Artículo original

Expresión génica de IL-20 y su asociación con manifestaciones clínicas en la infección por dengue

IL-20 Gene Expression and Its Association with Clinical Manifestations in Dengue Infection

Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar[1] https://orcid.org/0009-0007-6091-3070

Ana B. Pérez Díaz[1] https://orcid.org/0000-0002-0468-0213

Eglis Aguirre Pérez[1] https://orcid.org/0000-0003-1834-9983

Gissel García Menéndez[2] https://orcid.org/0000-0002-9851-2041

Mayling Álvarez Vera[1] https://orcid.org/0000-0002-8811-455X

María G. Guzmán Tirado[1] https://orcid.org/0000-0003-3927-0844

Beatriz Sierra Vázquez[1*] https://orcid.org/0000-0002-0164-3353

[1]Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Departamento de Virología. La Habana, Cuba.

[2]Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

[*]Autor para la correspondencia: siebet@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus del dengue desencadena una respuesta inmunitaria compleja, mediada por diversas citocinas. La IL-20, perteneciente a la familia de IL-10, participa en procesos inflamatorios y podría estar involucrada en la fisiopatología del dengue; sin embargo, no existen estudios previos que evalúen su expresión en esta infección.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Objetivos: Evaluar los niveles de expresión del gen IL-20 en pacientes con diagnóstico clínico de dengue**,** y su posible asociación con los signos y síntomas presentados.

Métodos: Se incluyeron 25 adultos con síndrome febril y diagnóstico clínico y serológico de dengue. Las células mononucleares de sangre periférica se aislaron al cuarto día del comienzo de los síntomas y se extrajo ARNm para cuantificar la expresión relativa de IL-20 mediante qRT-PCR. Para el análisis estadístico se emplearon las pruebas U de Mann-Whitney y la correlación de Spearman.

Resultados: No se observaron diferencias significativas en la expresión de IL-20 entre los grupos de dengue con signos de alarma y dengue sin signos de alarma. Los niveles de expresión fueron significativamente menores en pacientes con dolor retro-orbital (p = 0,034). No se identificaron asociaciones con otros signos y síntomas.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la expresión de IL-20 no se asocia con la clasificación clínica de gravedad del dengue en esta cohorte; sin embargo, su menor expresión en pacientes con dolor retro-orbital podría indicar una posible relación con determinadas manifestaciones clínicas. Estudios con mayor tamaño muestral permitirán esclarecer el papel potencial de esta citocina en la respuesta inmunitaria frente al dengue.

Palabras clave: citosinas; dengue; IL-20.

ABSTRACT

Introduction: Dengue virus infection triggers a complex immune response mediated by various cytokines. IL-20, a member of the IL-10 family, participates in inflammatory processes and may be involved in the pathophysiology of dengue; however, no previous studies have evaluated its expression in this infection.

Objectives: To evaluate IL-20 gene expression levels in patients with clinical diagnosis of dengue and their potential association with the signs and symptoms presented.

Methods: The study included 25 adults with febrile syndrome and clinical and serological diagnosis of dengue. Peripheral blood mononuclear cells were isolated on the fourth day after the onset of symptoms, and mRNA was extracted to quantify the relative expression of IL-20 using qRT-PCR. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Results: No significant differences in IL-20 expression were observed between the groups with dengue with warning signs and dengue without warning signs. Expression levels were significantly lower in patients with retro-orbital pain (p = 0.034). No associations were identified with other signs or symptoms.

Conclusions: The results suggest that IL-20 expression is not associated with the clinical severity classification of dengue in this cohort; however, its lower expression in patients with retro-orbital pain may indicate a potential relationship with specific clinical manifestations. Studies with larger sample sizes will help clarify the potential role of this cytokine in the immune response to dengue.

Keywords: cytokines; dengue; IL-20.

