
Artículo original

Expresión de la quimocina IP-10 en células sanguíneas de pacientes de dengue

IP-10 chemokine expression kinetics in blood cells from dengue patients

Melissa Fradera Leiva¹ <https://orcid.org/0009-0008-2516-2117>

Ana B. Pérez Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0468-0213>

Eglis Aguirre Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1834-9983>

Gissel García Menéndez² <https://orcid.org/0000-0002-9851-2041>

Mayling Alvarez Vera¹ <https://orcid.org/0000-0002-8811-455X>

María G. Guzmán Tirado¹ <https://orcid.org/0000-0003-3927-0844>

Beatriz Sierra Vázquez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0164-3353>

¹ Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), La Habana, Cuba.

² Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: anab@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El dengue es hoy la más importante enfermedad viral transmitida por artrópodos. Se ha demostrado que la respuesta inmune juega un importante papel en la protección y la patogenia de la enfermedad y dentro de esta, las citoquinas y quimocinas son mediadores centrales.

Objetivo: Evaluar la posible asociación de los niveles de expresión del gen de la quimocina IP-10 con los signos de alarma en el transcurso de la infección por dengue es el objetivo de la presente investigación.

Métodos: Se aislaron células mononucleares sanguíneas entre el segundo y el octavo días del comienzo de los síntomas de 20 pacientes con diagnóstico clínico y serológico de infección por dengue. Se cuantificaron los niveles de expresión del gen de la quimocina IP-10 mediante RCP en tiempo real. Se realizó la detección de anticuerpos anti-dengue por ELISA para clasificar la infección en primaria o secundaria.

Resultados: Se observó un aumento marcado de la expresión relativa del gen de IP-10 en los días del cuarto al sexto. No se observaron diferencias significativas en los niveles de expresión entre los individuos con infección primaria o secundaria. El 68% de los casos que presentaron signos de alarma expresaron mayores niveles de expresión de IP-10, comparados con el grupo sin signos de alarma.

Conclusiones: Una mayor expresión de IP-10 predomina del cuarto al sexto día de la evolución clínica de la infección por dengue en pacientes con signos de alarma.

Palabras clave: dengue; respuesta inmune; quimocinas; IP-10.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is today the most important viral disease transmitted by arthropods. It has been shown that the immune response plays an important role in the protection and pathogenesis of the disease and within this, cytokines and chemokines are central mediators.

Objective: To evaluate the possible association of the expression levels of the IP-10 chemokine gene with the warning signs during dengue infection is the objective of the present investigation.

Methods: Blood mononuclear cells were isolated between the second and eighth days after the onset of symptoms from 20 patients with a clinical and serological diagnosis of dengue infection. Expression levels of the IP-10 chemokine gene were quantified by real-time PCR. Detection of anti-dengue antibodies was performed by ELISA to classify the infection as primary or secondary.

Results: A marked increase in the relative expression of the IP-10 gene was observed on days four to six. No significant differences in expression levels were observed between individuals with primary or secondary infection. 68% of the cases that presented alarm signs expressed higher levels of IP-10 expression, compared to the group without alarm signs.

Conclusions: A higher expression of IP-10 predominates from the fourth to sixth day of the clinical evolution of dengue infection in patients with warning signs.

Keywords: dengue; immune response; chemokines; IP-10

Recibido: 10/12/2024

Aceptado: 01/10/2025

Introducción

El dengue es una enfermedad viral aguda transmitida por mosquitos. El virus dengue pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Existen cuatro serotipos del virus dengue (VD): VD 1, VD 2, VD 3 y VD 4.^(1,2)

Las infecciones causadas por estos serotipos pueden cursar de forma asintomática o sintomática, causando enfermedad, la cual se clasifica actualmente como fiebre dengue, dengue con presencia de signos de alarma

(vómitos, dolor abdominal, dolor lumbar, lipotimia, somnolencia o agitación) y dengue grave (manifestaciones hemorrágicas, extravasación de líquidos y shock (incremento en 10 % o más de las cifras del hematocrito en muestras cinéticas) o daño orgánico.⁽³⁾

El estudio de los fenómenos inmunopatogénicos que se originan tras la infección por VD es hoy en día uno de los más atractivos y controvertidos temas de investigación dentro de la inmunoinfectología.⁽⁴⁾

La pre-existencia en el individuo que se infecta por segunda vez, de una respuesta inmune de memoria de reactividad cruzada (contra un serotipo viral diferente), se sugiere responsable de un aumento de la infección en el organismo, fenómeno conocido por inmuno-amplificación. Los anticuerpos de reactividad cruzada no neutralizan al virus, pero forman inmunocomplejos que se unen por la región Fc a los receptores Fc presentes en las células dianas de la infección por dengue facilitando la entrada del virus y su replicación celular.

