

Artículo de revisión

El dengue y el sistema inmune innato humano: una díada aun enigmática que emerge en la actualidad.

Dengue and human inborn immune system: an enigmatic dyad that emerges nowadays yet.

Lourdes Serrano García ¹, Lidia Serrano García ², María Isabel Leal Rodríguez ³

1. Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.

2. Policlínico Pedro del Toro Saad. Holguín. Cuba.

3. Clínica Estomatológica. Mayarí. Holguín. Cuba.

Correspondencia. lourdessg@infomed.sld.

Recibido.2018-10-18 Aceptado. 2018-11-15

Resumen.

El dengue es una enfermedad viral aguda, causada por cualquiera de los cuatro serotipos del complejo dengue. Es transmitida al hombre a través de la picada de mosquitos hembra del género *Aedes*. El principal vector es el *Aedes aegypti*. Hoy sigue siendo la enfermedad transmitida por artrópodos de mayor mortalidad y morbilidad en el mundo. En la actualidad el dengue se ha propagado a nuevas áreas, incluyendo las rurales, y ha aumentado en las que ya estaban afectadas. La OMS estima que 2500 millones de personas tienen riesgo de contraer la enfermedad. En el presente no existen medidas para el control efectivo del dengue, lo cual se debe a la falta de una vacuna y por la ineficiencia de los programas aplicados para el control del

vector en los países afectados. reportes recientes refieren la existencia de un rol bastante importante de los componentes celulares y de los mediadores solubles de la inmunidad innata en la evolución desfavorable de la enfermedad. Pretendemos referir lo más novedoso relativo a la participación de los mecanismos efectores innatos en el agravamiento de la enfermedad por virus dengue (VD), y con ello motivar su estudio profundo en este escenario, ya que son los primeros que se ponen en contacto con el patógeno.

Palabras claves: dengue, respuesta inmune innata, citoquina, quimoquina, sistema de complemento, mediadores de citotoxicidad.

Summary.

Dengue is a viral acute disease, caused by anyone of the four serotypes of the dengue virus complex. Dengue virus is introduced into human skin after a bite by an infected vector. The principal vector is the female *Aedes aegypti* mosquito. Today it continues to be the bigger mortality and morbidity disease in the world among transmitted for arthropod. Until the present moment dengue has spread out to new areas, including them rural, and has increased in the ones that were affected in

past. The WHO considers that 2500 million of people have risk to contract them. Measures for the working control of dengue do not exist nowadays, which is due to the lack of a vaccine and for the inefficiency of the programs applied for the control of the vector at the affected countries. Recent reports state the existence of an enough important role of the cellular components and the soluble mediators of the innate immunity in the adverse evolution of the disease. We intend to refer

the most innovative relative to the participation of the innate effectors mechanisms in the aggravation of the disease caused by dengue virus (VD), and with it motivating its deep study at this scene, taking account they are the first line that gets in touch with the pathogen.

Key words: dengue, inborn immune response, cytokine, chemokine, complement system, mediators of cytotoxicity.

Introducción

El dengue es una enfermedad viral aguda, causada por cualquiera de los cuatro serotipos del complejo dengue. Es transmitida al hombre a través de la picada de mosquitos hembra del género *Aedes*. El principal vector es el *Aedes aegypti*, aunque *Aedes albopictus* posee importancia como vector en algunas áreas geográficas¹.

Esta dolencia es hoy la más importante enfermedad viral transmitida por artrópodos en términos de morbilidad y mortalidad humanas. Millones de personas son infectadas anualmente en un gran número de países de Asia, Centroamérica y Sudamérica. La zonas tropicales son un blanco continuo de epidemias y se ha visto un gran incremento de la incidencia de la enfermedad en estas, siendo reportados cada año más de 100 millones de casos de fiebre dengue (FD) y 250 000 de Fiebre Hemorrágica del Dengue (FHD)^{1,2}.

