987.
43. BRAVO, J. R. ET AL.: Encuesta seroepidemiológica retrospectiva, a virus Dengue en el Municipio Cerro. Metodología. *Rev Cubana Med Trop* 37: 259-268, 1985.
44. WHO: Guida for diagnosis, treatment and control of Dengue Hemorrhagic Fever. 2nd. ed. Technical advisory committee on Dengue Hemorrhagic Fever for the South, East Asian and Western Pacific Regions, 1980.
45. ARCE, S.: Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en el transplante renal de cadáver en Cuba. Premio Anual del MINSAP al mejor trabajo Científico de 1978. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, 1980.
46. GONZALEZ, R. ET AL.: A study of the genetical structure of the Cuban population: Red Cell and serum biochemical Markers. *Am J Hum Genet* 28: 585-596, 1976.
47. BRECHER, G.; E. P. CRONKITE: Morphology and enumeration of human blood platelets. *J Appl Physiol* 3: 365, 1950.
48. RAY, J. G. ET AL.: Manual of tissue typing techniques *Transplant Immunol. Branch Dhen. Publ. N. (NIH). USD HEW. Washington, D.C., 1974, pp. 75-545.*
49. HALSTEAD, S. B. ET AL.: Inquiry into Hereditary factors in the pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. A preliminar note. *Bull WHO* 35(1): 56-57, 1965.
50. HALSTEAD, S. B.; S. NIMMANITYA; S. N. COHEN: Observations related to pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. IV relation of disease severity to antibody. Response and virus recovered. *Yale J. Biol. Med.* 42, 311-328, 1970.
51. HALSTEAD, S. B.: Observations related to pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. VI. Hypotesis and discussions. *Yale J Biol Med* 42, 350-360, 1970.
52. WHO. Guide for diagnosis treatment and control of Dengue Hemorrhagic Fever. Technical advisory committee on Dengue Hemorrhagic Fever for South east asian and Western, Pacific Regions (second edition), Ginebra, 1980.
53. HALSTEAD, S. B.: The pathogenesis of Dengue molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol* 114, 632-648, 1981.
54. \_\_\_\_: Immune-enhancement of viral infections. *Progress in allergy* 31, 301-364. Editado por P. Kallos, Karger, B., Switzerland, 1982.
55. BRAVO, J. R.: Why Dengue Hemorrhagic Fever in Cuba? I. Individual risk factors for DHF/DSS. Aceptada su publicación en *Trans Royal Soc Trop Med Hyg, Inglaterra*, 1987.
56. GINSBERG, H. S.: Pathogenesis of viral infections, in *Microbiology*, 3rd ed. (Davis, Dulbecco, Eisen, Ginsberg (Eds.): Harper International Edition, J. B. Lippincott co., Philadelphia, 1980, p. 1031.
57. MORIER, L. ET AL.: Racial influence in DHF/DSS development: Arthropod-Borne virus. information exchange. *Center Infections Disease. Fort. Collins, junio, 1986, pp. 243-245.*

58. BENACERRAF, B.: Genetics and regulation of the immune response. *Nath Cancer Inst Monogr* 60: 171-173, 1982.
59. BENACERRAF, B.; Mc DEVITT; O. HUGH: Histocompatibility Lin Ked Immune response Genes. *Science*, 175: 1972.
60. GENETET, B.; P. MANNONI: La transfusión. Barcelona, Ed. Toray, 1980, pp. 478-522.
61. VAN EDEN, W. ET AL.: Low T- Lymphocyte responsiveness to mycobacterium leprae antigens in association with HLA-DR3. *Clin Exp Immunol* 55: 140-148, 1984.
62. SAAVEDRA, M. DEL C. ET AL.: Antígenos de histocompatibilidad en la FIEBRE HEMORRAGICA Argentina (FHA). *Medicina* 45 (4): 342, 1985.
63. PARADOA, M.; Y. TRUJILLO: Association of DHF with HLA System. *Hematology* 20 (2): 83, 1987.
64. CHIEWSILP, P. ET AL.: Histocompatibility antigens and dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 30 (5): 1100-1105, 1981.
65. HELENIUS, A. ET AL.: Human (HLA-A and HLA-B) and Murine (H<sub>2</sub>K and H<sub>2</sub>D) Histocompatibility Antigens are CELL SURFACE Receptor for Semliki forest virus. *Proc Natl Acad Sci* 75: 3846-3850, 1978.
66. SVEJGAARD, A.; L. L. P. RYDER: Interaction of HLA molecular with non-immunological ligands as an explanation of HLA and disease association. *Lancet* 2: 547-549, 1976.
67. OLDSTONE, M. B. A.: Relationship Between major histocompatibility antigens and disease. *Bull WHO* 52: 480, 1975.
68. HETCH, T. T.; D. F. SUMMERS: Effect of Vesicular stomatitis virus infection on the histocompatibility antigens of L Cells. *J Virol* 10 (4): 578-585, 1972.
69. BIOZZI, G.: Correlation BETWEEN GENETIC Regulation of immune responsiveness and Host Defence Against infections and Tumors. *J Clin Invest* 12: 373-376, 1982.

Recibido: 1 de marzo de 1988. Aprobado: 18 de abril de 1988.

Dra. Lucía L. Ayllón Valdés. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ave. San Francisco 10112, Ciudad de La Habana 10800, Cuba.