

Hipótesis que contribuyen a explicar el fenómeno inmunopatogénico del dengue

Hypotheses that help explain the immunopathogenic phenomenon of dengue

Lic. Lourdes Serrano García ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1830-2678>

Dra. Lidia Serrano García ² <https://orcid.org/0000-0003-1507-0119>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín. Holguín, Cuba.

Actualmente el dengue es considerado la enfermedad viral transmitida a humanos por artrópodos (mosquitos del género *Aedes aegypti*), de mayor importancia mundial en términos de morbilidad y mortalidad. Esta dolencia se informa en 128 países del Sudeste Asiático, Pacífico Occidental, África, Mediterráneo Oriental y las Américas. En la región de las Américas, entre los años 2001 al 2007 se informó el dengue en más de 30 países, sobre todo en Brasil con más del 70% de los casos.⁽¹⁾

La consideración de esta dolencia como una enfermedad inmunopatogénica, donde la respuesta inmune, y no el virus *per se*, es responsable del cuadro clínico, emerge como aspecto novedoso en nuestros días. En nuestro actual escenario dicho enfoque ofrece valiosa información para su exitoso enfrentamiento.

El papel relevante de la respuesta inmune en la fisiopatología de las formas severas de la enfermedad: fiebre Hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD) data desde finales de la década de los 80, pero a pesar de haberse tratado de explicar con exactitud, aún permanece sin una explicación clara.⁽²⁾

En relación con la patogenia de la enfermedad asociada al virus del dengue se han planteado algunas hipótesis para explicar el cuadro grave.⁽³⁾

La hipótesis sobre el fenómeno de amplificación dependiente de anticuerpo (ADA), propuesta por Halstead en 1970, expresa la respuesta inmune humoral a una infección primaria por un determinado serotipo que origina anticuerpos neutralizantes, capaces de proteger al individuo contra el virus homólogo y, en menor medida, contra serotipos heterólogos. Durante una infección secundaria se formarían entonces inmunocomplejos (IC) cuyos anticuerpos serían menos eficientes en la neutralización de la partícula viral. Estos IC, formados por anticuerpos de las subclases IgG1 e IgG3, serían internalizados por las células del sistema fagocítico mononuclear (monocitos y macrófagos), al interactuar con los receptores Fcγ tipo I (CD64) y II (CD32) en ellas presentes. Se favorecería, de esta manera, la diseminación viral, ya que estos IC entran a las células hospederas más rápido que los viriones no acomplexados.

En estas condiciones, como resultado de la lisis de las células mononucleares de la sangre periférica infectadas, pueden ser liberados al medio extracelular metabolitos intracelulares, como IL-8 e IFN γ , los cuales están implicados en la coagulopatía intravascular, la efusión pleural y el aumento de la permeabilidad vascular con pérdida de plasma y, como consecuencia, en el desencadenamiento de la forma grave de la enfermedad.⁽⁴⁾

La hipótesis sobre la virulencia de las cepas, planteada en 1977, expone que la virulencia de las distintas cepas de los cuatro serotipos del virus puede aumentar, cuando dichos agentes pasan repetidamente por el hospedero humano. De esta forma, las cepas más virulentas son las responsables de los síntomas graves que se observan en la FHD/SCD. La virulencia de ciertas variantes del virus puede estar ligada a un determinismo genético. Una mutación de una región precisa del gen de la proteína E de la envoltura viral asegura la atenuación o la reversión a la virulencia de una especie dada. Se asocia de esta forma la aparición de cuadros severos con determinadas cepas virales o mutantes de estas.⁽¹⁾

La hipótesis sobre la reactividad cruzada de células T planteada en 1999, expone que el resultado de este reconocimiento heterólogo de los linfocitos T de los cuatro serotipos virales puede traer consecuencias patofisiológicas severas en los pacientes, debido a la liberación de citoquinas con propiedades vasoactivas y procoagulantes (interleuquinas, TNF, activantes de

plaquetas y uroquinasas), la activación del complemento y la liberación de IFN γ que provoca una pérdida de la homeostasia y por tanto conlleva al choque.⁽³⁾

Otra hipótesis relaciona el fenómeno de reactividad cruzada entre proteínas del virus y aquellas pertenecientes a la cascada de la coagulación. Plantea la existencia de una homología estructural entre una secuencia conservada de la proteína E (de la envoltura) de los flavivirus y ciertas secuencias de factores de la cascada de la coagulación, específicamente el plasminógeno y su activador, que pudieran estar vinculados con la aparición del cuadro hemorrágico. La actividad de la plasmina, forma activa del plasminógeno, está modulada fisiológicamente por un antagonista, α -antiplasmina, que se une a la serina del sitio activo en el complejo plasminógeno/plasmina.

La otra hipótesis se refiere a un cambio fenotípico rápido, la selección de mutantes de escape a la neutralización. En algunas ocasiones, las partículas virales escapan de la neutralización efectuada por los anticuerpos, pues en el proceso de síntesis de sus proteínas estructurales no son expresados aquellos determinantes comunes al serotipo causal de la primoinfección. Cuando estas son transmitidas, de forma mayoritaria se multiplican en otros individuos con igual historia primaria y son capaces de desarrollar el cuadro más severo de la enfermedad. Los anticuerpos predominantes en dichos individuos son, por tanto, contribuyentes con el fenómeno ADA, porque, al no poder neutralizar la infección por medio de su porción Fc, se unen a diferentes tipos celulares donde encuentran los receptores correspondientes.⁽⁴⁾

La hipótesis integral planteada por Kourí es la más completa, pues señala al dengue como un fenómeno inmunopatológico multifactorial, donde deben ser integrados diversos factores para su comprensión: factores de riesgos individuales (presencia de anticuerpos anti-dengue, edad, sexo, raza, portador de enfermedades crónicas), epidemiológicos (vector e intervalo entre infecciones) y factores relacionados con el virus (serotipo y virulencia de la cepa), los que, como consecuencia de su interacción, conllevan al desarrollo de la forma grave de esta enfermedad.^(3,4)

Referencias Bibliográficas

1. Martínez J, Hernández JC, Urcuqui Inchima S. Papel de las células dendríticas en la infección por el virus dengue: blancos de replicación y respuesta inmune. Rev Chilena Infectol. 2017[citado 15/05/ 2019];34(3):249-256.Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
2. Hsieh MF, Lai SL, Chen JP, Sung JM, Lin YL, Wu Hsieh BA, *et al.* Primary Infection by Dengue Virus Protein 10 Are Required for Resistance to Both CXCR3 and CXCL10/IFN-Inducible. J Immunol. 2006[citado 15/05 2019]; 177(3):1855-1863.Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/177/3/1855>
3. Sierra Vásquez B, García Menéndez G, Pérez Díaz AB. Sistema inmunológico innato en la infección por dengue. En: Guzmán M. Dengue. La Habana: Ciencias Médicas; 2016[citado 15 /05/2019] p. 317-32. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap23.pdf
4. Pérez AB.Citoquinas reguladoras de la inflamación y mediadores de citotoxicidad en la infección por dengue [tesis]. [La Habana]: Ciencias Médicas; 2010. 130p. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=440>

Conflicto de intereses

La autora no refiere conflicto de intereses.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: lourdessg@infomed.sld.cu

Recibido: 20/09/2019.

Aprobado: 30/09/2019.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)