Recibido: 11/03/2026

Aceptado: 19/05/2026

Introducción

El dengue es una infección viral sistémica causada por el virus del dengue (DENV), transmitido entre humanos por mosquitos.[1] Afecta a países de regiones tropicales y subtropicales, con aproximadamente 400 millones de infecciones anuales.[2,3] Menos del 20 % de los infectados por el DENV desarrollan manifestaciones clínicas, las cuales, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifican en:

- → Dengue sin signos de alarma (DSSA)
- → Dengue con signos de alarma (DCSA
- → Dengue grave (DG)[4]

Entre los principales factores que contribuyen a casos severos y fatales de dengue se incluyen el serotipo viral, la ocurrencia de una infección secuencial heterotípica capaz de inducir fenómenos de inmunoamplificación, así como distintos aspectos de la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero.[5] La interacción entre DENV y las células dianas, como los monocitos y las células dendríticas (DC),

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

desencadena una respuesta inmune, caracterizada por la liberación de una variedad de moléculas y citocinas. Entre estas, se destacan aquellas que tienen funciones proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-*α*), la interleucina 6 (IL-6), la IL-1, la IL-12 y las quimiocinas como IL-8, CCL2 y CCL3.[6] También se ha descrito el papel de la IL-10, citocina antiinflamatoria importante en la regulación de la respuesta inmune.[7]

Dentro de las citocinas se encuentra la subfamilia de la IL-20, perteneciente a la familia de IL-10, la que incluye a IL-19, IL-20, IL-22, CCL2 y CCL3.[8] Todos sus miembros presentan genes codificantes agrupados, estructuras genómicas y proteicas similares, así como complejos de receptores similares; a pesar de ello, poseen diferentes funciones biológicas.[7]

Las citocinas de la subfamilia IL-20 ejercen acciones específicas en lugar de amplios efectos antiinflamatorios y participan de manera relevante en la fisiopatología de diversas enfermedades.[8] En particular, la IL-20 actúa como una citocina proinflamatoria asociada a patologías como la psoriasis,[9] la artritis reumatoide[10] y la aterosclerosis,[11] donde regula la proliferación de queratinocitos, induce la producción de TNF-*α* e IL-6 en monocitos, y estimula la expresión de factores de crecimiento en linfocitos T $CD8^+$.[8] Este perfil funcional sugiere que la IL-20 no se limita a enfermedades inflamatorias crónicas, sino que también podría desempeñar un papel importante en procesos infecciosos. En este sentido, su posible participación en la patogénesis de la infección por DENV resulta razonable,[12,13] dado que la principal fuente de producción de la IL-20 son los monocitos y estos constituyen una de las células diana clave del DENV.[12,14] Además, esta citocina favorece la liberación de mediadores inflamatorios directamente implicados en los mecanismos patogénicos de la enfermedad.[12]

Aunque hasta el momento no existen estudios que evalúen el posible papel de la IL-20 en la infección por dengue, esta citocina ha mostrado relevancia en otras enfermedades infecciosas. Se ha descrito que modula funciones de neutrófilos y la respuesta inflamatoria durante infecciones bacterianas, por lo que regula procesos clave como el reclutamiento celular y la homeostasis tisular.[15,16] Sin embargo, su papel en infecciones virales continúa siendo escasamente explorado. Dado que IL-20 interactúa con mediadores de la respuesta inmune implicados en la patogénesis de la infección por DENV, resulta pertinente analizar si la variabilidad en su expresión se asocia con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En este estudio se investigó la asociación entre los niveles de expresión del gen IL-20 y los signos y síntomas en pacientes con diagnóstico clínico y serológico de dengue.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Métodos

Población del estudio

En el estudio se incluyeron 25 pacientes con síndrome febril y diagnóstico clínico-serológico de infección por DENV durante la epidemia de DENV-4 ocurrida en La Habana en 2006; de ellos, 15 estuvieron hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y 10 en el Hospital Salvador Allende. Todos los pacientes incluidos en el estudio eran adultos con una edad media de 38,8 ± 11,4 (rango: 20-71 años), entre ellos 18 mujeres y 7 hombres.