La respuesta inmune innata, tiene un importante papel protector durante la infección con el VD.⁽⁵⁾ Además, la conjugación de mecanismos de neutralización viral, activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos están involucrados en la respuesta protectora frente a VD.^(6,7,8)

Las quimocinas son una superfamilia de pequeñas proteínas con un papel crucial en las reacciones inmunes e inflamatorias. IP-10 (quimiocina proteína 10 inducida por interferón, en inglés interferon- γ -inducible protein-10), también conocida como o CXCL10 (ligando 10 del motivo CXC), es un miembro de esta familia altamente quimioatractante para células T, pero con actividades pleiotrópicas como la estimulación de monocitos y células NK, maduración de progenitores hematopoyéticos de médula ósea, y modulación de la expresión de moléculas de adhesión, tras la estimulación con IFN- γ .⁽⁹⁾

Previamente, Gowri Sankar y Alwin Prem Anand encontraron una fuerte correlación entre los niveles de IP-10 y la trombocitopenia, la ascitis, el derrame seroso y el sangramiento espontáneo en pacientes de dengue, sugiriendo su papel como biomarcador pronóstico potencial en la infección por dengue secundaria.⁽¹⁰⁾ En nuestro trabajo nos propusimos conocer la posible asociación de los niveles de expresión del gen de IP-10 con los signos de alarma en pacientes cubanos con fiebre por dengue.

Métodos

Durante la epidemia cubana ocurrida en la ciudad de La Habana en el año 2006 por el VD4, fueron colectadas muestras de 10 mL de sangre periférica, con citrato de sodio como anticoagulante, de veinte pacientes, internados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) con síndrome febril y diagnóstico clínico de infección por dengue. Se tomaron tres muestras de cada paciente de manera cinética, abarcando, en su mayoría, entre el segundo y noveno día del comienzo de los síntomas. El cuadro clínico de la totalidad de los pacientes fue clasificado como fiebre de dengue (FD) y FD con signos de alarma, según los criterios de la OPS/OMS. Al ser una investigación con seres humanos, se cumplieron todas las normas éticas que protegen la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participaron de forma voluntaria en el estudio. Este formó parte de una investigación aprobada por el Comité de Ética del IPK y cumple con las Normas de la Declaración de Helsinki.

Detección de anticuerpos antidengue para la clasificación en primario y secundario por MEI

Para la detección de anticuerpos IgG se siguió la metodología del MEI (ELISA de inhibición para detección de anticuerpos anti-dengue) desarrollada en el Laboratorio de Arbovirus del IPK.^(11,12) Placas de poliestireno (Costar) fueron sensibilizadas con anticuerpos IgG humano anti-dengue a una concentración de 10 ug/mL en solución carbonato-bicarbonato pH 9,5 e incubadas toda la noche a 4°C. Posteriormente se bloquearon con albúmina de suero bovino (ASB) al 1 % añadiendo 150 uL por pozo. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, las placas fueron lavadas 3 veces con solución tampón de fosfato salina-Tween 20 (PBS-T20) y posteriormente se añadieron 100 uL por pozo de una dilución 1/50 en PBS-T20 de antígeno de dengue 2. La incubación se realizó a 37°C por 1h. Se lavó nuevamente y se adicionaron los sueros diluidos en PBS-T20 desde 1:20 hasta 1:10 240 (diluciones al doble), incluyendo además un control positivo y un control negativo en las mismas condiciones. La incubación se realizó a 37°C por 1h. Después de lavar se añadieron 100 uL del conjugado IgG humana anti-dengue peroxidasa diluido 1/7000 en PBS-T20, más suero de ternera fetal (STF) al 2 %. Se realizó el último lavado, adicionando posteriormente el sustrato compuesto por 25 mg de ortofenilendiamina (OPD) con 4 uL de peróxido de hidrógeno en 10 mL de solución tampón de fosfato citrato pH 5. La reacción se detuvo con 100 uL por pozo de ácido sulfúrico al 12,5 %. La lectura de la densidad óptica (DO) se realizó a una longitud de onda 490 nm en un lector de ELISA tipo MRX Microplate Read. El porcentaje de inhibición fue calculado según la siguiente formula: % Inhibición = (1- (DO muestra/DO control negativo) x 100. Aquellos sueros que presentaron un porcentaje de inhibición mayor o igual al 50 % con relación al control negativo fueron considerados como positivos. El título de anticuerpos se definió como el inverso de la mayor dilución a la cual se cumplió el criterio de positividad. Criterio de infección primaria: Seroconversión en el título de anticuerpos entre los sueros de fase aguda y convaleciente. Criterio de infección secundaria: Incremento del título