Las infecciones causadas por los serotipos conocidos (cuatro serotipos) del virus dengue (VD) pueden cursar de forma sintomática o asintomática. Producen en el hombre un espectro clínico que va desde formas subclínicas de la infección, pasando por manifestaciones leves de fiebre clásica (FD), hasta los cuadros más severos de Fiebre Hemorrágica del Dengue (FHD)/Síndrome del Choque por Dengue (SCD). La fiebre dengue se caracteriza por la presencia de un cuadro febril autolimitado, acompañado de rash y cefalea, en la generalidad de los casos. Por su parte la FHD está marcada por el aumento de permeabilidad vascular, alteraciones en el número y función de los leucocitos, hemoconcentración y trombocitopenia, pudiendo llegar a choque y muerte en algunos casos. A pesar de que se ha tratado de explicar la fisiopatología de la FHD, aún se desconoce por qué algunos individuos

en circunstancias similares de infección llegan a desarrollarla, mientras otros solo padecen las formas leves. De gran importancia en este contexto resulta la hipótesis integral presentada por Kourí y colaboradores, que plantea que la presencia o ausencia de factores individuales en el contexto de los factores epidemiológicos y virales hacen posible o no la evolución a un cuadro clínico de FHD/SCD².

Nuestro país presenta una situación epidemiológica única en dengue. La erradicación de las epidemias ocurridas, gracias a la voluntad política y la cooperación de todas las organizaciones de masa, militares y el pueblo en general, ha permitido la no endemización del dengue en Cuba, pese a estar rodeada de países en los que sí existe endemismo y co-circulan los cuatro serotipos. Las características del sistema de salud cubano han facilitado un manejo multidisciplinario y centralizado de cada epidemia de dengue. En la actualidad existen criterios estandarizados para la clasificación clínica, la hospitalización y el manejo de los casos y una valiosa información sobre los aspectos epidemiológicos, virológicos e inmunológicos relativos a cada epidemia ocurrida³.

Desde finales de la década de los 80, un papel relevante en la patogénesis de la FHD/SCD ha sido atribuido a la respuesta inmune celular de memoria y humoral. No obstante, reportes más recientes refieren la existencia de un rol bastante importante de los componentes de la inmunidad innata en la evolución desfavorable de la enfermedad. A pesar de las referencias que se tienen, constituye un enigma la función exacta y la relación existente entre la mayoría de estos durante la infección por dengue, sobre todo en los eventos tempranos. En la actualidad se cuenta con pocos estudios acerca del tema. Tanto las células de la inmunidad innata (células dendríticas, células NK, mastocitos, basófilos

y neutrofilos) como los mediadores solubles (proteínas del sistema de complemento, citocinas, quimoquinas y mediadores de citotoxicidad) se encuentran, sin lugar a dudas, profundamente involucrados en la patogenia de la infección por este virus y por tanto, en la transición desfavorable en los pacientes dengue^{3,4}.

Nuestra proyección se direcciona hacia la incertidumbre todavía vigente de si es el sistema inmune innato una puerta que se abre o se cierra a la severidad de esta dolencia. La respuesta a esta incógnita favorecería en gran manera al enfrentamiento exitoso de la emergencia del dengue.

Objetivo

Pretendemos referir lo más novedoso relativo a la participación de los mecanismos efectores innatos en el agravamiento de la enfermedad por VD, y con ello motivar su estudio profundo de en este escenario, ya que son los primeros que se ponen en contacto con el patógeno.

DESARROLLO

Consideración y enfoque

El hilo conductor en este trabajo será la consideración del dengue como una enfermedad inmunopatogénica, donde la respuesta inmune, y no el virus *per se*, es responsable del cuadro clínico. Para ello nos basamos en los hallazgos empíricos de numerosos científicos serios y expertos en el asunto a nivel mundial, cuyos métodos y procedimientos son de elevada calidad metodológica y alta reproducibilidad.

Recopilación de la información

Se llevó a cabo en la base de datos internacional ScieLo, en Infomed y PubMed fundamentalmente. Se revisaron alrededor de 300 artículos sobre el tema en idioma inglés, y en español, enmarcados fundamentalmente en la última década hasta nuestros días. Del total de los examinados se seleccionaron los que

vincularon de una manera significativa la díada: sistema inmune innato humano y virus dengue.

Situación mundial actual del dengue

En Asia desde el año 2000 el dengue se ha propagado a nuevas áreas y ha aumentado en las que ya estaban afectadas. Durante el año 2002 en América Latina se informó aproximadamente 1 millón de casos de FD, más de 17 000 de FHD, y 225 fallecidos. En 2003, ocho países del Asia Suroriental (Bangladesh, India, Indonesia, Maldivas, Myenmar, Sri Lanka, Tailandia y Timor Oriental) notificaron casos de dengue. La región mas afectada del continente asiático es el Pacífico Occidental, donde entre 2001 y 2008 se notificaron 1020333 caso en Camboya, Malasia, Filipinas y Vietnam; siendo Camboya y Filipinas donde se registró el número más elevado de casos y muertes⁴.

