



Comportamiento de los componentes del sistema inmune durante la enfermedad del dengue

Behavior of immune system components during dengue disease

Lourdes Serrano García¹ 

Leonardo Camejo Roviralta² 

Walquiris Concepción Parra² 

Ronaldo César Martínez Pupo³ 

¹ Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello". Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

² Universidad San Gregorio de Portoviejo. Ecuador.

³ Policlínico Universitario Máximo Gómez Báez. Holguín, Cuba.

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

Recibido: 25/01/2022.

Aprobado: 09/06/2022.

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda causada por el virus que recibe el mismo nombre, del cual se han identificado cuatro serotipos, transmitidos principalmente por la picadura de mosquitos hembra *Aedes aegypti*. Es la arbovirosis de mayor mortalidad mundial. La no disponibilidad de una vacuna tiene su mayor limitante en lograr la protección heteróloga duradera que debe obtenerse en una formulación tetravalente. Se conoce que los componentes del sistema inmune se encuentran, profundamente involucrados en la patogenia de la infección por este virus y por tanto, en la transición desfavorable en los pacientes dengue. Es intención de la autora profundizar en la comprensión del comportamiento de los componentes del sistema inmune durante la enfermedad, así como su rol en los mecanismos inmunopatogénicos durante la misma. Un mejor entendimiento de estos eventos permitirá desarrollar

ABSTRACT

Dengue is an acute infectious disease caused by the virus of the same name, of which four serotypes have been identified, transmitted mainly by the bite of female *Aedes aegypti* mosquitoes. It is the arbovirosis with the highest mortality rate in the world. The unavailability of a vaccine has its major limitation in achieving the long-lasting heterologous protection that must be attained in a tetravalent formulation. It is known that the components of the immune system are deeply involved in the pathogenesis of infection by this virus and, therefore, in the unfavorable transition in dengue patients. The author intends to deepen on the understanding of the behavior of the components of the immune system during the disease, as well as their role in the immunopathogenic mechanisms during the disease. A better understanding of these events will allow the development of effective therapeutic measures to intervene in the course of the infection and avoid severe forms of this disease.

medidas terapéuticas efectivas para intervenir en el curso de la infección y evitar las formas graves de esta enfermedad. **Keywords:** dengue, immune system, inborn response, adaptative response, dengue immunopathogenesis

Palabras clave: dengue, sistema inmune, respuesta innata, respuesta inmune adaptativa, inmunopatogénesis del dengue

Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda causada por el virus que recibe el mismo nombre (*DENV*, del inglés *Dengue virus*),^(1,2) del cual se han identificado hasta la fecha cuatro serotipos: *DENV-1*, *DENV-2*, *DENV-3* y *DENV-4*.⁽³⁾ Recientemente se propuso la existencia del *DENV-5*;⁽⁴⁾ sin embargo, todavía se considera un hallazgo controversial. Este virus es transmitido por mosquitos del género *Aedes*, principalmente *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*.⁽⁵⁾

La localización geográfica del *DENV* depende directamente de la ecología y la distribución de sus vectores, siendo las zonas tropicales y subtropicales las más afectadas por esta enfermedad.⁽⁶⁾

Según la OMS, el número de casos por esta dolencia ha aumentado hasta 30 veces en los últimos 50 años en el mundo, produciendo aproximadamente 96 millones de infecciones anuales.^(7,8,9,10)

Dentro de las zonas de más alta incidencia del dengue se encuentran las regiones del sudeste de Asia, el Pacífico occidental, el Cono Sur de América, la Región Andina y Centroamérica.⁽⁵⁾ Actualmente, el continente americano contribuye con el 14% de los casos mundiales reportados, que corresponde entre nueve a dieciocho millones de las infecciones anuales. Los únicos países que presentan los cuatro serotipos del virus dengue en Suramérica son Perú, Venezuela y Colombia, siendo este último el que ha reportado más muertes por esta causa.⁽⁵⁾

Es por esta situación que se hace necesario disponer de una vacuna preventiva para esta enfermedad. No obstante, la búsqueda de tan necesaria inmunización ha transcurrido con dificultades, entre otras razones porque no existe un modelo animal ideal para evaluar los candidatos vacunales, además de que debe obtenerse una formulación tetravalente que logre protección duradera contra los antígenos de los cuatro serotipos.^(9,10,11,12) La mayor limitante

es el lograr la protección heteróloga, dado a que el Sistema Inmune juega un papel primordial en el desarrollo de las formas graves de la enfermedad.⁽¹³⁾

En nuestro país existen condiciones idóneas para la erradicación de la enfermedad, gracias a la voluntad política y la cooperación de todas las organizaciones de masas, militares y el pueblo en general. Las características del sistema de salud cubano han facilitado un manejo multidisciplinario y centralizado de cada epidemia de dengue.