El cuadro clínico de los pacientes fue clasificado de acuerdo con los criterios establecidos por la OPS/OMS en 2009.[4]

Obtención de muestras

A cada paciente se le realizó la obtención de muestras de sangre venosa periférica (SVP) al cuarto día desde el inicio de los síntomas. Estas muestras fueron recolectadas utilizando citrato de sodio como anticoagulante, destinadas al aislamiento de células mononucleares (CMSP), almacenadas a −80 º C hasta el momento de su utilización en la extracción de ARN mensajero (ARNm).

Al sexto día de la enfermedad se obtuvo una muestra de sangre para la obtención de suero y la determinación de IgM anti-DENV por ELISA para confirmación del diagnóstico clínico.[17]

Adicionalmente, a los seis meses de la infección, se obtuvo una muestra de sangre capilar colectada en papel de filtro para la serotipificación mediante ensayo de neutralización.

Determinación de la especificidad de serotipo de los anticuerpos anti-dengue

La especificidad de serotipo de los anticuerpos anti-DENV se determinó mediante un ensayo de neutralización por reducción del número de placas simplificado, basado en el método descrito por *Morens* y otros[18] para DENV en células BHK-21 con modificaciones.[19] Este enfoque permitió inferir el serotipo infectante, a partir del patrón de neutralización serológica frente a los cuatro serotipos del DENV.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Para el análisis se utilizó una dilución fija 1:30 de los sueros. Se emplearon cepas de referencia para cada serotipo de DENV: Angola 7PC6/36 (DENV-1), A15 2PR 2PC6/36 (DENV-2), 116/00 6PC6/36 (DENV-3) y Dominica 5PC6/36 (DENV-4).

Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica

A partir de las muestras de SVP de cada paciente, se aislaron CMSP,[20] las cuales fueron ajustadas a la concentración de 1×10^6 células/ml para los procedimientos posteriores.

Cuantificación de los niveles de expresión del gen de IL-20

Para la extracción de ARNm de las CMSP se siguió el protocolo recomendado, según el manual del estuche comercial QIAamp *RNA Blood Mini Kit* (Qiagen GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Alemania).

La cuantificación de la expresión del gen IL-20 se realizó mediante PCR en tiempo real con transcriptasa reversa (qRT-PCR), utilizando el estuche comercial LightCycler Master SYBR Green I (Roche, Suiza), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las reacciones se llevaron a cabo en un equipo LightCycler 1.5 (Roche Applied Science).

La amplificación se realizó empleando cebadores específicos para IL-20 y para el gen de expresión constitutiva hipoxantina-fosforribosiltransferasa (HPRT), utilizado como control interno para la normalización de la expresión génica. Las secuencias de los cebadores empleados se muestran en la tabla 1. La especificidad de la amplificación se verificó mediante el análisis de la curva de fusión.

Tabla 1 - Cebadores empleados

Citocina	Cebadores sentido/antisentido
IL-20	CGA TGC TGC CTG CG/GCT GCC TGA GGT TCC AGC TT
HPRT	AGT CTG GCT TAT ATC CAA CAC TTC G/GAC TTT GCT TTC CTT GGT CAG G

Nota: HPRT: hipoxantina-fosforribosil transferasa.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

La cuantificación relativa de la expresión del gen IL-20 se determinó mediante el método $2^{-\Delta CT}$, normalizando los valores de Ct de IL-20 respecto a HPRT.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa *IBM SPSS Statistics* versión 20 y para la realización de gráficos se empleó el programa *GraphPad PRISM* versión 10. Se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar los niveles de expresión del gen de la IL-20 entre los grupos DCSA y DSSA, y para la asociación entre la expresión génica y la presencia o ausencia de signos y síntomas.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IPK y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki. Todos los participantes otorgaron consentimiento informado escrito para la toma de muestras. Las muestras fueron obtenidas por personal capacitado bajo normas de bioseguridad, y los datos se manejaron de forma codificada para garantizar la confidencialidad.