El dengue también se ha propagado a todas las áreas de Pacífico. Entre los años 2001y 2008 los seis países y áreas más afectadas de esta región fueron: Polinesia Francesa (35869 casos), Nueva caledonia (con 6836 casos), Islas Cook (3735 casos), Samoa Americana (1816 casos), Palaos (1108 casos) y los Estados Federales de Micronesia (664casos). Históricamente el dengue se ha presentado en regiones urbanas de elevada densidad poblacional, sin embargo, la aparición de brotes recientes se verifican en zonas rurales.

Hoy en la región de Las Américas y el Caribe la transmisión del dengue ocurre en casi todos los países, excepto en Uruguay y Chile continental. La mayor cantidad de casos ocurrió en 2010 cuando se notificó una cifra total de 1663276 casos. De 2001 a 2010, más de 30 países las Américas informaron un total de 8038934 casos de dengue. El número de pacientes con la forma grave en el mismo periodo fue de 215321 y el número total de muertes de 3397.

Los cuatro serotipos del dengue cocircularon en la región simultáneamente en Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana francesa, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela. El 64 % de los casos

fueron de los países del cono sur, principalmente Brasil (98,5 %) y Paraguay⁵.

La región andina contribuyó con un 19% de los casos de dengue en las Américas entre 2001 y 2010. En América Central, los países con mayor número de casos fueron Costa Rica, Honduras y México y los serotipos más frecuentes fueron VD1, 2 y 3.

En la subregión de Caribe Latino se reportó el 3,9% de los casos. Los países con las mayores cifras de dengue fueron: Cuba, Puerto Rico y República Dominicana. En este último se presentó el 77% de las muertes con predominio en la circulación de VD1 y 2⁶.

En América del Norte la mayor parte de los casos notificados en Canadá y los Estados Unidos son importados por personas que viajaron a áreas endémicas en Asia, el Caribe o América del Sur.

La OMS estima que 2500 millones de personas tienen riesgo de contraer la enfermedad. La infección por el VD es un problema global y se informan cada año entre 50 y 100 millones de casos FD y de 250 000 a 500 000 de FHD, de los cuales, el 95% son niños^{7,8}.

En la actualidad no existen medidas para el control efectivo del dengue, lo cual se debe a la falta de una vacuna y por la ineficiencia de los programas aplicados para el control del vector en los países afectados⁹.

Aunque la enfermedad se ha reconocido en más de 100 países, es endémica en las Américas, África, el Mediterráneo Oriental, el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental.

Hoy el dengue sigue siendo la enfermedad transmitida por artrópodos de mayor mortalidad y morbilidad en el mundo. Solo en 2013 la región notificó más de 2 millones de enfermos⁴.

Cronología de las epidemias de dengue en Cuba

Aunque la circulación del VD ha sido ampliamente documentada en la región de las Américas, en Cuba los reportes de síndromes clínicos por infección han sido esporádicos. La primera epidemia de dengue reportada en Cuba

fue en 1977-79, con 500 000 casos diagnosticados, todos clínicamente clasificados como FD. En esa ocasión el 44,6% de la población cubana fue infectada con VD 1¹⁰.

Una segunda epidemia tuvo lugar en 1981, donde circuló el serotipo 2 del virus. Un total de 344 203 personas resultaron infectadas, de las cuales 10 312 desarrollaron FHD/SCD. Se produjeron 158 muertes, de ellas 101 niños y 57 adultos¹¹.

Dieciséis años más tarde, en 1997, vuelven a reportarse casos de dengue en nuestro país, fundamentalmente en la provincia de Santiago de Cuba. Durante esta epidemia fueron infectadas 2 946 personas; de estas 205 fueron diagnosticadas con FHD/SCD y 12 fallecieron¹².

Las cepas aisladas mostraron gran homología con VD 2 Jamaica y se relacionaron por análisis de la secuencia nucleotídica, con cepas del genotipo asiático. Tres años más tarde, en el año 2000 se detectó un brote en Ciudad de la Habana, durante el cual fueron aislados virus de los serotipos 3 y 4. Nuevamente durante el período 2001-2002 Ciudad de la Habana estuvo afectada por un nuevo evento epidemiológico. En esta oportunidad el serotipo 3 fue responsable de la infección, y se confirmaron serológicamente 1 635 casos, de los

cuales 152 desarrollaron FHD/SCD¹³.