de anticuerpos en cuatro veces o más entre los sueros de fase aguda y convaleciente o elevación del título de anticuerpos en ambos sueros.

Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (CMSP)

Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) a partir de muestra con anticoagulante diluida ½ en solución de Hank modificada (sin Ca^{2+} y sin Mg^{2+}) (Sigma), por centrifugación en gradiente de densidad sobre Ficoll-Paque (Histopaque-1077, Sigma), 2500 rpm (GR4.11, Jouan, Francia), 25° C, durante 30 minutos. Se extrajo el anillo de células mononucleares y se lavaron tres veces con solución Hank, 700 g (GR4.11, Jouan, Francia), 4° C, 10 minutos. Finalmente fueron centrifugadas y el botón celular se empleó para la extracción de ARN mensajero (ARNm).

Extracción de ARNm

Para la extracción de ARNm de las CMSP de individuos implicados en el estudio, se siguió el protocolo recomendado según el manual del estuche comercial QIAamp RNA Blood Mini kit (Qiagen GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt; Alemania). El ARN resultante fue conservado a -70 °C hasta su uso.

Cuantificación de la expresión IP-10 empleando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo Real (RCP-TR)

Se estandarizó el método de cuantificación relativa de la expresión del gen IP-10 en relación con la expresión del gen de la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) como gen de expresión constitutiva empleado. Se utilizó el estuche comercial de TR-RCP LightCycler RNA Master SYBR Green I (Roche) empleando la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en tiempo real con la sonda SYBR Green. La expresión de los genes se cuantificó por RCP en tiempo real empleando un LightCycler 1.5 (LightCycler 1.5, Roche Applied Science, programa 3.5.3). Los

parámetros de los ciclos fueron: 95 °C por 5 min, seguido de 40 ciclos de 95 °C 10 segundos para la etapa de desnaturalización, y 60 °C por 30 segundos en las etapas de hibridación y extensión. Finalmente se agregó un paso de curva de fusión para corroborar la especificidad de la amplificación.

Cada muestra fue analizada por triplicado para la expresión de IP-10, así como para el gen de expresión constitutiva GAPDH. Las variaciones de la expresión genética de IP-10 se evaluaron en términos del incremento en la inducción con relación a la expresión de GAPDH por el método delta/delta Ct

Análisis estadístico

Los análisis de los resultados fueron realizados empleando el programa estadístico SPSS versión 11.1. Se empleó la prueba no paramétrica de comparación de medias U de Mann Whitney para comparar las medias de los valores de expresión de IP-10 entre: a) grupos de pacientes con infección primaria y secundaria, b) en presencia o ausencia de signos de alarma y c) entre los diferentes momentos de las tomas de muestras.

Resultados

Aspectos clínicos y de laboratorio considerados de interés

para el análisis de la expresión cinética de citoquinas

Se colectaron los datos recogidos en las historias clínicas pertenecientes a cada uno de los individuos incluidos en el estudio. De los 20 casos estudiados 7 presentaban una infección primaria y 12 una infección secundaria. Nueve de los casos estudiados presentaron signos de alarma y agravamiento (Tabla 1).

Tabla 1- Aspectos clínicos y de laboratorio analizados en cada paciente

Código de casos	Cantidad de Signos de alarma por paciente *	Clasificación en primario (1) y secundario (2)
4	3	2
5	0	2
6	0	2
11	0	2
12	0	2
16	1	2
18	2	2
19	1	1
20	0	2
22	1	1
24	1	2
25	1	1
27	0	1
30	0	1
31	0	1
32	0	1
35	1	2
37	2	2
40	0	2
43	0	0
Totales	20	9†
		1:7 2:12 SC:1‡