A pesar de las referencias que se tienen, en relación con las formas graves del dengue: fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), constituye un enigma la función exacta y la relación existente entre la mayoría de los componentes de la inmunidad durante la infección. En la actualidad se cuenta con pocos estudios acerca del tema.

Tanto los componentes de la inmunidad innata, como los de la respuesta adaptativa 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 con dengue.⁽¹¹⁾

Objetivo

Profundizar en la comprensión del comportamiento de los componentes del sistema inmune durante la enfermedad del dengue, así como su rol en los mecanismos inmunopatogénicos durante la misma.

Método

La investigación se llevó a cabo en los motores de búsqueda de acceso abierto Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Infomed (<http://www.sld.cu>) donde se usaron los descriptores DeSC: dengue, dengue AND Immune system, dengue AND immune response (<http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>). Se revisaron alrededor de 170 artículos sobre el tema en idioma inglés y en español, enmarcados en la última década hasta nuestros días. Del total de los examinados fueron incluidos mayoritariamente aquellos de menos de cinco años de publicados.

Desarrollo

Breve cronología de las epidemias de dengue en Cuba

Las primeras referencias del dengue en Cuba datan de 1782 en Remedios. Posteriormente se reportaron brotes en 1827, 1848, 1849 y 1897.⁽¹⁾ En 1950 comienza la actual pandemia de dengue en el mundo,⁽³⁾ la cual también ha afectado a nuestro país. La epidemia de dengue de 1977 se caracterizó fundamentalmente por fiebre, con más de 500 000 casos reportados. En 1981 ocurrió la primera epidemia de fiebre hemorrágica de dengue, con más de 10 000 casos reportados de los 400 000 en general; se reportaron 158 fallecidos, de los cuales 101 eran niños. Se sucedieron otras epidemias en los años 1997 y 2001; todas estas epidemias se caracterizaron por la circulación de un solo serotipo. En 2006 reaparecen los serotipos 3 y 4 y desde esa fecha en las epidemias que se han sucedido existe circulación de más de un serotipo.⁽¹⁾

Características del virión

Similar a los otros *Flavivirus*, los viriones maduros del dengue son partículas esféricas de 40-50 nm de diámetro. Poseen una envoltura lipídica de 10 nm de espesor rodeando una nucleocápsida icosaédrica de 30 nm de diámetro, la cual contiene una molécula de ARN de simple cadena, con orientación positiva, de aproximadamente 11 Kb de longitud y peso molecular de 4.2 kD.⁽¹⁴⁾ La composición lipídica del virus es poco conocida y refleja la de las membranas intracelulares del retículo endoplasmático de la célula hospedero.

Los lípidos constituyen el 7% del peso seco del virión, de ellos el 90% son fosfolípidos, el 7% esfingomielina y el resto colesterol y lípidos neutros. La densidad del virión es de 1,23 g/cm³ y tiene un coeficiente de sedimentación de 210 S.^(1,10) La traducción del genoma de los flavivirus trae como resultado la formación de un precursor de poliproteína, en el cual, el orden de las moléculas ha sido determinado como: NH₂ -ANCHC - C - prM - E - NS1 - NS2A - NS2B - NS3 - NS4A - NS4B - NS5 - COOH, donde ANCH y prM son precursores de C y M, respectivamente y NS designa las siete proteínas no estructurales identificadas y mapeadas del ARN viral.⁽¹⁴⁾

Hacia el extremo 5' del ARN viral, cubierto por una caperuza, se localizan las proteínas estructurales, y el extremo 3', carente de cola de poli A, contiene el fragmento de las proteínas no estructurales.^(1,2) En ambos extremos están presentes secuencias no codificadoras, las