En el año 2006 se vieron afectadas varias provincias del país donde circularon los serotipos virales 3 y 4¹⁴. Aunque las manifestaciones durante la etapa aguda del dengue son bien conocidas, pocos estudios abarcan las consecuencias de la enfermedad a largo plazo en los individuos^{3,4}.

Posteriormente se produjo la epidemia de 2011-2013 que también afectó a varias provincias del país, causada por los serotipos VD-3 y 4, que provocaron en su mayoría casos leves de dengue, aunque también hubo casos graves. Las cifras durante este periodo no se han notificado oficialmente⁴.

La información obtenida de la situación epidemiológica dada en nuestro país, que ha sido extensivamente estudiada, es completamente diferente a la encontrada en el sudeste asiático, constituye una herramienta esencial para llegar a definir con mayor autenticidad, factores genéticos involucrados en el desarrollo de la Fiebre Hemorrágica del Dengue así como estudiar la evolución de los individuos en etapas posteriores a la enfermedad aguda^{2,3}.

Respuesta inmune innata a la infección.

La patogénesis de la infección por dengue es un fenómeno multifacético debido a las interacciones dadas entre el virus, el vector y el hospedero¹⁵.

La respuesta inmunológica innata es muy importante sobre todo en los momentos tempranos de la infección. La acción de los mecanismos efectores innatos, tanto las células como los mediadores solubles, modulan los eventos tempranos de la infección a favor o en contra del virus e influyen en la evolución de la enfermedad, al operar a través de una compleja red de interacciones. La respuesta innata también modula la subsiguiente respuesta adaptativa y media en el balance crítico entre el control inflamatorio de la infección y la regulación de esta, que determinará la evolución clínica de la enfermedad³.

Entre los componentes principales de la inmunidad innata se encuentran las células asesinas naturales NK (NK, del inglés Natural Killers), las cuales son altamente productoras de IFN γ . Una actividad temprana de las células NK pudiera ser importante en la eliminación de la infección primaria por VD. Estas son reclutadas rápidamente por factores quimioatrayentes producidos por las células infectadas y macrófagos activos residentes en el sitio de infección. Los macrófagos, por ejemplo, constituyen una fuente principal de los IFN γ , los cuales, una vez en el sitio de la inflamación inducen la proliferación de las células NK, la citólisis de células infectadas por

virus mediada por dichas células asesinas y la secreción de quimoquinas. En el sitio de la infección, además, predominan las células dendríticas, que estimulan también la activación de las células NK. El aumento del porcentaje de las células NK activadas ha sido asociado al desarrollo de la FD, mientras que un grado más bajo, con las formas más severas de la enfermedad¹⁶.

Dentro de los mediadores solubles de la respuesta innata se encuentran las proteínas del sistema de complemento, las citoquinas, las quimoquinas y los mediadores de citotoxicidad (perforinas y granzimas).

La respuesta inmune innata, al parecer, tiene un importante papel protector durante la infección con el VD, aunque también puede funcionar como un elemento definitorio de la severidad³.

Células hospederas en la infección por el virus dengue (VD).

- Monocito: la célula donde ocurre por excelencia la replicación viral¹⁷.
- Células dendríticas (CD): denominadas células de Langerhans (epidermis), CD intersticiales (dermales) y CD plasmocitoides, constituyen los blancos en el inicio de la infección por VD¹⁸.
- Células cebadas humanas: pueden ser infectadas por el VD estimulando la producción de quimoquinas y citoquinas.
- En otras investigaciones se sugiere al linfocito B como blanco importante¹⁹.
- Hepatocitos: hospederos potenciales al igual que las neuronas.

No obstante a ello, a la luz de los conocimientos actuales, continua siendo un reto establecer de forma precisa qué células son las que se infectan después que el mosquito inocula el virus, cómo se disemina el mismo, qué células y órganos contribuyen a la viremia y si el endotelio vascular se infecta "in vivo"².

Sistema de complemento

Es un pilar siempre activo de la inmunidad innata, reconocido como un importante modulador de la inmunidad adaptativa. Comprende un poco más de 20 tipos de proteínas séricas, que intervienen en la opsonización de patógenos. Sus mecanismos efectores consiguen romper la membranas de estos últimos formando poros y causando su destrucción. Se conocen tres vías de activación: la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa⁴.