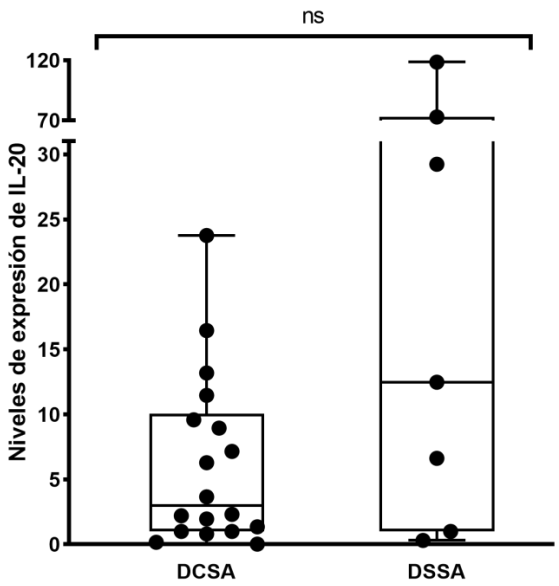
Resultados

De los 25 pacientes incluidos en el estudio, 18 fueron clasificados como DCSA y siete como DSSA, los cuales tenían una infección por DENV-4, según el ensayo de neutralización realizado.

Comparación de los niveles de expresión del gen de IL-20 entre los grupos clínicos

Aunque los niveles de expresión del gen de la IL-20 al cuarto día de la enfermedad no mostraron diferencias significativas entre los grupos con distinto grado de severidad (DCSA *vs.* DSSA) (p = 0,164) (fig. 1), se observó una tendencia a mayores niveles de expresión del gen en los pacientes con DSSA (DCSA: mediana 2,99, RIQ 9,06; DSSA: mediana 12,47, RIQ 72,01).

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES



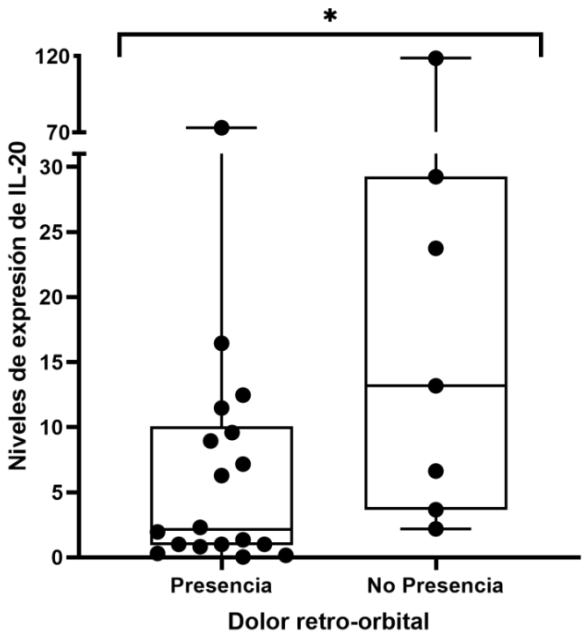
Leyenda: DCSA: dengue con signos de alarma, DSSA: dengue sin signos de alarma, ns: no significativo. Los puntos representan la distribución de los niveles de expresión del gen para cada paciente.

Fig. 1 - Relación de los niveles de expresión del gen de la IL-20 respecto a los grupos diagnóstico. Prueba realizada*:* U de Mann-Whitney, p = 0,164. Nivel de significación a = 0,05, n = 25.

Asociación entre los niveles de expresión del gen de IL-20, y los signos y síntomas clínicos

Los niveles de expresión del gen al cuarto día fueron significativamente mayores en los pacientes que no presentaron dolor retro-orbital (n = 7) en comparación con quienes lo reportaron (n = 18) (*p* = 0,034) (fig. 2).

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES



Leyenda: Cada punto representa el valor individual de la expresión génica.

Fig. 2 - Comparación de los niveles de expresión del gen de la IL-20 entre los grupos Presencia y No Presencia de dolor retro-orbital en los pacientes con cuadro febril y diagnóstico clínico de dengue. La diferencia entre grupos se evaluó mediante U de Mann-Whitney (p = 0,034). Nivel de significación a = 0,05, n = 25.

Para el resto de los signos y síntomas evaluados no se observaron asociaciones significativas (tabla 2); sin embargo, la presencia de *rash* mostró una tendencia a la asociación con los niveles disminuidos de expresión del gen de la IL-20 (*p* = 0,054).