Correo Científico Médico (CCM) 2022; 26(3)

cuales son necesarias para los procesos de replicación, transcripción y traducción. La proteína C de 13,5 kD, interactúa con el ARN formando la nucleocápside. La proteína M de 8kD, está implicada en el aumento de la infectividad viral. La proteína E de 51 a 60 kD constituye la más grande del virión y es la principal proteína estructural. Contra ella se generan anticuerpos neutralizantes. Esta, además, participa en la unión del virus a su receptor celular, está implicada en el aumento de la infectividad viral y contiene epítopes para células T.^(12,15)

Las proteínas no estructurales son, sin embargo, de gran importancia en el desarrollo de la respuesta inmune antiviral. Otras, en cambio, se destacan en el procesamiento de las proteínas virales así como en el ensamblaje de la partícula viral.

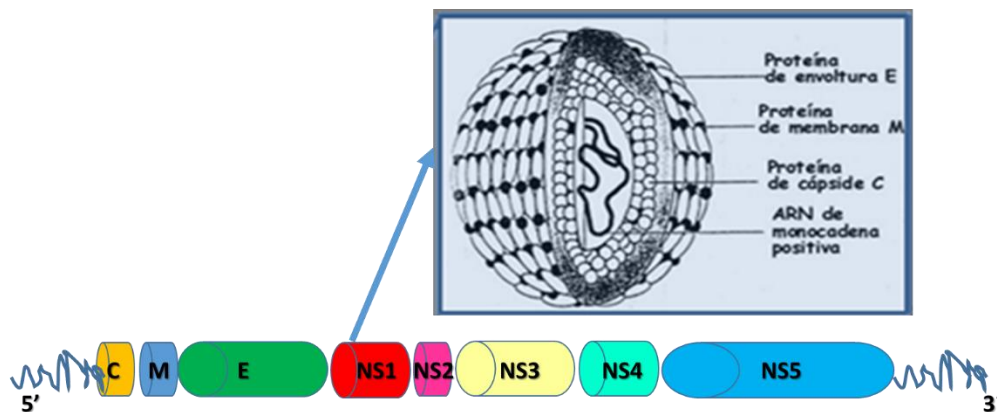


Fig. 1. Virus dengue: Estructura y genoma

Papel de los componentes de la Respuesta inmune innata

La patogénesis de la infección por dengue es un fenómeno multifacético debido a las interacciones dadas entre el virus, el vector y el hospedero.⁽¹⁵⁾ La respuesta inmunológica innata es muy importante. La acción de sus mecanismos efectores, 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, por lo que, al parecer, aparejado a su importante papel protector, también puede funcionar como un elemento definitorio de la severidad.^(1,13)

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 interferón gamma (IFN γ). Una actividad temprana de las células NK pudiera ser importante en la eliminación de la infección primaria por DENV. 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 α/β , 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 fiebre del dengue (FD), mientras que un grado más bajo, con las formas más severas de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

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).

Células dendríticas

Se ha demostrado que constituyen el primer blanco del virus en humanos son las células dendríticas de la piel, que funcionan como centinelas del sistema inmune. Durante la salivación del artrópodo, las partículas virales son liberadas en la dermis y las células dendríticas de Langerhans las interiorizan. El *DENV* infecta estas células, se replica en ellas e induce su activación y la producción de citocinas proinflamatorias. La activación y maduración de estas células es crítica en la respuesta antiviral; sin embargo, también contribuye a la diseminación del virus cuando éstas migran a los ganglios linfáticos.⁽¹⁷⁾

Adicionalmente, se conoce bien que el *DENV* reduce la capacidad de las células dendríticas para producir interferón tipo I (IFN-I), el cual se dispara normalmente en respuesta a diversos inductores como infecciones por otros virus. Lo anterior claramente indica que el virus antagoniza la vía de producción de IFN-I en células dendríticas humanas y constituye en sí un mecanismo de evasión de la respuesta inmune.⁽²⁾ El efecto inhibitorio del IFN-I hacia *DENV* es

dependiente de dosis, requiere de la replicación viral y se puede observar en las células dendríticas desde las 2 h posteriores a la infección. ⁽¹⁸⁾

Interferones tipo I

Los IFN-I conducen al establecimiento del estado antiviral que restringe la diseminación del virus en las células del hospedero. Mediante su unión al receptor de interferón α/β (IFN- α/β) en la superficie celular, estas citocinas inducen una respuesta de resistencia a la replicación viral. A pesar de los niveles significativos de IFN-I inducidos, en las células dendríticas infectadas se producen partículas de *DENV* masivamente, debido a la actividad antagónica que tiene el virus sobre el IFN-I.

Esta capacidad para antagonizar está dada fundamentalmente por NS4B que participa en el bloqueo de la señalización durante la infección por *DENV* produciendo una intensa disminución de la expresión del gen para IFN- β .⁽¹⁷⁾ Las proteínas NS2A y NS4A también contribuyen a causar el desarrollo de la infección. La evidencia indica que la inhibición de la respuesta de IFN-I mediada por la infección con el *DENV* en células dendríticas humanas requiere también del complejo catalítico NS2B3 activo para antagonizar completamente la producción de IFN-I.^(1,2,10)

Respuesta citotóxica y fagocítica

Las células NK sienten la presencia de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I en la superficie celular. La carencia o una expresión baja de las mismas induce la eliminación de la célula por una de estas dos vías: la vía secretora, que es dependiente de granzimas, y la vía no secretora, que depende de Fas (CD95), que son además señales de activación de la apoptosis.⁽⁸⁾

Está claro que diversos *Flavivirus* inducen sobreexpresión de moléculas del MHC de clase I en la superficie celular para evadir la actividad de las células NK.⁽¹⁹⁾ Adicionalmente, las células NK tienen receptores para la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) que posibilitan la unión de anticuerpos específicos hacia componentes virales en una infección secundaria. En el dengue se ha reportado una rápida activación de células NK contra células infectadas por el *DENV* y su eliminación tanto por citólisis directa como por citotoxicidad dependiente de anticuerpos.^(11,12)

Sumado a ello, al activarse las células NK producen IFN- γ , que es también un efector importante de la respuesta antiviral y que participa en la activación de los macrófagos.

El *DENV* se replica eficientemente en varios tipos celulares, entre ellos en los monocitos/macrófagos, por lo que la infección de estas células puede afectar a la respuesta proinflamatoria y a la fagocítica. En ratones infectados, se observa que tanto los macrófagos del bazo como los de la cavidad peritoneal disminuyen su actividad fagocítica.⁽¹³⁾ Los macrófagos activados producen óxido nítrico (NO), que es un mediador de la inflamación y un efector importante de la destrucción de las partículas virales fagocitadas,⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ así que la afección de estas actividades favorece la diseminación viral.

Sistema de complemento

El complemento representa un importante mecanismo efector tanto a nivel de la respuesta inmune innata (vía alternativa y vía de la lectina) como de la respuesta inmune adaptativa (vía clásica). La fijación de complemento media la eliminación de algunos microorganismos a través de la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC, del inglés membrane attack complex). En los pacientes con FHD y SCD se ha reportado en general, un descenso importante en los niveles plasmáticos de C3, C4 y factor B.⁽¹⁸⁾ En una infección secundaria el daño al endotelio puede ser producido por la fijación del complemento mediante la vía clásica, debido a la unión de anticuerpos a la NS1 en la superficie de las células endoteliales, o por reacción cruzada con las proteínas de superficie del endotelio.^(20,21) Reportes recientes aseguran que la lectina de unión a manosa (MBL, del inglés manose binding lectin) puede neutralizar la infección por el *DENV*.⁽¹⁹⁾

Rol de los componentes de la respuesta adaptativa

Activación de linfocitos T

Los linfocitos T CD4+ activados por los péptidos presentados en moléculas de clase II del MHC proliferan y secretan citocinas que polarizan la respuesta hacia las células efectoras más adecuadas para la eliminación del patógeno, T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17) o incluso células T reguladoras (Treg). Como en las células dendríticas humanas

infectadas con el *DENV* no hay inducción de la producción de IFN-I, queda afectada también la capacidad de activación de células T vírgenes hacia una respuesta de tipo Th1.^(16,21)