Un consumo excesivo de las proteínas del complemento se ha asociado a las formas graves de la enfermedad del dengue²⁰, el sistema de complemento pudiera contribuir a la infección por VD en células mieloides (dendríticas) al facilitar la entrada viral a través de la proteína CR3²¹. La proteína no estructural del VD, NS1 es capaz de activar el complemento, mientras que los Acs anti-VD lo logran también mediante la vía clásica, lo cual se considera un hallazgo central en el contexto de la patogénesis de la FHD y el SCD²².

Se han notificado elevados niveles de factores regulatorios de la vía alternativa (D y H), así como la proteína MBL en pacientes con FHD²³. Estudios "in vitro" del fenómeno ADA (amplificación dependiente de anticuerpo) han demostrado que algunas proteínas del complemento reducen la infección del VD, limitando así este fenómeno de amplificación viral involucrado en la severidad de la enfermedad. Se ha comprobado "in vivo" la evasión inmune del virus mediante la unión de NS1 a los factores C4, C1s o C4BP²⁴.

De acuerdo a los resultados obtenidos en estudios en relación a la participación del sistema de complemento en la evolución desfavorable del dengue, la consideración es que funciona más en la protección que en la agresividad⁴.

Citoquinas de interés en la inmunopatogenia del dengue.

Citoquinas, es un término que describe a un numeroso grupo de proteínas de bajo peso molecular (por lo general menor de 30kDa), organizadas en familias estructuralmente diversas. Las mismas, son producidas fundamentalmente por los leucocitos durante la fase efectora de la inmunidad innata y en menor grado de la específica. Su funcionamiento se inicia tras la unión a receptores celulares, siendo capaces de actuar sobre diferentes tipos celulares (pleiotropismo) y, de esta manera, "controlan" el sistema inmune. Son responsables de la activación, proliferación, diferenciación y maduración de células, comunicación entre células del sistema inmunitario y en algunos casos, ejercen funciones efectoras directas como la apoptosis. En su mayoría, las respuestas celulares frente a estas moléculas son lentas, ocurriendo en periodo de horas y requiere síntesis de novo de ARN mensajero (ARNm) y proteínas².

Algunas citoquinas inducen la síntesis de otras, lo que conlleva a la producción de cascadas en la que la segunda o tercera citoquina puede mediar el pretendido efecto de la primera. Algunas pueden influir sobre el efecto de otras a través de una función antagonista o sinérgica.

Pueden clasificarse funcionalmente como:

- Proinflamatorias: que estimulan las reacciones inflamatorias y caracterizan o favorecen un patrón de respuesta Th1: IL-1 / , IL-12, TNF , IFN , IFN ²⁵.
- Anti-inflamatorias o reguladoras de la inmunidad: TGF , IL-10²⁶.
- Las predominantes en un patrón Th2: IL-4, IL-13, IL-5.
- Quimioquinas: que atraen quimiotácticamente a leucocitos a las zonas de inflamación y comprenden mas de 50 proteínas conocidas.

- Estimuladoras de la proliferación y diferenciación de leucocitos maduros, siendo activadores potentes del crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas como SCF, IL-3, IL-7, G-CSF, GM-CSF, M-CSF³.

Citoquinas pro-inflamatorias

La respuesta de los interferones (IFN /) es esencial en la infección primaria por el Vd en diferentes tipos celulares, si esta presente antes de la exposición al virus, al bloquear la traducción del ARN viral. El VD parece haber desarrollado mecanismos evolutivos para escapar a estos efectos. Una vez ocurrida la replicación viral los interferones tienen poca acción sobre los virus. Las proteínas no estructurales NS2A, NS2B, NS4A y NS4B pudieran ser responsables de esto al bloquear las vías de transducción de señales que se activan a través de los receptores de los IFN / . IFN : interferón gamma, también llamado IFN tipo II o inmunorregulador. Es secretado por las células TCD8, TCD4, Th1 y NK activadas en respuesta a antígenos o frente a la presencia de IL-2. Es un potente activador de macrófagos, que aumenta su actividad microbicida considerablemente, y les induce a liberar IL-1, IL-6, IL-8 y TNF (Factor de Necrosis Tumoral). También activa neutrófilos, células NK y células endoteliales vasculares. Estas últimas en su presencia se diferencian a vénulas endoteliales altas y se vuelven más adhesivas para neutrófilos y linfocitos²⁷.

TNF : factor de necrosis tumoral- . Es una citoquina pro-inflamatoria multifuncional producida por monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos Th1 y otras. En cantidades excesivas activa las vías de la coagulación y causa inflamación, siendo la causa principal de complicaciones sistémicas que conducen al choque ^{3, 28}. Es la citoquina reguladora por excelencia de la inmunidad innata, y media la inflamación aguda.

Citoquinas inmunorregulatorias.

TGF : El TGF tiene efectos anti-proliferativos en una amplia variedad de células que incluyen macrófagos, células endoteliales y linfocitos T y B. También suprime la función de la mayor parte de las linfoquinas y monoquinas y reduce la expresión celular de las proteínas MHC II y de los receptores de IL-1. Tiene, por tanto, un papel dual en la inmunidad que contribuye a la regulación de la tolerancia periférica ²⁹. Niveles elevados de esta citoquina se reportan en los casos severos de la enfermedad.

IL-10: Es eminentemente anti-inflamatoria. Inhibe la actividad de la mayoría de las células efectoras del sistema inmune (Th1, las NK, macrófagos, células dendríticas), necesarias para la eliminación óptima de patógenos, pero también responsables de daño tisular inmunopatológico. Posee por ende, un rol de equilibrio entre el control de las infecciones y el control del sistema inmune. Estudios en una amplia variedad de patógenos muestran que la resolución de una infección requiere de una respuesta coordinada, en la cual los mecanismos inflamatorios iniciales eliminan al patógeno, y luego ocurra un inmediato control por la IL-10, que evite los daños inmunopatológicos. Entonces, el momento en que se liberan las citoquinas pro y anti-inflamatorias, y la duración de esta liberación, son puntos críticos en el control justo de la infección sin daños colaterales³⁰.

Quimoquinas involucradas en la inmunobiología del dengue

Las quimoquinas forman una familia de pequeñas proteínas con actividad quimioatrayente. Están clasificadas en 4 grupos dependiendo de la presencia de determinados aminoácidos las dos primeras cisternas conservadas de su extremo N-terminal. Se unen a los receptores para quimoquinas C-C, que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Su unión induce una cascada de eventos intracelulares, que rápidamente llevan a un amplio rango de funciones celulares incluyendo quimiotaxis,

desgranulación, fagocitosis y síntesis de mediadores pro-inflamatorios. A través de dichos roles, participan en una gran cantidad de eventos en el organismo tales como: el desarrollo de órganos linfocitarios, metástasis, cicatrización, angiogénesis y en otros directamente relacionados con la respuesta inmune, como la diferenciación de las células T, reclutamiento de células, tráfico linfocitario e inflamación^{2,3}.

IL-8: es una pequeña molécula con funciones quimiotácticas producida por monocitos, células epiteliales, hepatocitos, células endoteliales y mastocitos tras la infección por VD. Niveles elevados de esta se asocian a la enfermedad grave. En células endoteliales puede actuar de forma autocrina e inducir la reorganización del citoesqueleto, la apertura de las uniones interendoteliales y el incremento de la permeabilidad vascular, así como la expresión de moléculas de adhesión, por su posible correlación directa con la extravasación de plasma³.

IL-6: es producida principalmente por monocitos, aunque también por otras células del linaje mononuclear de sangre periférica. Niveles elevados de esta se asocian a la enfermedad grave y esta muy comprometida con el incremento de la permeabilidad vascular.

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1. Es producida por monocitos, macrófagos y células endoteliales en respuesta a la infección por dengue. Actúa de forma autocrina induciendo apertura de las uniones inter-endoteliales⁴.

MIP-1 : puede ser producida por líneas celulares de basófilos y eosinófilos, sobre los cuales puede actuar de forma autocrina y por monocitos infectados por VD, atrayendo hacia los tejidos inflamados a monocitos, células dendríticas y células NK, las cuales son dianas de la infección. Se ha asociado a la FD y a la FHD observada en los pacientes.

RANTES: es una quimoquina inductora de activación de leucocitos y células NK,

quimiotaxis, adhesión y migración transendotelial. Su secreción temprana forma un gradiente local y recluta varios subgrupos de leucocitos circulantes al sitio de infección. Además, actúa sobre las células del endotelio, facilitando la expresión de moléculas de adhesión y por ende, la diapédesis. RANTES se une a varios receptores, entre ellos: CCR1, CCR3 y CCR5. Se ha demostrado que atrae a linfocitos T y monocitos vía CCR1, y a eosinófilos y basófilos vía CCR3. También actúa sobre los linfocitos T vía CCR5, mediante el cual recluta preferencialmente linfocitos con fenotipo de memoria, resultando entonces de importancia en las respuestas inmunes secundarias³¹. Contribuye a la ocurrencia de pérdidas vasculares y coagulopatías en los pacientes con FHD.

Mediadores de citotoxicidad

Las perforinas y las granzimas son moléculas mediadoras de citotoxicidad producidas por células con capacidad citotóxicas, tanto de la inmunidad innata (células NK), como de la adaptativa (linfocitos TCD8+ mayormente). Las células NK poseen gránulos preformados durante su desarrollo, y su respuesta efectora de liberación de los mismos es rápida frente al balance entre señales activadoras o inhibitorias. Los linfocitos requieren de activación que induzca la síntesis de los gránulos, por lo que su respuesta citolítica es más lenta³.

La perforina es crítica para la citotoxicidad, al ser liberada de los gránulos líticos se polimeriza en un proceso dependiente de calcio³¹ y es capaz de formar poros en las membranas lipídicas, permitiendo que las granzimas entren a la célula diana por difusión pasiva.

En 1993, se reportó que la granzima B es el miembro más estudiado de las familias de las granzimas. Puede encontrarse formando un complejo de aproximadamente 300kDa con el proteoglicano serglicina, dificultando su entrada al citosol a través del poro². Se ha visto, sin embargo, que la granzima B puede penetrar a

las células por un mecanismo perforina independiente y solo ejercer sus efectos cuando la perforina es añadida al medio³².

Estudios recientes relacionan estos mediadores con la diseminación viral "in vivo".

Conclusiones

La función de los componentes inmunológicos innatos sobre todo en los eventos tempranos de la infección por virus dengue es aún muy poco estudiada. Si tenemos en cuenta que estos constituyen los elementos primeros en el encuentro con el patógeno, nos daremos cuenta que nos urge entender lo más completamente posible esta interacción. Por supuesto, de lo anterior deriva el enfrentamiento exitoso de la problemática de la emergencia del dengue.

Referencias bibliográficas

1. Guzmán MG. Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. En: Sánchez T, editor. Dengue. 1ªed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 3-12. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/indice_p.htm
 2. Pérez AB. Citoquinas reguladoras de la inflamación y mediadores de citotoxicidad en la infección por dengue [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=440>
 3. Sierra BC. Raza: factor de riesgo para el desarrollo de la fiebre hemorrágica por dengue: implicación de la respuesta inmune celular [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=416>
 4. Sierra BC, García G, Pérez AB. Sistema inmunológico innato en la infección por dengue. En: Sánchez T, editor. Dengue. 1ªed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 317-32. Disponible en:
- http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/indice_p.htm
 5. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenooghe A, Dayan GH et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg. 2010[citado 20 mar 2016]; 82, 128-35. http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2010.09-0346#html_fulltext
 6. PAHO. Dengue: Number of cases. 2011 [citado 15 ago 2016]; Disponible en <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>
 7. Kourí G. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. Rev Cubana Sal Púb. 2011 [citado 2 jul 2014]; 37(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-4662011000500010&lng=es
 8. Chan M. Palabras de presentación para conmemorar el Día Mundial de la Salud: enfermedades transmitidas por vectores. Suiza: OMS. 2014[citado 11 sep 2017]; Disponible en: <http://www.who.int/dg/speeches/2014/world-health-day/es/>
 9. Amín N. Identificación de epítomos de proteínas del virus dengue utilizando una biblioteca de péptidos presentados en fagos filamentosos. [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=83>
 10. Vázquez S. Estudios sobre el diagnóstico, la respuesta inmune humoral en humanos y la evaluación de la proteína prM como inmunógeno del virus dengue [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=564>
 11. Kourí GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic. Bull World Health Organ. 1981[citado 15 abr 2016]; 67(4):375-80. Disponible

en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491263/pdf/bullwho00062-0034.pdf>

12. Kourí G, Guzmán MG, Valdés L, Carbonel I, del Rosario D, Vázquez S et al. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerg Infect Dis.* 1998 [citado 12 jul 2016]; 4(1):89-92. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/4/1/pdfs/98-0111.pdf>

13. Peláez O, Guzmán MG, Kourí G, Pérez R, San Martín JL, Vázquez S et al. Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis.* 2004 [citado 5 ene 2015]; 10(4):719-22. <https://wwwnc.cdc.gov/eid/content/10/4/pdfs/v10-n4.pdf>

14. Limonta DJ. Marcadores de apoptosis en plasma y tejidos: probables implicaciones en la fisiopatología del dengue [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=98>