Tabla 2 - Asociación de los niveles de expresión del gen de la IL-20 con los síntomas reportados por los pacientes con diagnóstico clínico de dengue (n = 25)

Síntoma	**Mediana IL-20 (RIQ)**		***p***
	Presencia	**No Presencia**	
Trombocitopenia	6,72 (1,50-15,63)	1,00 (0,17-8,11)	0,103
Hemoconcentración	7,16 (2,20-13,18)	4,29 (1,00-13,47)	0,628
Leucopenia	6,45 (1,09-13,00)	1,96 (0,24-11,80)	0,308

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Fiebre	6,28 (1,00-12,83)	-	-
Cefalea	3,66 (1,00-13,18)	6,72 (6,28-6,71)	0,841
Nauseas	4,29 (1,26-27,61)	6,63 (1,00-13,18)	0,824
Vómitos *	1,83 (0,65-12,72)	7,16 (1,96-13,18)	0,165
Petequias	-	6,45 (1,00-13,00)	0,488
Exantema	-	4,97 (1,00-12,22)	0,331
Eritema	-	4,97 (1,00-12,75)	0,405
Rash †	1,18 (0,27-2,07)	7,16 (1,48-14,82)	0,054
Sudoración	2,20 (0,17-18,47)	6,45 (1,09-12,22)	0,541
Somnolencia	-	6,45 (1,09-13,00)	0,096
Diarreas	2,33 (1,00-2,33)	6,63 (1,00- 3,18)	0,423
Tos	1,00 (0,31-1,00)	6,45 (1,62-13,99)	0,241
Decaimiento	8,87 (1,09-25,23)	3,67 (0,66-9,26)	0,253
Malestar general	3,66 (1,35-23,75)	6,90 (0,95-12,65)	0,827
Astenia	1,66 (0,95-13,99)	6,63 (1,96-12,47)	0,471
Anorexia	8,87 (1,33-21,93)	2,20 (0,65-9,26)	0,191
Pérdida de equilibrio	-	4,97 (1,00-13,00)	0,579
Hipersensibilidad	-	6,45 (1,09-13,00)	0,331
Al menos un tipo de sangramiento *	4,24 (1,09-11,68)	6,63 (0,91-14,46)	0,816
Gingivorragia *	4,24 (1,56-11,45)	6,63 (1,00-14,46)	0,941
Metrorragia *	6,28 (1,00-10,17)	5,15 (1,09-15,46)	0,734
Epistaxis *	-	4,97 (1,00-12,22)	0,212
> 1 tipo de sangramiento	9,73 (6,28-9,73)	3,66 (1,00-12,47)	0,483
Dolor abdominal *	2,93 (1,22-10,05)	6,63 (1,00-16,45)	0,471
Dolor retro-orbital	2,14 (0,95-10,05)	13,18 (3,66-29,24)	0,034
Mialgia	4,97 (1,99-25,12)	6,63 (0,81-12,47)	0,405

(cc) BY-NC Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Artralgia	6,45 (1,50-14,73)	3,66 (0,66-12,83)	0,571
Dolor epigástrico	2,31 (0,16-2,31)	6,45 (1,00-14,00)	0,503
Lumbalgia	1,35 (0,66-11,36)	6,90 (1,24-13,00)	0,121
Raquialgia	-	6,45 (1,09-13,00)	0,127

Nota: Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para comparar los niveles de expresión del gen de la IL-20 entre pacientes con presencia y sin presencia de cada signo y síntoma clínico. Se consideraron estadísticamente significativas las $p < 0,05$. Las *p* significativas se muestran en negrita.

* Variables consideradas signos de alarma según la clasificación de dengue de la OPS/OMS en 2009.[4]

† Asociación cercana al nivel de significación estadística.