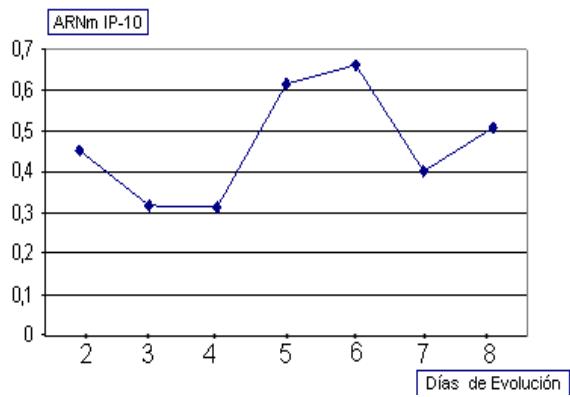
*Refiere la ocurrencia de: vómitos, dolor abdominal, dolor lumbar y sudoración.

† Casos con al menos 1 signo de alarma

‡1: total de casos con infección primaria; 2: total de casos con infección secundaria; SC: sin clasificación

Como se observa en la figura 1, se realizó un análisis del comportamiento cinético de la expresión de IP-10 en las células de los pacientes hospitalizados. En la misma se muestra un aumento de la expresión relativa del gen de IP-10 en los días del cuarto al sexto, seguido de una caída abrupta en el séptimo día de inicio de los síntomas (A).

A.



B

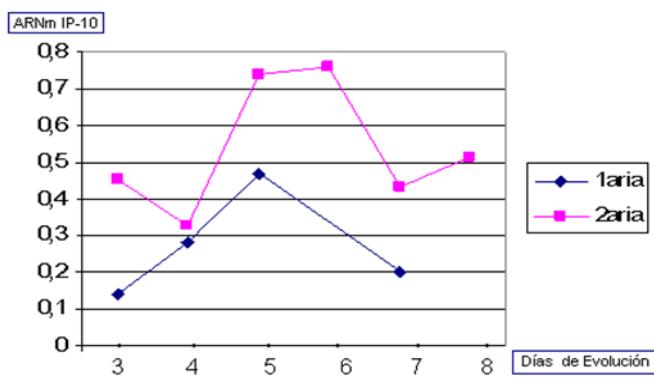


Fig. 1- Expresión cinética de IP-10 en CMSP de pacientes de dengue.

A. Total de pacientes estudiados.

B. Grupos de pacientes con infección primaria y secundaria.

IP-10: quimiocina proteína 10 inducida por interferón,

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

También se analizó el comportamiento de la cinética de dichas muestras a partir de la clasificación de los individuos en primarios y secundarios atendiendo a los niveles de anticuerpos IgG anti-dengue (Figura 1B). Como se puede apreciar los individuos con infección secundaria por VD4 (17 individuos) reflejaron un aumento en la expresión cinética del gen de la quimoquina IP-10 a partir del cuarto día del inicio de los síntomas con una disminución hacia el séptimo día.

En el caso de los individuos con infección primaria (siete individuos) se describe una cinética similar, aunque, como se puede apreciar, los valores máximos alcanzados fueron menores en este grupo (Figura 1B). La comparación entre ambos grupos no ofrece diferencias estadísticamente significativas lo cual pudiera deberse al tamaño muestral que lo conforman.

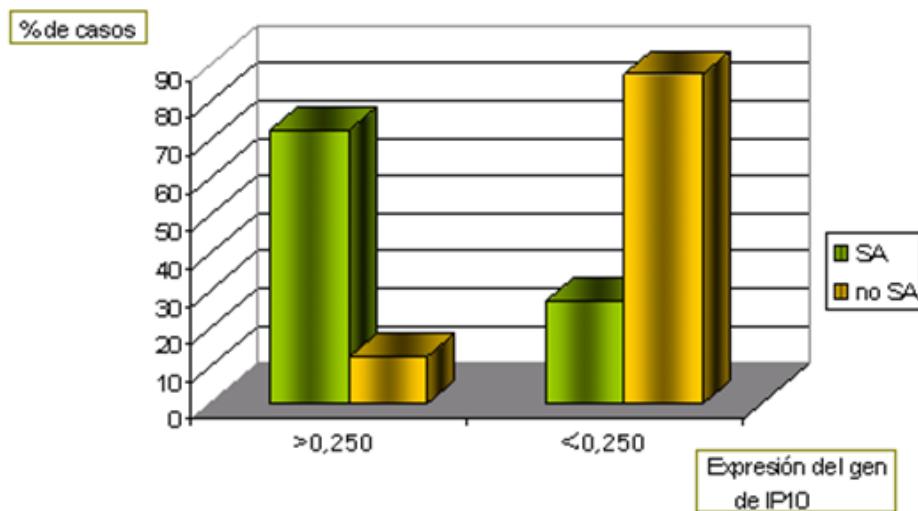


Fig. 2- Relación con niveles de expresión de IP10 de presencia de signos de alarma