Además, se ha reportado que las células dendríticas infectadas con el virus *DENV-2* son incapaces de inducir la diferenciación de la población de células CD4+ productoras del IFN- γ .⁽²²⁾ En los pacientes con FD se presenta activación celular de linfocitos T CD4+ y CD8+ desde el momento de la manifestación de los síntomas, aunque se ha encontrado que muy pocos linfocitos CD8+ son específicos y que además están programados para apoptosis.⁽²³⁾ Los linfocitos T CD8+ que son específicos para las proteínas del *DENV* responden a la activación produciendo IFN- γ y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), además de expresar el marcador de desgranulación CD107a en la superficie celular y exhibir actividad citotóxica in vivo.⁽²⁴⁾ En las infecciones secundarias es clara la activación de los linfocitos T CD8+ de memoria con reactividad cruzada entre los diferentes serotipos.⁽²⁵⁾

Se ha documentado que durante el periodo de defervescencia ocurre una apoptosis significativa de las células mononucleares de sangre periférica en los pacientes con FHD.⁽²⁰⁾ En la fase aguda de la infección por *DENV* se ha detectado un incremento significativo de linfocitos Treg, pero su frecuencia relativa resulta insuficiente para contrarrestar la inmunopatogénesis observada en las formas graves de la enfermedad.⁽²⁵⁾

Respuesta mediada por anticuerpos

En el 80% de los individuos infectados se ha detectado la presencia de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) específicos entre el día 5 y 10, y en el 99% de los pacientes estos persisten hasta dos o tres meses después de la infección.⁽²³⁾ La respuesta mediada por IgG hacia la infección por *DENV* puede perdurar durante décadas.⁽²⁴⁾ Los anticuerpos generados son específicos, pero en las formas graves se presenta reactividad cruzada con los diferentes serotipos.⁽²⁵⁾

Durante la infección por *DENV* también se estimula la generación de anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) específicos, tanto séricos como secretados, los cuales se han convertido en un importante biomarcador para el diagnóstico de la infección.⁽²⁶⁾ La producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus resulta efectiva en el control de la infección, pero

si se produce una infección secundaria con algún serotipo distinto, entonces se puede presentar el fenómeno denominado potenciación mediada por anticuerpos (ADE, del inglés antibody dependent enhancement). Este fenómeno favorece el incremento en la interiorización de partículas virales opsonizadas por el receptor II para el Fc de la IgG (FcγRII) en macrófagos y células dendríticas.

Adicionalmente, para explicar la patogénesis en el dengue se utiliza la teoría del pecado antigénico original, que postula que en un individuo previamente infectado por un serotipo viral, en una infección subsecuente con una variante heterotípica, hay una proliferación y activación de linfocitos T CD8+ de memoria específicos para la cepa primoinfectante, que presentan una respuesta cruzada con la nueva variante viral y contribuyen al daño en las infecciones secundarias.^(25,26,27) En pacientes con FHD se ha encontrado una alta concentración de anticuerpos contra las proteínas E, NS1 dimérica y M.⁽²⁸⁾

La formación de complejos inmunes circulantes pudiera tener un papel importante en la inmunopatogénesis viral por un mecanismo de hipersensibilidad tipo III.

Por otro lado, el fenómeno de ADE contribuye a explicar la patogénesis de la infección en recién nacidos de madres infectadas. Así, debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG específicos contra el serotipo viral infectante de la madre, el recién nacido está expuesto al desarrollo de cuadros graves al ser infectado por otra variante viral.^(29,30)

Conclusiones

Aunque la desregulación de varios de los componentes del sistema inmune los perfila como contribuyentes en el daño observado en los casos graves de dengue, el mecanismo global que contribuye a explicar claramente su participación permanece sin ser elucidado en su totalidad. La mejor comprensión de estos eventos permitirá ulteriormente desarrollar medidas terapéuticas efectivas para intervenir en el curso de la infección y evitar así las formas graves de esta enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Guzmán MG. Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. En: Dengue. La Habana: Ciencias Médicas. 2016 [citado 15/08/2022];3-9p. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap01.pdf
2. Martínez Torres E, Guzmán Tirado MG, Castro Peraza O, González Rubio D, Zamora Ubieta F, Kourí Flores G. Contribución de Cuba y del Instituto de Medicina tropical "Pedro Kourí" para evitar las muertes por dengue. Rev Cubana Med Trop. 2017 [citado 23/02/2020];69(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300011&lng=es&nrm=iso&tIng=es
3. Pérez Díaz AB. Citoquinas reguladoras de la inflamación y mediadores de citotoxicidad en la infección por dengue [Tesis]. [La Habana]: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí; 2010. 142p. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=440>
4. Serrano L, Serrano L. Hipótesis que contribuyen a explicar el fenómeno inmunopatogénico del dengue. CCM. 2020 [citado 07/01/2020];24(1). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/3363/1767>
5. Xavier Carvalho C, Gibson G, Brasil P, Ferreira RX, de Souza Santos R, Gonçalves Cruz O, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in candidate genes and dengue severity in children: a case-control, functional and meta-analysis study. Infect Genet Evol. 2013 [citado 20/05/2019];20: 197-205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134813003134>
6. Sierra Vázquez B, García Menéndez G, Pérez Díaz AB. Sistema inmunológico innato en la infección por dengue. En: Dengue. La Habana: Ciencias Médicas; 2016 [citado 15/08/2022];317-332. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap23.pdf

7. Torres Molina A, Urrutia Mora O, Cabreja Silot N, Martínez Martínez A, Navarro Caboverde Y. Comportamiento clínico del dengue en niños de Cúa. Estado Miranda, Venezuela. Medisur. 2018 [citado 20/05/2020];16(5):665-671. Disponible en:

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3715/2674>

8. Ochoa MR, Casanova MC, Díaz MA. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. AMC. 2015 [citado 23/05/ 2020];19(2):19-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200013

9. 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 Chil Infectol. 2017 [citado 23/02/2020];34(3):249-256. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000300007&lng=en

10. Zhang F, Ren S, Zuo Y. DC-SIGN, DC-SIGNR and LSECtin: C-type lectins for infection. Int Rev Immunol. 2014 [citado 10/12/2019];33(1):54-66. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08830185.2013.834897>

11. Serrano García L, Serrano García L, Leal Rodríguez MI, Borges Ponce de León I. DC-SIGN en las células dendríticas establece una puerta inmunológica abierta a la ocurrencia de numerosas patologías humanas. Arch Hosp Calixto García. 2019 [citado 10/01/2020];7(1):13-30. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php//ahcg/article/view/303/294>

12. Guzmán MG, Vázquez S, Alvarez M, Pelegrino J, Ruíz D, Martínez P, *et al.* Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. Rev Cubana Med Trop. 2019 [citado 10/12/2019];71(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602019000100008

13. Pardo Martínez D, Ojeda Martínez B, Alonso Remedios . Dinámica de la respuesta inmune en la infección por virus del dengue. Medisur. 2018 [citado 10/02/2020];16(1):76-84. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3456/2509>

14. Martínez Torres E. Del dengue hemorrágico al dengue grave. En: Dengue. La Habana: Ciencias Médicas; 2016 [citado 15/08/2022].253-259 p. Disponible en:

http://www.bvs.sld.cu/libros/dengue/dengue_cap19.pdf

15. Álvarez Vera M, Díaz Morejón D, Rodríguez Roche R, Morier Diaz L, Guzmán Tirado MG. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de individuos posconvalescientes con dengue. Rev Cubana Med Trop. 2014 [citado 05/05/2019];66(1):11-15. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602014000100012

16. Serrano García L, Serrano García L, Leal Rodríguez M. El dengue y el sistema inmune innato humano: una díada aun enigmática que emerge en la actualidad. Arch Hosp Calixto García. 2018 [citado 05/01/2020];6(2):110-120. Disponible en:

<http://www.revcaxixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/301/258>

17. Carlos García Gómez C, Osvaldo Rodríguez Morales O, Fernández González CT, Rodríguez Roque MO. Evolución clínico-epidemiológica de pacientes con diagnóstico de dengue. Enero-junio 2017. Medisur. 2019 [citado 15/02/2020];17(6). Disponible en:

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4200/3000>

18. Morelli F, Lemos de Souza L. Entre regimes de (in)visibilidade: mídias rizomáticas e ciberativismos. Verso Reverso. 2016 [citado 30/05/2020];30(74):135-146. Disponible en:

<https://revistas.unisinos.br/index.php/versoereverso/article/view/ver.2016.30.74.06>

19. Lopes de Sousa AF, Luz Nunes Queiroz AAF, Layze Braz de Oliveira L, Batista Moura ME, Amorim Batista OM, de Andrade D. Social representations of biosecurity in nursing: occupational health and preventive care. Rev Bras Enferm. 2016 [citado 30/05/2019];69(5):864-871. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/reben/a/R5sVj7pVB8gPpKcC9kJQT5f/?lang=en>

20. Wang X, Jiang Y, Yuan M, Chen C, Wang K, Zhang Q, *et al.* Overexpression of dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin-related protein in cervical cancer and correlation with squamous cell carcinoma antigen. *Oncol Lett.* 2017 [citado 12/12/2019];14(3):2813-2821. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5588121/>

21. Huang FL, Liao EC, Yu SJ. House dust mite allergy: Its innate immune response and immunotherapy. *Immunobiology.* 2018[citado 10/07/2019];223(3): 300-302. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0171298517301766>

22. Morbioli I, Porkolab V, Magini A, Casnati A, Fieschi F, Sansone F. Mannosylcalixarenes as multivalent ligands for DC-SIGN. *Carbohydr Res.* 2017 [citado 09/12/2019];453(4):36-43. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008621517307115>

23. Reyes Jiménez A, Guzmán Tirado M, Ramírez Bartutis R, Hernández Morales C, García Menéndez G, Torres Arencibia D, *et al.* Impacto económico del dengue en pacientes y familiares. *Rev Cubana Med Trop.* 2019 [citado 05/04/2020];71(3). Disponible en:

<http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/419>

24. Serrano García L, Serrano García L, Rodríguez Báster AJ. ¿Sobrevive una persona con fiebre hemorrágica del dengue o con síndrome de choque por dengue? *Rev Panorama. Cuba Salud.* 2020 [citado 12/05/2020];15(2):65-66. Disponible en:

http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1205/pdf_403

25. Mateo Estol BI, Guadalupe Rafael Torres Acosta GR, Manet Lahera LR, Saldívar Ricardo IL. Comportamiento clínico epidemiológico del dengue en colaboradores cubanos en el Estado Bolívar de Venezuela. *CCM.* 2017 [citado 20/12/2019];21(1):3-18. Disponible en:

<http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1627/963>

26. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, Solorzano JO, Bouckenoghe 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 20/12/ 2019];82(1):128-135. Disponible en:

http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2010.09-0346#html_fulltext

27. Martínez Torres E, Torres Rojo Y, Sabatier García J, Leicea Beltrán Y Consuegra Otero A, *et al.* Perfeccionamiento de la calidad de los servicios médicos para el enfrentamiento de brotes de dengue. *Rev Cubana Med Trop.* 2019 [citado 08/12/2019];71(3). Disponible en:

<http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/346>

28. Delfin Rodríguez Buergo D, Hilda María Delgado Acosta HM, Valladares Vílchez MA, Rojas Fernández NM, Díaz Brito A. Repercusión de eventos de arbovirosis sobre indicadores hospitalarios seleccionados, Hospital Pediátrico de Cienfuegos (2014-2018). *Medisur.* 2020 [citado 05/05/2020];18(2):177-184. Disponible en:

<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4480/3072>

29. Baly Gil A, Abadi González A, Cabrera Junco P, Martínez Rodríguez A, Van-der Stuyft P. Pérdida de calidad de vida y carga económica causada por el dengue desde la perspectiva de pacientes y familiares. *Rev Cubana Med Trop.* 2019 [citado 20/02/2020];71(1):1-16. Disponible en:<http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/323/237>

30. Serrano García L, Serrano García L. Eventos fisiológicos y moleculares modulados por el virus del dengue. *CCM.* 2019 [citado 05/05/2020];23(1):265-269. Disponible en:

<http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2921/1368>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Financiamiento

Esta investigación no contó con financiamiento.

Contribución de autoría

Conceptualización: Lourdes Serrano García, Leonardo Camejo Roviralta.

Curación de datos: Lourdes Serrano García, Leonardo Camejo Roviralta.

Análisis formal: Lourdes Serrano García, Leonardo Camejo Roviralta.

Investigación: Lourdes Serrano García, Walquiris Concepción Parra.

Metodología: Lourdes Serrano García, Walquiris Concepción Parra.

Administración del proyecto: Lourdes Serrano García, Walquiris Concepción Parra .

Supervisión: Ronaldo César Martínez Pupo.

Validación: Ronaldo César Martínez Pupo.

Visualización: Ronaldo César Martínez Pupo.

Redacción-borrador original: Lourdes Serrano García.

Redacción-revisión y edición: Lourdes Serrano García.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)