



ESJ Natural/Life/Medical Sciences

Consideraciones sobre la hipótesis de la reacción cruzada heterogénea COVID/dengue, e inmunidad celular contra COVID-19

Jaio Mateo Karla Cárdenas

Médico pasante, Universidad de Quintana Roo, México

Adriana Lucía Trejo Albuerne

Doctora en Geografía, Universidad de Quintana Roo, México; profesora de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Mérida, México

[Doi:10.19044/esj.2022.v18n21p10](https://doi.org/10.19044/esj.2022.v18n21p10)

Submitted: 20 May 2022

Accepted: 20 June 2022

Published: 30 June 2022

Copyright 2022 Author(s)

Under Creative Commons BY-NC-ND

4.0 OPEN ACCESS

Cite As:

Karla Cárdenas J.M. & Trejo Albuerne A.L. (2022). *Consideraciones sobre la hipótesis de la reacción cruzada heterogénea COVID/dengue, e inmunidad celular contra COVID-19*. European Scientific Journal, ESJ, 18 (21), 10. <https://doi.org/10.19044/esj.2022.v18n21p10>

Resumen

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China), notifica acerca de un conglomerado de casos de neumonía en la ciudad. Posteriormente, se determina que son causados por un nuevo coronavirus. En respuesta y después de arduas investigaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estipula, en su evaluación del 11 de marzo del 2020, que COVID-19 puede caracterizarse como una pandemia en razón de la alta letalidad del SARS-CoV-2 y su rápida propagación en el ámbito mundial. A partir de entonces, los esfuerzos de la comunidad científica se han orientado a determinar, por un lado, el origen del virus causante de COVID-19 y, por otro, a explicar la alta disparidad de contagios y decesos en diversas zonas geográficas. Una de las hipótesis más actuales en el campo de la epidemiología, a fin de explicar esta disparidad, refiere a una posible reacción cruzada en zonas endémicas o con incidencia de malaria y/o dengue que podría estar generando inmunidad contra COVID-19. El trabajo tiene dos objetivos 1. presentar el panorama contextual y analítico clínico en el que ha cobrado relevancia esta hipótesis 2. Someter a prueba la hipótesis de la inmunidad cruzada en el Estado de Quintana Roo, México, entidad que comparte condiciones climáticas y sanitarias con regiones

endoepidémicas de África y América Latina, donde se realizaron los estudios pioneros sobre inmunidad cruzada. Metodología: para el logro del primer objetivo se realizó un estudio basado en una revisión bibliográfica especializada; para el alcance del segundo se siguió una metodología observacional y ecológica para analizar las tendencias epidemiológicas de COVID Y DENGUE, utilizando los datos oficiales disponibles al público en el sitio de vigilancia epidemiológica del Estado de Quintana Roo (www.sinave.gob.mx) Se incluyeron en la base de datos todos los casos de COVID notificados y confirmados mediante pruebas (RT-PCR) y los acumulados las de Dengue (DNG) y Dengue No grave (DNG). En 2019-2020 y se procedió a la elaboración de gráficos para la presentación de los resultados.

Palabras clave: COVID-19, dengue, inmunidad celular

Considerations on the COVID/ Dengue Heterogeneous Cross-Reaction Hypothesis, and Cellular Immunity Against COVID 19

Jao Mateo Karla Cárdenas

Médico pasante, Universidad de Quintana Roo, México

Adriana Lucía Trejo Albuerne

Doctora en Geografía, Universidad de Quintana Roo, México; profesora de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Mérida, México

Abstract

On December 31, 2019, the Wuhan Municipal Health Commission (Hubei Province, China) reports a cluster of pneumonia cases in the city. Subsequently, it is determined that they are caused by a new coronavirus. In response and after arduous investigations, the World Health Organization (WHO) stipulates, in its evaluation of March 11, 2020, that COVID-19 can be characterized as a pandemic due to the high lethality of SARS-CoV-2 and its rapid spread worldwide. Since then, the efforts of the scientific community have been aimed at determining, on the one hand, the origin of the virus that causes COVID-19 and, on the other, to explain the high disparity in infections and deaths in various geographical areas. One of the most current hypotheses in the field of epidemiology, in order to explain this disparity, refers to a possible cross-reaction in endemic areas or areas with incidence of malaria and/or dengue that could be developing immunities against COVID-19. The work has two objectives: 1. to present the clinical contextual and analytical

panorama in which this hypothesis has become relevant 2. To test the hypothesis of cross-immunity in the State of Quintana Roo, Mexico, an entity that shares climatic and sanitary conditions with endo-epidemic regions of Africa and Latin America, where the pioneering studies on cross-immunity were carried out. Methodology: to achieve the first objective, a study was carried out based on a specialized bibliographical review; For the scope of the second, an observational and ecological methodology was followed to analyze the epidemiological trends of COVID AND DENGUE, using the official data available to the public on the epidemiological surveillance site of the State of Quintana Roo (www.sinave.gob.mx). All COVID cases notified and confirmed by tests (RT-PCR) and the accumulated cases of Dengue (DNG) and Non-severe Dengue (DNG) were included in the database. In 2019-2020 and graphs were prepared for the presentation of the results.

Keywords: COVID-19, dengue, cellular immunity

Introduction

Después de intensos debates sobre el origen del virus causante de COVID-19, publicaciones apresuradas y una cuantiosa proliferación de rumores sin fundamento en redes sociales, la comunidad científica ha presentado evidencias dirigidas a afirmar que, muy probablemente, el virus tiene un origen zoonótico. Esto es, estamos ante un tipo de enfermedad sufrida por animales, cuyos agentes patógenos responsables pueden ser transmitidos en forma directa o indirecta a los humanos. En un artículo de Kristian G. Andersen et al., publicado en *Nature Medicine*, se ofrecen evidencias genéticas y experimentales que documentan el origen zoonótico del brote, mediante procesos de selección natural entre especies silvestres y el ser humano (Andersen et al. 2020).

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido con capacidad de infectar a seres humanos. Andersen et al. (2020) presentan argumentos científicos sólidos que explican la cadena de eventos biológicos responsables del brote. La primera observación en estudios estructurales y bioquímicos muestran que el SARS-CoV-2 se ha adaptado óptimamente para reconocer la proteína humana ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina), que funciona como receptor para unirse a la membrana de células humanas (Chen et al., 2020). Se ha encontrado que la proteína del virus responsable de esta unión tiene un dominio de seis aminoácidos, responsable del reconocimiento de ACE con alta afinidad, pero también se ha encontrado que este dominio presenta alta afinidad para ACE en hurones, gatos y otras especies. Estos hallazgos se suman a la evidencia que indica que el SARS-CoV-2 no es producto de una manipulación en laboratorio, opinión más socorrida en las llamadas “especulaciones conspiracionistas”, sino que tiene origen en otras

especies. Es más probable que el proceso de adaptación de un virus al ser humano, virus que por naturaleza infecta animales, haya sido resultado de múltiples eventos genéticos que, a través de la selección natural, primero en el huésped animal de origen, fue preparado para colonizar células humanas y, luego, desarrollos de selección en el humano optimizaron esta capacidad de infección y transmisión.

Considerando que muchos de los casos tempranos de COVID-19 estuvieron asociados al mercado de animales de Huanan, en Wuhan, es muy factible que la especie de origen se haya comercializado en ese local. Al respecto, también existe un intenso debate donde se indica que el huésped de origen podría ser el murciélago, a diferencia de otros estudios que señalan como posible huésped al pangolín (Maroto-Vela, 2020).