Adicionalmente, se analizó la posible asociación entre las manifestaciones hemorrágicas (metrorragia, gingivorragia y epistaxis) con la expresión de IP-10 (Figura 2). Para ello se tomó un valor arbitrario obtenido a partir del cálculo de la expresión relativa del gen de IP-10 con respecto al gen de control interno GAPDH ($0,250 < \Delta/\Delta ct < 0,250$). Este valor relativo de expresión del gen de IP-10 responde a la existencia de una marcada diferencia entre el aumento y la disminución de los signos y síntomas analizados. La figura 3 permite observar la asociación de los signos de alarma (dolor abdominal, vómitos, sudoración profusa, dolor lumbar) en relación con el valor relativo (0,250). Como se puede apreciar, el mayor porcentaje de los casos que presentaron signos de alarma, expresaron niveles mayores que dicho valor.

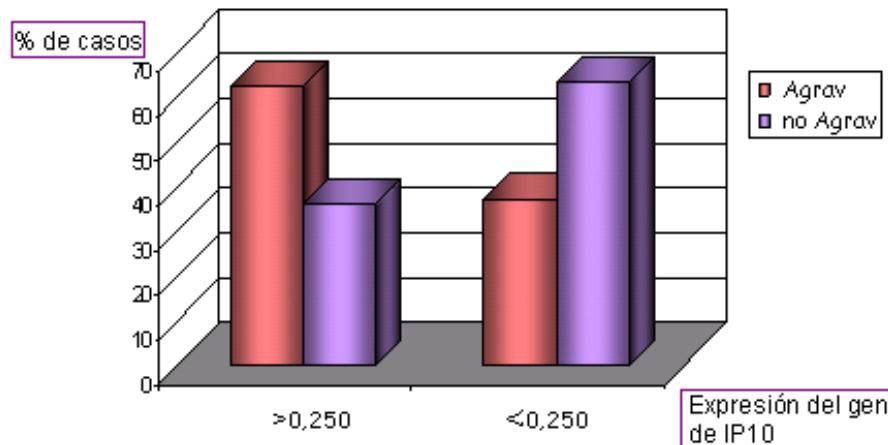


Fig. 3- Relación de presencia de Signos de agravamiento con niveles de expresión de IP10

Finalmente, se realizó el análisis que relaciona la presencia de signos clínicos de agravamiento (hemoconcentración, trombocitopenia, derrame pleural y sangrado) con la expresión de IP-10 mayor o menor de 0,250, como se observa en la Figura 3.

En el grupo con mayores valores de expresión del gen de IP-10, el 68 % mostró relación con los signos de agravamiento y un 32 % que también presentaron valores elevados de dicho gen, no así fueron asociados a estos signos.

Por el contrario, el análisis en el grupo con niveles de expresión de IP-10 menores que 0,250, el 59 % de los casos no mostró asociación con los signos de agravamiento. En este caso, como se puede apreciar en la figura, el 34 % mostró asociación con los signos estudiados.

Entre los signos de agravamiento, el sangramiento reúne varias de las manifestaciones consideradas, de ahí que se determinó analizar la posible asociación de los niveles de IP-10 con la presencia o no de sangramiento. Como muestra la figura 4, el 60 % de casos con una expresión de IP-10 mayor que 0,250 presentó algún tipo de sangramiento. Por el contrario, el 60 % de los casos con expresión de IP-10 menor de 0,250 no presentó este signo.

Discusión

Existen pocos estudios sobre el posible papel de la quimocina CXC inducible por IFNy IP-10 en la infección por dengue.^(13,14,15,16,17) Considerando los efectos de esta quimocina en mediadores de la respuesta inmune celular profundamente involucrados en la patogénesis de la infección por dengue, es de extremo interés conocer si las diferencias en los patrones individuales de la respuesta de IP-10 tienen alguna correlación con las manifestaciones clínicas de la infección aguda por VD4.

Para ello se evaluaron muestras colectadas entre los días segundo y octavo del comienzo de los síntomas en pacientes con un cuadro clínico confirmado de FD por VD4. Esta cinética de ocho días nos permitió abarcar de forma general el

periodo de evolución de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾ Por otra parte la cuantificación de la quimocina estudiada a través de la determinación del ARNm por RCP en tiempo real a partir de CMSP obtenidas de pacientes en la fase aguda de la enfermedad aporta valor a nuestros resultados.

En primer lugar, se trata de un estudio “in vivo”, que posee ventajas respecto a aquellos realizados “ex vivo” o “in vitro”, ya que permite un mejor acercamiento al papel de los eventos celulares y moleculares y particularmente de la respuesta inmune efectora que se desarrolla en el transcurso de una infección en el complejo ambiente que se genera por la interacción de todos los sistemas. En segundo lugar, la determinación del ARNm en las células evita los sesgos que, debido a la administración de líquidos intravenosos para evitar la aparición de choque, se le atribuyen a la determinación de estos mediadores en suero.

En nuestro estudio los niveles de expresión del gen de IP-10 se elevaron al cuarto día con valores cercanos a la significación ($p<0,07$). Esto resulta de gran interés ya que se trata de una quimocina inducida por el IFN γ , mayormente en presencia de TNF- α . Estas dos citoquinas proinflamatorias han sido ampliamente asociadas con la patogenia del cuadro severo de la enfermedad por dengue.⁽¹⁹⁾

En nuestro trabajo encontramos niveles elevados de IP-10 del cuarto al sexto día de inicio de los síntomas, los cuales se consideran los días más propensos a complicaciones en la evolución de la enfermedad por dengue. La cuantificación de la expresión del gen de IP-10 de acuerdo al número de infecciones por dengue mostró una mayor expresión para los individuos con infección secundaria, durante los días quinto y sexto de evolución clínica. Esto resulta de gran interés, si consideramos que la infección secundaria constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de las formas graves de la enfermedad por dengue y los días del

cuarto al sexto de la evolución clínica constituyen el período crítico de la enfermedad.^(20,21)

Es precisamente entre el cuarto y sexto día que hay riesgo de evolucionar al dengue grave, constatándose derrame pleural o ascítico y por ende elevación del hematocrito, como resultado de la extravasación de plasma y es el momento de mayor frecuencia de instalación del choque. Signos considerados de alarma como el dolor abdominal y los vómitos se acentúan, el primero se hace intenso y mantenido, y los vómitos aumentan en frecuencia. Se suman en algunos casos manifestaciones hemorrágicas leves, así como afectación de hígado y quizás de otros órganos.

En nuestro trabajo abordamos varios de estos signos de alarma (dolor abdominal, dolor lumbar, sudoración y vómitos profusos) que identifican precozmente la existencia de una pérdida de líquidos hacia el espacio extravascular que - por tener un volumen exagerado y producirse de manera súbita – el paciente difícilmente podrá compensar o no podrá compensar por sí solo. Por tanto, los signos de alarma indican el momento en el cual el paciente puede ser salvado si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas en cantidades suficientes para reponer las pérdidas producidas por la extravasación de plasma, a veces agravada por pérdidas al exterior (sudoración, vómitos, diarreas).

En nuestro estudio el mayor porcentaje de casos con signos de alarma presentaron niveles de expresión relativa de IP-10 mayores de 0,250. Esto pudiera estar indicando que la IP-10, inducida por las citoquinas proinflamatorias TNF α e IFN γ podría estar contribuyendo al cuadro pro-inflamatorio sistémico a través de la acción de reclutamiento de células como linfocitos T, monocitos, macrófagos y neutrófilos. Se ha comprobado que el IFN γ y el TNF α inducen IP-10 en diferentes tipos de células como astrocitos, neutrófilos y queratinocitos.^(21,22,23)

Por otra parte, se ha demostrado que las células endoteliales expresan el gen de la quimocina IP-10.⁽²⁴⁾ La acción de estas citoquinas proinflamatorias sobre las células endoteliales podría estar mediada, entre otros mecanismos, por la inducción de IP-10 en las mismas, a través de los factores de transcripción ya mencionados.

La hiper-activación inmune que ocurre durante la infección por dengue resulta en la producción de citoquinas pro-inflamatorias que a su vez inducen la producción de IP-10 por parte de células mononucleares periféricas involucradas en la patogénesis de la infección por dengue, como monocitos, linfocitos T y neutrófilos, y probablemente también por las células endoteliales, que son capaces de expresar y producir IP-10.

Esta quimocina, a su vez, condicionaría la expresión de moléculas de adhesión y la atracción hacia el endotelio de células pro-inflamatorias, que facilitan la interacción de estas células sobre el endotelio. Los monocitos, linfocitos y neutrófilos atraídos por la IP-10 liberarían mediadores capaces de lograr la separación de las uniones inter-endoteliales, lo cual conlleva a la extravasación de plasma y al choque. El papel de esta quimiocina en los procesos inflamatorios sistémicos descontrolados, en respuesta a infecciones virales fue recientemente documentada en el caso de la COVID-19, enfermedad con una inmunopatogenia similar a la descrita para la enfermedad severa por dengue.⁽²⁵⁾

Los resultados presentados por la presente investigación sobre la expresión cinética de IP-10 y su correlación con síntomas y signos en la evolución clínica de la infección por dengue, obtenidos en pacientes cubanos infectados por VD4 durante la epidemia ocurrida en el 2006 en la ciudad de La Habana, sugieren el papel de este mediador en la patogénesis de la infección por dengue.

A modo de conclusiones de la presente investigación, una mayor expresión de IP-10 en CMSP predomina durante el período de aparición de complicaciones La IP-10 ha sido catalogada recientemente como un biomarcador de la respuesta inmune, por su papel fundamental en la activación y regulación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias del organismo. Actualmente, el IP-10 ha demostrado tener potencial en enfermedades como la COVID-19, la tuberculosis, la sepsis, la enfermedad de Kawasaki, el cáncer y muchas más. El esclarecimiento de su función fisiológica en individuos sanos e infectados podría permitir un uso más adecuado en el diagnóstico clínico, el pronóstico, la monitorización del tratamiento, etc. ⁽⁹⁾ de la evolución clínica en pacientes de dengue (del cuarto al sexto día). La proporción de casos con sangrado y signos de alarma presentó una mayor expresión de IP-10. Mayores niveles de IP-10 se asociaron a la presencia de signos de agravamiento durante la infección aguda por dengue. Futuros estudios deberán esclarecer el papel de esta quimocina en la patogenia de las complicaciones del dengue grave.

Agradecimientos

Se agradece la participación de la estudiante Lourdes Serrano en la realización de parte de los experimentos de expresión de genes. Se agradece a los Doctores Daniel González y Osvaldo Castro en la gestión hospitalaria y atención de casos en el Hospital del IPK.

Referencias bibliográficas

1. Burke DS, Monath TP. Flaviviruses. En: Knippe DM, and P. M. Howley, editors. *Fields Virology* London-New York-Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1043-1125.

2. Arias CF, Preugschat F, Strauss JH. Dengue 2 virus NS2B and NS3 form a stable complex that can cleave NS3 within the helicase domain. *Virology*. 1993;193(2): 888-99. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-78-2-337>.
3. Pan American Health Organization. Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. Washington, D.C; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275124871>
4. Fink J, Gu F, Vasudevan SG. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. *Rev Med Virol*. 2006; 16(4): 263-275. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/rmv.507>
5. Navarro-Sánchez E, Despres P, Cedillo-Barron L. Innate immune responses to dengue virus. *Arch Med Res*. 2005; 36(5): 425-35. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.04.007>
6. Halstead S B, Udomsakdi S, Singharaj P, Nisalak A. Dengue chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. Clinical, epidemiologic, and virologic observations on disease in non-indigenous white persons. *Am J Trop Med Hyg*. 1969; 18(6): 984-96. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1969.18.984>
7. Kuberski TT, Rosen L. Identification of dengue viruses using complement fixing antigen produced in mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 1977; 26(3): 538-43. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1977.26.533>
8. Garcia G., Arango M, Perez AB, Fonte L, Sierra B, Rodríguez-Roche R *et al.* Antibodies from patients with dengue viral infection mediate cellular cytotoxicity. *J Clin Virol*. 2006; 37(1): 53-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.04.010>
9. Sasya Madhurantakam , Zachary J Lee , Aliya Naqvi , Shalini Prasad. Importance of IP-10 as a biomarker of host immune response: Critical perspective

- as a target for biosensing. *Current Research in Biotechnology* 2023, 5: 100130. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2023.10>
10. Gowri Sankar S, Alwin Prem Anand A. Cytokine IP-10 and GM-SF are prognostic biomarkers for severity in secondary dengue infection. *Hum Immunol.* 2021; 82(6): 438-445. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2021.03.003>
11. Vázquez Ramudo S, Fernández Llanes R. ELISA de inhibición: Su utilidad para clasificar un caso de dengue. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 1997 Ago [citado 2025 Sep 29]; 49(2): 108-112. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601997000200007&lng=es
12. Vázquez S, Bravo JR, Pérez AB, Guzmán MG. ELISA de inhibición. Su utilidad para clasificar un caso de dengue. *Rev Cubana Med Trop.* 1997;49(2):108-12. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601997000200007&lng=es&nrm=iso
13. Chen JP, Lu HL, Lai SL, Campanella GS, Sung JM, Lu MY et al. Dengue virus induces expression of CXC chemokine ligand 10/IFN-gamma-inducible protein 10, which competitively inhibits viral binding to cell surface heparan sulfate. *J Immunol.* 2006 ; 177(5):3185-92. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.3185>
14. Hsieh MF, Lai SL, Chen JP, Sung JM, Lin YL, Wu-Hsieh BA et al. Both CXCR3 and CXCL10/IFN-inducible protein 10 are required for resistance to primary infection by dengue virus. *J Immunol.* 2006 ; 177(3):1855-63. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.177.3.1855>
15. Fink J, Gu F, Ling L, Tolfvenstam T, Olfat F, Chin KC et al. Host gene expression profiling of dengue virus infection in cell lines and patients. *PLoS Negl*

Trop Dis. 2007; 1(2):e86. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000086>

16. Nightingale ZD, Patkar C, Rothman AL. Viral replication and paracrine effects result in distinct, functional responses of dendritic cells following infection with dengue 2 virus. J Leukoc Biol. 2008; 84(4):1028-38. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1189/jlb.0208105>

17. Becerra A, Warke R V, Martin K, Xhaja K, de Bosch N, Rothman AL *et al.* Gene expression profiling of dengue infected human primary cells identifies secreted mediators in vivo. J Med Virol. 2009; 81(8): 1403-1411. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1002/jmv.21538>

18. Martínez-Torres E. Datos-clave para el tratamiento de enfermos con dengue.

Em: Dengue. Estudos Avançados (São Paulo). 2008;22(64):33-52. Disponible en:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issues&pid=0103-401420080003&ln

19. Chaturvedi UC. Tumour necrosis factor & dengue. Indian J Med Res. 2006

Jan;123(1):11-4. PMID: 16567861.

20. Guzman MG, Kouri G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008

Jun;102(6):522-3. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.03.001>

21. Majumder S, Zhou LZ, Chaturvedi P, Babcock G, Aras S, Ransohoff RM.

Regulation of human IP-10 gene expression in astrocytoma cells by inflammatory cytokines. J Neurosci Res. 1998 ;54(2):169-80. Disponible en:

[https://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19981015\)54:2<169::AID-JNR5>3.0.CO;2-C](https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19981015)54:2<169::AID-JNR5>3.0.CO;2-C)

22. Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP *et al.*

Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC

chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J Exp Med.* 1998; 187(12):2009-21. Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.1084/jem.187.12.2009>

23. Gasperini S, Marchi M, Calzetti F, Laudanna C, Vicentini L, Olsen H et al. Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol.* 1999;162(8):4928-37. PMID: 10202039.

24. Angeles García-Lopez M, Sanchez-Madrid F, Miguel Rodríguez-Frade J, Mellado M, Acevedo A, García MI, Marazuela M et al. CXCR3 Chemokine Receptor Distribution in Normal and Inflamed Tissues: Expression on Activated Lymphocytes, Endothelial Cells, and Dendritic Cells. 2001 ; 81(3):409-18. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3780248>

25. Lev S, Gottesman T, Levin GS, Lederfein D, Berkov E, Diker D et al. Observational cohort study of IP-10's potential as a biomarker to aid in inflammation regulation within a clinical decision support protocol for patients with severe COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245296. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245296>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Beatriz Sierra y Ana B. Pérez

Curación de datos: Gissel García

Ánalisis formal: Ana Beatriz Pérez

Investigación: Mayling Álvarez, Eglis Aguirre y Melisa Fradera

Metodología: Mayling Álvarez, Eglis Aguirre y Melisa Fradera

Adquisición de fondos: Beatriz Sierra

Administración del proyecto: María G. Guzmán

Visualización: Beatriz Sierra

Redacción – borrador original: Melissa Fradera

Redacción – revisión y edición: Ana B. Pérez y Beatriz Sierra