Discusión

En este estudio se evaluó la expresión del gen de la IL-20 en pacientes con síndrome febril y diagnóstico clínico-serológico de dengue al cuarto día de evolución, momento clínicamente relevante porque coincide con la transición entre la fase febril y la fase crítica del dengue. La literatura describe que el deterioro clínico puede manifestarse, generalmente, entre los días tres y cinco de evolución, con un promedio cercano a 3,75 días, período en el que se inicia la fuga plasmática y otras alteraciones propias del agravamiento.[21,22]

Aunque se ha propuesto que algunas citocinas de la familia de la IL-10 pueden participar en la inmunopatogenia del dengue, especialmente en la regulación de respuestas inflamatorias y en la disfunción endotelial,[23,24] la evidencia disponible sobre la IL-20 es escasa. Por ello, nuestros resultados representan una aproximación inicial en la exploración de su posible rol durante la enfermedad.

Los niveles de expresión génica de esta citocina al cuarto día de la enfermedad no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con DCSA y DSSA. Este resultado no necesariamente implica ausencia de asociación biológica; más bien sugiere que en el grupo de estudio, el cuarto día de evolución podría no ser el momento en el que la expresión de IL-20 refleje diferencias vinculadas a la gravedad clínica. De manera descriptiva, se observó que los pacientes con DSSA presentaron valores mayores de expresión génica en comparación con quienes presentaron signos de alarma, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística. Este hallazgo contrasta con lo descrito para otras citocinas proinflamatorias, cuya elevación temprana se ha asociado con las formas graves de la enfermedad.[25] En este caso, esto pudiera deberse a un pico en la cinética de expresión de esta citocina

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

en fases más tempranas o más tardías de la enfermedad, lo que no pudo ser evaluado por confinar el estudio a un solo día de evolución; asimismo, las diferencias en el tamaño muestral entre los distintos grupos pueden haber influido en nuestros resultados. Aumentar el número de pacientes por grupo y añadir un grupo con dengue grave, podría orientar mejor sobre si la IL-20 tiene realmente un papel protector o no frente al agravamiento de la enfermedad.

El dolor retro-orbital es una manifestación clínica distintiva del dengue,[26,27] descrito como parte de un síndrome doloroso relacionado con neuroinflamación mediada por citocinas.[28] Aunque los mecanismos específicos del dolor retro-orbital en infecciones por arbovirus no han sido completamente dilucidados, estudios experimentales han demostrado que la inflamación ocular puede activar vías nociceptivas del nervio trigémino, y desencadenar dolor mediante mecanismos periféricos y centrales de neuroinflamación.[29]

Uno de los hallazgos relevantes en esta investigación fue la asociación entre los menores niveles de expresión del gen de la IL-20 con la presencia de este síntoma. Si bien la IL-20 pertenece a la familia de citocinas IL-10, se ha demostrado que actúa principalmente sobre células epiteliales y participa en procesos de defensa y homeostasis tisular,[30] y que puede modular funciones endoteliales como proliferación y remodelación vascular en modelos experimentales.[31] Sin embargo, su papel en infecciones virales sistémicas no está completamente definido, por lo que la relación observada en nuestro estudio debe interpretarse con cautela y requiere investigaciones adicionales para esclarecer su significado biológico.

Aunque esta asociación no se extendió a otros signos clínicos, se observó una tendencia entre los niveles de expresión del gen y el *rash* cutáneo. Los pacientes sin esta manifestación clínica mostraron mayores niveles de expresión, con una significación cercana al umbral estadístico. Aunque no permite establecer una asociación concluyente, podría sugerir que la expresión de IL-20 no se relaciona directamente con los procesos inflamatorios cutáneos observados en el dengue, o alternativamente, que su papel inmunomodulador depende de interacciones con otros mediadores de la respuesta inmune frente al virus.

Se concluye que, en conjunto, los resultados de este estudio sugieren un patrón consistente en que los mayores niveles de expresión del gen de la IL-20 se observaron en pacientes que no presentaron ciertas manifestaciones clínicas, así como en aquellos sin signos de alarma. Considerando que esta citocina pertenece a la familia de la IL-10, dentro de la cual se incluyen mediadores con funciones inmunomoduladoras,[32] es posible plantear la hipótesis de que la IL-20 pudiera participar en mecanismos regulatorios de la respuesta inflamatoria durante la

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

infección por dengue. En modelos bacterianos se ha demostrado que IL-20 modula directamente funciones de los neutrófilos, lo que respalda su posible papel regulador en contextos infecciosos.[16]