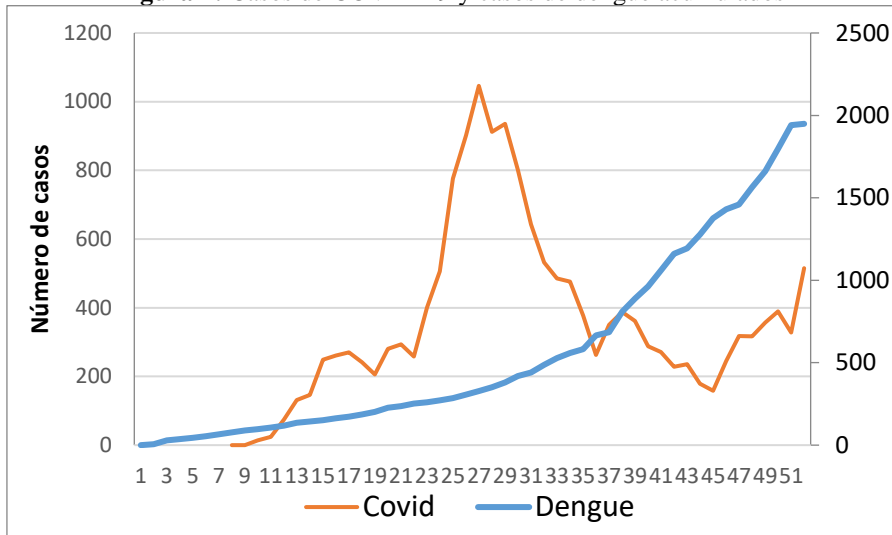
Métodos

La metodología para dar cuenta del panorama contextual y analítico en el que ha cobrado relevancia la hipótesis de la inmunidad cruzada está basada en una extensa revisión bibliográfica especializada. Se realizó un estudio ecológico observacional analizando las tendencias epidemiológicas de ambas enfermedades durante el periodo de la pandemia COVID-19 en el Estado de Quintana Roo, México, aglutinadas por semanas epidemiológicas, utilizando datos oficiales disponibles en el sitio oficial de la Secretaría de salud del Estado de Quintana Roo. Los datos de dengue y SARS-CoV-2 se obtuvieron del Sistema Público de Vigilancia Epidemiológica en línea (www.sinave.gob.mx), para el período de estudio. Incluimos todos los casos de COVID-19 notificados y confirmados mediante la detección de la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) del SARS-CoV-2. y los de dengue grave y no grave en 2019-2020 y se procedió a la elaboración de gráficos para la presentación de los resultados.

Resultados

Se hizo un análisis de Reacción Inversa entre los casos COVID y los casos de dengue observados en Quintana Roo. Se tomaron en consideración los casos acumulados por semana de COVID y dengue observados en 52 semanas del año 2021. Para el análisis, se elaboró una gráfica de relación entre ambos acontecimientos, véase en figura 1:

Figura 1: Casos de COVID-19 y casos de dengue acumulados



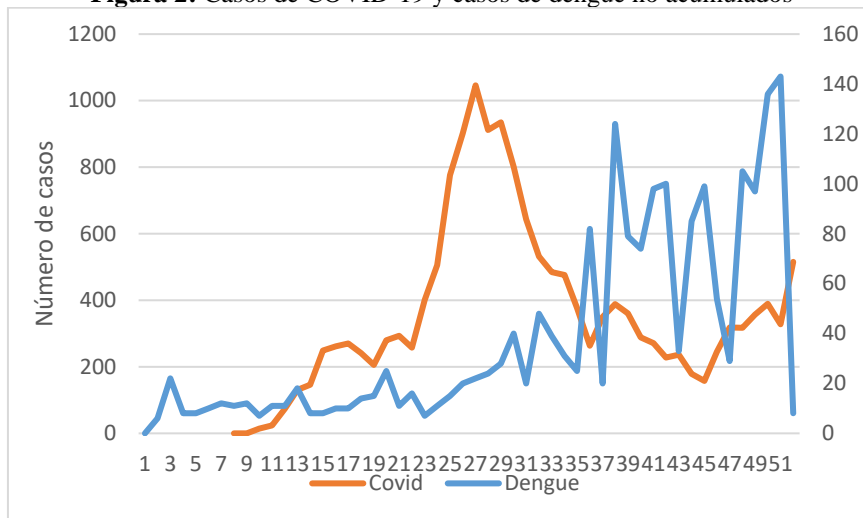
Nota 1: Elaboración propia, datos tomados del Boletín epidemiológico del Dengue y COVID 19

La exploración bibliográfica refiere estudios epidemiológicos realizados en África y en América durante el 2020-2021 indican una posible reacción cruzada con otras enfermedades endémicas en estas regiones que podría haber generado inmunidad contra el SARS-CoV-2 lo cual puede explicar la disparidad de los contagios y los decesos comparativamente con otras regiones de Europa.

