

### Inmunopatogenia del dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue

El dengue hemorrágico-síndrome de choque por dengue (DH/SCD) es la manifestación más grave de los síndromes causados por virus de dengue. Produce una fiebre muy alta, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragia, hepatomegalia, insuficiencia circulatoria, trombocitopenia y hemoconcentración. Los cuatro serotipos del dengue son un inquietante peligro para la salud pública en los países en desarrollo y producen de 50 a 100 millones de casos al año con una tasa de letalidad de aproximadamente 2 096. La enfermedad se considera endémica en más de 100 países de zonas tropicales, donde 2 000 millones de personas están en riesgo. Además el dengue tiene cuantiosas repercusiones económicas en esos países.

Recientemente se ha obtenido una gran cantidad de nuevos datos sobre la estructura y biología de los virus de dengue, los receptores víricos y las interacciones con las células hospederas, la virulencia intrínseca de ciertas cepas, los efectos de la infección vírica en la inmunidad innata y el papel que desempeñan otros factores del virus y del hospedero (tales como factores genéticos, el estado de nutrición, el origen étnico, las enfermedades crónicas subyacentes, la secuencia de las infecciones víricas y la función de las dendritas). Sin embargo, los sucesos principales que sustentan la gravedad del DH/SCD en los seres humanos son de base inmunitaria, idea que se ha consolidado después de haberse expresado como una nueva teoría en el decenio de 1970.

Ahora se sabe que una reinfección de dengue debida a un virus de serotipo distinto al de la primera infección es mucho más grave y se relaciona con el desencadenamiento inicial de una gran actividad de multiplicación vírica propiciada por anticuerpos preexistentes, subneutralizantes y no protectores en las células receptoras, especialmente monocitos y macrófagos. Esto explicaría los altos grados de viremia que se relacionan con el DH al principio de la enfermedad. Los estudios llevados a cabo en Cuba durante las epidemias de 1981, 1997 y 2001-2002, así como en otras zonas endémicas, verifican que la infección secundaria de dengue es un factor de riesgo importante en 97% de los casos graves. Los anticuerpos propiciadores pueden afectar a la gravedad de la enfermedad hasta 20 años des-

pués de la infección primaria, especialmente si la infección con dengue-1 o dengue-2 sigue a una primaria con dengue-1.

Seguidamente, en el DH se manifiestan una activación torrencial de linfocitos T de recuerdo CD4+ y CD8+ sensibilizados durante la infección anterior y una verdadera tormenta de citocinas inflamatorias. Estos compuestos se liberan principalmente de células T, monocitos macrófagos y células endoteliales, lo que termina por intensificar la permeabilidad vascular con una consecuente pérdida de fluidos y proteínas.

Todavía quedan por elucidar detalles como la causa de la toxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, actividad detectada en el suero de pacientes con DH grave, pero no en el de pacientes con casos moderados. También interesa la observación de que las células T muestran poca afinidad por el virus infectante y mayor afinidad por otro serotipo (presuntamente de otra infección anterior). Las células T de dengue no solo provocan una copiosa producción de citocinas, sino que estas, además, pueden inducir la liberación de otras citocinas y tener un efecto sinérgico. Según un estudio inmunopatológico de pacientes de dengue, quizá las citocinas y no los virus son responsables del daño que sostienen las células endoteliales durante el DH. Asimismo se ha propuesto que la activación del complemento es clave en la inmunopatogenia del DH/SCD, pero la causa sigue siendo ignota. Se han sugerido otros mediadores como la histamina o el factor inhibidor de la migración microfágica. En fin, todos estos avances y teorías ponen de relieve que la patogenia del DH/SCD es un proceso multifactorial muy complejo que implica la circulación simultánea de varios serotipos de dengue y la interacción entre el hospedero y los factores víricos que determinan la gravedad de la enfermedad.

A pesar de los esfuerzos por dominar y prevenir el dengue mediante la vigilancia de vectores, el mejor cuidado de los pacientes, y mejoras en la educación comunitaria y las medidas de salud pública, se reconoce que la mejor solución para lograr un control sostenible sería una vacuna. Esta tendría que brindar protección de largo alcance contra los cuatro serotipos del dengue, ya que la protección contra un solo serotipo aumentaría el riesgo de DH/SCD en los vacunados. El incansable afán por reconocer los factores de riesgo en las poblaciones

vulnerables debe combinarse con los nuevos procedimientos de la virología molecular y los nuevos enfoques en el diseño de vacunas para conseguir ese objetivo final. (Pang T, et al. Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever-dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol.* 2007;85:43–45.)