No obstante, se debe considerar que la principal limitación en este estudio fue el reducido tamaño de la muestra, en especial la diferencia entre los grupos, lo que limita la potencia estadística. Aun así, constituye una primera aproximación al papel de esta citocina en el dengue y abre la posibilidad a investigaciones adicionales enfocadas en estudiar la cinética completa de IL-20 desde los primeros días de fiebre y evaluar simultáneamente otras citocinas de la misma familia. Futuras investigaciones con muestras más amplias y análisis integradores permitirán clarificar su papel en la protección o en la inmunopatogenia del dengue.

Agradecimientos

Se agradece la participación de la estudiante Dunia Lee Mustelier en la realización de parte de los experimentos de expresión de genes. Se agradece a los doctores Daniel González y Osvaldo Castro por la gestión hospitalaria y la atención de casos en el Hospital del IPK.

Referencias bibliográficas

1. Ruschel MA, Panda PK, Farmer A. Dengue Fever. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [acceso 14/05/2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/

2. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. The Lancet. 2024;403(10427):667-82. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X

3. Parveen S, Riaz Z, Saeed S, Ishaque U, Sultana M, Faiz Z, *et al.* Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. J Water Health. 2023;21(11):1632-50. DOI: https://doi.org/10.2166/wh.2023.114

4. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009 [acceso15/05/2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143157/

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

5. Espindola SL, Fay J, Carballo GM, Pereson MJ, Aloisi N, Badano MN, *et al*. Secondary Dengue Infection Elicits Earlier Elevations in IL-6 and IL-10 Levels. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(20):11238. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms252011238

6. Khanam A, Gutiérrez-Barbosa H, Lyke KE, Chua JV. Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection. Viruses. 2022;14(11):2575. DOI: https://doi.org/10.3390/v14112575

7. Sabat R. IL-10 family of cytokines. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2010;IL-10 Family of Cytokines21(5):315-24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.11.001

8. Wang K, Zhan HQ, Hu Y, Yuan ZY, Yang JF, Yang DS, *et al*. The role of interleukin-20 in liver disease: Functions, mechanisms and clinical applications. Heliyon. 2024;10(9). DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29853

9. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, *et al*. The Effects of IL-20 Subfamily Cytokines on Reconstituted Human Epidermis Suggest Potential Roles in Cutaneous Innate Defense and Pathogenic Adaptive Immunity in Psoriasis. J Immunol. 2007;178(4):2229-40. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2229

10. Hsu YH, Li HH, Hsieh MY, Liu MF, Huang KY, Chin LS, *et al*. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(9):2722-33. DOI: https://doi.org/10.1002/art.22039

11. Chen WY, Cheng BC, Jiang MJ, Hsieh MY, Chang MS. IL-20 Is Expressed in Atherosclerosis Plaques and Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(9):2090-5. DOI: https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000232502.88144.6f

12. Wei CC, Hsu YH, Li HH, Wang YC, Hsieh MY, Chen WY, *et al*. IL-20: biological functions and clinical implications. J Biomed Sci. 2006;13(5):601-12. DOI: https://doi.org/10.1007/s11373-006-9087-5

13. Chen J, Caspi RR, Chong WP. IL-20 receptor cytokines in autoimmune diseases. J Leukoc Biol. 2018;104(5):953-9. DOI: https://doi.org/10.1002/JLB.MR1117-471R

14. 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;189(8):1411-8. DOI: https://doi.org/10.1086/383043

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

15. Madouri F, Barada O, Kervoaze G, Trottein F, Pichavant M, Gosset P. Production of Interleukin-20 cytokines limits bacterial clearance and lung inflammation during infection by Streptococcus pneumoniae. eBioMedicine. 2018;37:417-27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.031

16. Gough P, Ganesan S, Datta SK. IL-20 signaling in activated human neutrophils inhibits neutrophil migration and function. J Immunol. 2017;198(11):4373-82. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700253

17. Vázquez S, Pérez AB, Ruiz D, Rodríguez R, Pupo M, Calzada N, *et al*. Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. Journal of Clinical Virology. 2005;33(2):132-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.013