En Brasil en mapa de distribución epidemiológica a nivel nacional alertó sobre anomalías epidemiológicas que condujeron a reforzar la hipótesis de inmunidad cruzada Covid-Dengue.

Podemos observar que la Reacción Inversa entre estas dos variables no se cumple de manera estricta. Al inicio del estudio ambos casos se presentan bajos, en la parte central del periodo en estudio incrementan los casos COVID y los casos de dengue permanecen en niveles bajos y, en la parte última del estudio, disminuyen los casos COVID e incrementan los casos de dengue. Si observamos el comportamiento de manera independiente de los casos COVID, estos se presentan en forma de campana, comportamiento natural observado en el país, véase en figura 2:

Figura 2: Casos de COVID-19 y casos de dengue no acumulados



Nota 2: Elaboración propia, datos tomados del Boletín epidemiológico de Dengue Y COVID 19

Para complementar el análisis visual, se procedió a estimar el coeficiente de correlación entre ambas series de datos (COVID y dengue, 52 datos). Se observó un coeficiente de -0.05 , un valor muy cercano a cero, que no asegura una correlación inversa entre ambas variables, concluyendo que los datos observados no permiten asegurar una correlación de Reacción Inversa entre ambas enfermedades (Tabla 1).

Tabla 1: Coeficiente de correlación entre dengue y COVID-19, Quintana Roo

Coeficiente de correlación datos no acumulados	-0.05	Si el coeficiente es cercano a cero, no existe correlación; las variables se mueven de manera independiente.
Coeficiente de correlación datos acumulados	-0.01	Si el coeficiente es cercano a uno, hay correlación; las variables se mueven en el mismo sentido. Si el coeficiente es cercano a menos uno, hay correlación; las variables se mueven en sentido inverso.

Nota 3: Elaboración propia

Discusión

En algunas regiones de América Latina la ocurrencia simultánea de la pandemia de COVID-19 y la enfermedad del dengue en países endémicos de DENV (Dengue Virus), presentó retos y desafíos incalculables, al tener que enfrentar dos enfermedades complejas con características clínicas y diagnósticas compartidas como son la presencia de tos, fiebre, erupción

cutánea y fatiga, lo que dificulta diferenciar entre las dos infecciones virales y, en muchas ocasiones, ha sido conducente a diagnósticos erróneos.

Estas observaciones son las que han generado la hipótesis respecto a la posibilidad de que la exposición previa al DENV podría proporcionar inmunidad de protección cruzada contra la infección por SARS-CoV-2; es decir, que el SARS-CoV-2 tiene una similitud antigénica con el DENV y provoca anticuerpos que se detectan mediante pruebas serológicas contra el DENV.

No obstante, al respecto hay todavía muchas dudas, entre otras cosas porque la mayoría de los estudios se basan en kits de pruebas rápidas tomadas en los puntos de atención y, adicionalmente, algunos kits de pruebas rápidas tienen poca especificidad y pueden generar “falsos positivos”. Los resultados basados en pruebas serológicas tampoco han presentado pruebas contundentes que sean definitivas.

El panorama epidemiológico es el campo más alentador para el devenir de la hipótesis, sin embargo, aún con apego estricto a la metodología aplicada en Brasil para nuestra población objetivo no permite confirmar inmunidad cruzada en Quintana Roo.

Sin embargo, es preciso insistir en un esquema de variables que quizá pudieran confirmar o alentar investigaciones en otras direcciones o hibridación metodológica para responder a una problemática que aún está abierta y que precisa de la conjunción de esfuerzos multidisciplinarios para explicar la relación entre zonas con enfermedades endémicas y su posible incidencia en la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2

Conclusiones

La pandemia COVID-19 tuvo profundos impactos en la economía global, en los diversos sectores productivos y en los sistemas de salud. La pandemia dejó al descubierto la fragilidad de los sistemas hospitalarios y la ausencia de recursos en el sistema médico en países de África y de América Latina, a la vez que duplicó las cargas debido a la coexistencia de enfermedades endémicas tales como la malaria, el dengue, el VIH y la tuberculosis, entre otras.

En algunas regiones de América Latina la ocurrencia simultánea de la pandemia de COVID-19 y la enfermedad del dengue en países endémicos de DENV presentó retos y desafíos incalculables, al tener que enfrentar dos enfermedades complejas con características clínicas y diagnósticas compartidas como son la presencia de tos, fiebre, erupción cutánea y fatiga, lo que dificulta diferenciar entre las dos infecciones virales y, en muchas ocasiones, fue conducente a diagnósticos erróneos.

Estas observaciones son las que han generado la hipótesis respecto a la posibilidad de que la exposición previa al DENV podría proporcionar

inmunidad de protección cruzada contra la infección por SARS-CoV-2; es decir, que el SARS-CoV-2 tiene una similitud antigénica con el DENV y provoca anticuerpos que se detectan mediante pruebas serológicas contra el DENV.

No obstante, al respecto hay todavía muchas dudas, entre otras cosas porque la mayoría de los estudios se basan en kits de pruebas rápidas tomadas en los puntos de atención y, adicionalmente, algunos kits de pruebas rápidas tienen poca especificidad y pueden generar “falsos positivos”.

Los resultados sobre posible reacción cruzada serológica entre los anticuerpos SARS-CoV-2 y DENV-IgG (Virus Dengue- Inmunoglobulina G), utilizando ensayos avanzados que incluyen el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) y la prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), tampoco han arrojado diferencias estadísticas significativas en la especificidad entre los sueros positivos para DENV-IgG y negativos para DENV-IgG (*valor de p* = 1.00).

El panorama, con respecto a la posible confirmación de la hipótesis, se ha visto mejor favorecida en el campo de la epidemiología mediante las experiencias en África y Brasil; sin embargo, para el ejercicio realizado en esta investigación, siguiendo la metodología del estudio en Brasil, no es posible hablar de inmunidad cruzada en Quintana Roo.

De acuerdo con los gráficos obtenidos, el resultado indica que hubo muchos casos de COVID y picos irregulares de dengue. Esto puede deberse a varios factores: es probable que, debido al apremio y al reto de estar ante un inédito, como fue la pandemia COVID-19, todos los esfuerzos e infraestructura hospitalaria estuvieron encaminados a la atención de pacientes con COVID con objeto de contener el brote. En consecuencia, se desatendieron los mecanismos de vigilancia epidemiológica a otras enfermedades transmitidas por vector, como fue el caso del dengue. Por lo tanto, los registros son inciertos. No obstante, quizá hubo algún tipo de inmunidad porque, como se observa en los gráficos de los acumulados, hubo muchos contagios del COVID, pero no en su expresión grave.

Para futuras investigaciones en Quintana Roo será necesario establecer investigaciones de laboratorio para determinar si la población reporta en pruebas de sangre anticuerpos por SARS-CoV-2, y si los anticuerpos provienen de contagios, como ha sido reportado para el caso de África, o bien, por otros virus, así como fortalecer los mecanismos de vigilancia sanitaria.

Teniendo en cuenta los esfuerzos de la comunidad científica en el ámbito mundial y la disposición de una amplia bibliografía, es preciso recalcar que todavía estamos ante una situación de mucha incertidumbre. Por ello será preciso, a efectos de comprobar la sugerente hipótesis de la inmunidad cruzada, trabajar en estudios multidisciplinarios y en la formación de médicos, biólogos, microbiólogos y epidemiólogos a fin de fortalecer la hipótesis, o

bien, dirigir el rumbo de las investigaciones hacia otros horizontes para enfrentar y prevenir este tipo de sucesos.

Conflictos de intereses (obligatorio): Los autores no declaran ningun conflicto de interes.

References:

1. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020). *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nature Medicine 26, 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
2. Cai, J., Sun, W., Huang, J., Gamber, M., Wu, J., y He, G. (2020). *Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China*. Emerging Infectious Diseases, 26(6):1343-5. doi:10.3201/eid2606.200412.
3. Centers for Disease Control and Prevention (2019). *Novel coronavirus (2019-nCoV) frequently asked questions and answers*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>
4. Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). *Pathogenic human coronavirus infections causes and consequences of cytokine storm and immunopathology*. Semin. Immunopathol. 39:529-39.
5. Chen, S. C. & Hsieh, M. H. (2012). *Enfermedades Transmitidas por vector y cambio climatico*. Redalyc, Mèxico 2017. <https://www.redalyc.org/pdf/674/67453654012.pdf>
6. Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y. & Zhao, Z. J. (2020). *Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 525:(1):135-40, DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
7. Cheng, M. y Mutsaka, F., (2021). *El misterio africano, el COVID no causó estragos. Noviembre 19-2021*, Los Angeles Times. <https://www.latimes.com/espanol/internacional/articulo/2021-11-19/el-misterio-africano-el-covid-19-no-causo-estragos>
8. Collado, V. M., Porras, R., Cutuli, M. T., Gómez-Lucía, E. (2008). *El sistema inmune innato y sus mecanismos*. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias. 2(1):1-16
9. Díez, Francisco (2020). *Origen del SAR-CoV-2*. En Alcamí Pertejo J (coord.), Informes científicos Covid-19, Madrid: Instituto de Salud Carlos III.
10. Gobierno del Estado de Quintana Roo (2022). *Boletín epidemiológico Estatal 2022*, Servicios Estatales de Salud, Dirección de Servicios de Salud. <https://qroo.gob.mx/sites/default/files/unisitio2021/08/Boletin%20ePI%20covid19-Sem30%202021.pdf> [consulta: 7 de marzo, 2022].

11. Gobierno del Estado de Quintana Roo (2020). *Boletín epidemiológico estatal 2020*. Servicios Estatales de Salud, Dirección de Servicios de Salud.
12. Gobierno del Estado de Quintana Roo (2019). *Boletín Epidemiológico Estatal 2020*. Servicios Estatales de Salud, Dirección de Servicios de Salud.
13. Gómez Rivera, Ángel Salvador, Galicia Hernández, Yazmín, Aguirre-Crespo, Alejandra, Ruiz-Muñiz, Octavio, Sosa, Molina, Héctor y Suárez Fernández, Fernanda. *Perfil epidemiológico de la infección respiratoria por SARS-CoV-2*, Quintana Roo, México.
<https://salud.qroo.gob.mx/revista/index.php/component/content/article?id=133>
14. Hu, W., Clements, A., Williams, G., Tong, S., y Mengersen, K. (2012). Spatial Patterns and Socioecological Drivers of Dengue Fever Transmission. <https://www.redalyc.org/pdf/674/67453654012.pdf>
15. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology (5th edition)*, New York and London: Garland Science.
16. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S. (2020). *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. *J Pharmaceutical Analysis*, 10(2):102-8.
17. Marín-Sánchez, O., Vivas-Ruiz, D., Neira, M., Sandoval, G. A., Marín-Machuca, O. y Rodríguez-Landauro A. J., (2019). *Role of type I and type III interferons: A review of concepts*. *Ágora Revista Científica*, 06(2):e6.
18. Maroto-Vela, M. C. (2020). *SARS-CoV-2: Problemas e incertidumbres*, *Anales Ranm, Real Academia Nacional de Medicina de España*, número 137(02):98-103,
doi: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2020.137.02.rev01>
19. Marrero, R. *Escándalo sobre el origen del COVID-19 salpica a altas esferas (2022)*. Enero 21-2022. *Diario Las Américas*.
<https://www.diariolasamericas.com/eeuu/escandalo-origen-del-covid-19-salpica-altas-esferas-n4241184>
20. Ngere Isaac (2021). *High seroprevalence of SARS-CoV-2 but low infection ratio eight months after introduction in Nairobi, Kenya*, *International Journal of infectious diseases*, Vol. 112.
21. Nicolelis, Miguel A. L., Raimundo, Rafael L. G., Peixoto, Pedro S., y De Andreazzi, Cecília S. (2020). *How super-spreader cities, highways, hospital bed availability, and dengue fever influenced the COVID-19 epidemic in Brazil (2020)*, medRxiv
2020.09.19.20197749. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.19.20>.

22. Njenga, M. K., Dawa, J., Nanyingi, M., Gachohi, J., Ngere, I., Letko, M., Otieno, C. F., Gunn, B. M., y Osoro, E. (2020). *Why is there low morbidity and mortality of COVID-19 in Africa? The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Aug; 103(2):564–569. doi: 10.4269/ajtmh.20-0474.
23. O'Hara, A. M. & Shanahan, F. (2006). *The gut flora as a forgotten organ*. *EMBORep*;7(7):688-93.
24. Organización Panamericana de la Salud (2022). Dengue. <https://www.paho.org/es/temas/dengue> [consulta: 7 de marzo, 2022].
25. Organización Panamericana de la Salud (2021). www.paho.org
26. Pambuccian, S. E. (2020). The COVID-19 pandemic: *implications for the cytology laboratory*, *J American Society Cytopathology*, 9(3):202-11
27. Paredes, N. (2020). *Coronavirus, qué hay detrás de la aparente resistencia del continente africano a la pandemia*, *BBC News Mundo*, en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52575102>
28. Paredes, N. (2020). *Coronavirus en África: La sorprendente teoría que puede explicar el misterio de la baja tasa de mortalidad del Covid-19*, *BBC News Mundo*, en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52575102>
29. Prompetchara, E., Ketloy, Ch., y Palaga, T. (2020). *Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic*, *Asian Pac J Allergy Immunol.*, 38(1):1-9.
30. Richardson, P., Griffin, I., Tucker, C., Smith, D., Oechsle, O., Phelan, A., Rawling, M., Savory, E., y Stebbing, J. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease, *Lancet*, 395(10241): 1906.doi:10.1016/S0140-6736(20)31376-3
31. Secretaría de Salud de México (2020). Dirección General de Epidemiología. Comunicado técnico diario. <http://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19>. (consulta: 14 de abril, 2020)
32. Torres López J. (2020). *¿Cuál es el origen del SARS-CoV2? Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2020/ims201a.pdf>
33. Velandia, M. L. y Castellanos, J. E. (2011). *Virus del dengue, estructura y ciclo viral*, <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n1/v15n1a06.pdf>
34. Waggoner, J. J., et al. (2016). *Viremia and clinical presentation in nicaraguan patients infected with zika virus, chikungunya virus, and dengue virus*, *Clinical Infectious Diseases*, 63(12): pp. 1584-1590.
35. Whiteside, T. L. (2001a). *Isolation of human NK cells and generation of LAK activity*, *Curr. Protoc. Immunol, May, Chapter 7: Unit 7.7*.

36. Whiteside, T. L. (2001b) *Measurement of cytotoxic activity of NK/LAK cells. Curr. Protoc. Immunol, May, Chapter 7: Unit 7.18.*
37. Zumaya-Estrada, F. A., Martínez-Barnetche, J., Lavore, A., Rivera-Pomar, R., y Rodríguez, M. H. (2018). *Comparative genomics analysis of triatomines reveals common first line and inducible immunity-related genes and the absence of Imd canonical components among hemimetabolous arthropods, Parasites & Vectors, 11(1), 48.* <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2561-2>