15. Corrales-Aguilar E, Hun-Opfer L. Nuevas perspectivas sobre la patogénesis del dengue. *Acta Méd Costarric.* 2012 [citado 24 Nov 2015]; 54(2):75-85. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000200003&lng=es

16. Laoprasopwattana K, Libraty DH, Endy TP, Nisalak A, Chunsuttiwat S, Ennis FA et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by plasma obtained before secondary dengue virus infections: potential involvement in early control of viral replication. *J Infect Dis.* 2007 [citado 10 jul 2016]; 195(8). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-17357046>

17. Martínez E. Del dengue hemorrágico al dengue grave. En: Sánchez T, editor. *Dengue*. 1ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 [citado 10 jul 2017]; p. 253-59. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/indice_p.htm

18. García G. Polimorfismo del receptor FcγRIIIa: influencias en la patogénesis y en la evolución de la infección por virus dengue [tesis doctoral]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=407>

19. Guzmán MG, García G, Kourí G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue, un problema de salud mundial. *Rev Cubana Med Trop.* 2008 [citado 6 mar 2013]; 60(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100001&lng=es20.

20. Bokisch V A, Top F H, Russell P K, Dixon F J, Müller-Eberhard HJ. The Potential Pathogenic Role of Complement in Dengue Hemorrhagic Shock Syndrome. *N Engl J Med.* 1973 [citado 12 feb 2016]; 289 (19). Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197311082891902>

21. Cardoso M J, Porterfield J S, Gordon S. Complement receptor mediates enhanced flavivirus replication in macrophages. *J Exp Med.* 1983 [citado 31 ago 2016]; 158 (1). Disponible en: <http://jem.rupress.org/content/158/1/258>

22. Avirutnan P, Noisakran S, Komoltri C, Thiemmecca S, Auethavornanan K, Jairungsri A et al. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis.* 2006 [citado 31 ago mar 2016]; 193(8). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16544248>

23. Nascimento JM, Silva AM, Cordeiro MT, Brito CA, Gil LHV, Braga-Neto U et al. Alternative Complement Pathway Deregulation Is Correlated with Dengue Severity. *PLoS ONE.* 2009 [citado 10 mar 2015]; 4(8). Disponible

- en:<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006782>
24. Avirutnan P, Hauhart RE, Somnuk P, Blom AM, Diamond MS, Atkinson JP. Binding of Flavivirus Non-structural Protein NS1 to C4b Binding Protein Modulates Complement Activation. *Journal of Immunology*. 2011[citado 30 mar 2017]; 187(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119735/>
25. Dinarello, CA. 2000: Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 [citado 13 jun 2017];118(2). Disponible en: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)51814-X/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)51814-X/pdf)
26. Opal S y DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000[citado 3 abr 2017];117(4). Disponible en: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)32820-8/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)32820-8/pdf)
27. Guirakhoo F, Bolin RA, Roehrig JT. The Murray Valley encephalitis virus prM protein confers acid resistance to virus particles and alters the expression of epitopes within the R2 domain of E glycoprotein. *Virology*. 1992[citado 3 abr 2017]; 191(2). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-1280384>
29. Boonnak K, Slike BM, Burgess TH, Mason RM, Wu SJ, Sun P et al. Role of dendritic cells in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. *J Virol*. 2008[citado 12 ago 2017]; 82(8). Disponible en: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-18272578#fulltext_urls_md1-18272578
28. Muñoz-Jordan JL, Laurent-Rolle M, Ashour J, Martínez-Sobrido L, Ashok M, Lipkin WI et al. Inhibition of alpha/beta interferon signaling by the NS4B protein of flaviviruses. *J Virol*. 2005[citado 20 abr 2017]; 79(13). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC143737/?tool=pubmed>
30. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. *J Infect Dis*. 2004[citado 20 may 2016]; 189(8). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15073678>
31. Rosen L, Drouet MT, Deubel V. Detection of dengue virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction in the liver and lymphoid organs but not in the brain in fatal human infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1999[citado 20 may 2016]; 61(5). Disponible en: <http://www.ajtmh.org/deliver/fulltext/14761645/61/5/10586901.pdf>
32. Hung SL, Lee PL, Chen HW, Chen LK, Kao CL, King CC. Analysis of the steps involved in Dengue virus entry into host cells. *Virology*. 1999[citado 10 jul 2016]; 257(1). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-10208929>