18. Morens DM, Halstead SB, Repik PM, Putvatana R, Raybourne N. Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BHK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. Journal of Clinical Microbiology. 1985;22(2):250-4. DOI: https://doi.org/10.1128/jcm.22.2.250-254.1985

19. Alvarez M, Rodriguez-Roche R, Bernardo L, Morier L, Guzman MG. Improved Dengue Virus Plaque Formation on BHK21 and LLCMK2 Cells: Evaluation of Some Factors. 2005 [acceso 15/05/2026];29. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/164112

20. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1968 [acceso15/05/2026];97:77-89. Disponible en: https://europepmc.org/article/MED/4179068

21. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. J Infect Dis. 2017;215(suppl_2):S89-95. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649

22. Guzmán MG, Alvarez M, Rodriguez R, Rosario D, Vázquez S, Valdés L, *et al*. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. International Journal of Infectious Diseases. 1999;3(3):130-5. DOI: https://doi.org/10.1016/S1201-9712(99)90033-4

23. Malavige GN, Gomes L, Alles L, Chang T, Salimi M, Fernando S, *et al*. Serum IL-10 as a marker of severe dengue infection. BMC Infect Dis. 2013;13(1):341. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-341

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

24. Dash MK, Samal S, Rout S, Behera CK, Sahu MC, Das B. Immunomodulation in dengue: towards deciphering dengue severity markers. Cell Commun Signal. 2024;22(1):451. DOI: https://doi.org/10.1186/s12964-024-01779-4

25. Patra G, Saha B, Mukhopadhyay S. Increased levels of pentraxins protein and cytokines bear good association in patients with severe dengue infection. Sci Rep. 2021;11(1):511. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-80144-0

26. Ma HD. Dengue Fever: Ophthalmological Perspective. International Journal of Tropical Diseases. 2021;4(1):047. DOI: https://doi.org/10.23937/2643-461X/1710047

27. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. The Lancet Infectious Diseases. 2002;2(1):33-42. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00171-2

28. Naderian R, Paraandavaji E, Maddah AH, Keshavarzi S, Habibian A, Naderian R, *et al*. Pathophysiology and + dengue-associated neurological disorders. Front Microbiol. 2025;16. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1536955

29. Launay PS, Reboussin E, Liang H, Kessal K, Godefroy D, Rostene W, *et al*. Ocular inflammation induces trigeminal pain, peripheral and central neuroinflammatory mechanisms. Neurobiology of Disease. 2016;88:16-28. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.12.017

30. Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines - from host defence to tissue homeostasis. Nat Rev Immunol. 2014;14(12):783-95. DOI: https://doi.org/10.1038/nri3766

31. Hsieh MY, Chen WY, Jiang MJ, Cheng BC, Huang TY, Chang MS. Interleukin-20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner. Genes Immun. 2006;7(3):234-42. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364291

32. Wang X, Wong K, Ouyang W, Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11(2):a028548. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Contribución de los autores

Conceptualización: Beatriz Sierra Vázquez y Ana B. Pérez Díaz.

Curación de datos: Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar y Gissel García Menéndez.

Análisis formal: Beatriz Sierra Vázquez, Ana B. Pérez Díaz y Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar.

Adquisición de fondos: Beatriz Sierra Vázquez.

Investigación: Eglis Aguirre Pérez y Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar.

Metodología: Beatriz Sierra Vázquez, Ana B. Pérez Díaz, Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar, Mayling Álvarez Vera y Gissel García Menéndez.

Administración del proyecto: Beatriz Sierra Vázquez.

Recursos: Beatriz Sierra Vázquez.

Supervisión: Gissel García Menéndez y María G. Guzmán Tirado.

Validación: Beatriz Sierra Vázquez.

Visualización: Beatriz Sierra Vázquez, Ana B. Pérez Díaz y Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar.

Redacción-borrador original: Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar.

Redacción-revisión y edición: Lázaro Enmanuel Lavandero Zaldivar, Beatriz Sierra Vázquez y Ana B. Pérez Díaz.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES