

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Dinámica de la respuesta inmune en la infección por virus del dengue

## Dynamics of the immune response in dengue virus infection

Daynelis Pardo Martínez<sup>1</sup> Blayser Ojeda Martínez<sup>2</sup> Alain Alonso Remedios<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Holguín, Cuba

### Cómo citar este artículo:

---

#### Resumen

La infección por virus del dengue se ha incrementado enormemente en las últimas décadas. El desarrollo de vacunas constituye una estrategia fundamental en el control de la enfermedad. Sin embargo, el sistema inmune juega un papel fundamental en la aparición de formas graves, de ahí que sea importante comprender la inmunopatogenia de la enfermedad, propósito al que coadyuva esta revisión. Se explica como el virus entra a las células huésped mediado por receptores relacionados con el sistema inmune. La presencia de anticuerpos heterólogos no neutralizantes amplifica la infección viral. Durante la respuesta inmune se producen citocinas proinflamatorias, lo que unido a la acción de los anticuerpos heterólogos, el sistema de complemento y la acción de poblaciones celulares inducen el daño endotelial y los trastornos de la coagulación característicos de esta enfermedad. Finalmente basado en los signos de alarma que han sido asociados con las formas graves, la OMS emitió una nueva clasificación que orienta hacia un diagnóstico oportuno.

**Palabras clave:** sistema inmunológico, virus del dengue, vacunas contra el dengue

#### Abstract

Dengue virus infection has noticeably increased in recent decades. Vaccines development constitutes an essential strategy in the disease control. The immune system, however, plays an essential role in the appearance of severe forms, reason which provides a great importance to understanding the disease immuno-pathogenesis; this review contributes to this purpose. It is explained how the virus enters host cells mediated by receptors related to the immune system. The presence of non-neutralizing heterologous antibodies amplifies the viral infection. During the immune response, inflammatory cytokines are produced, which, together with the action of heterologous antibodies, the complement system and the action of cell populations, induce endothelial damage and the characteristic coagulation disorders of this disease. Finally, based on the warning signs associated with severe forms, the WHO issued a new classification which guides towards an opportune diagnosis.

**Key words:** immune system, dengue virus, dengue vaccines

---

**Aprobado:** 2017-12-05 10:22:33

**Correspondencia:** Daynelis Pardo Martínez. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. [alain.alonso@gal.sld.cu](mailto:alain.alonso@gal.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la incidencia de infección por el virus del dengue se ha incrementado enormemente en el mundo, el número real de casos está insuficientemente notificado; según una estimación reciente se producen de 50 a 100 millones infecciones por dengue cada año, de los cuales 250 a 500 mil se manifiestan como fiebre hemorrágica del dengue.<sup>1</sup> En un estudio sobre la prevención del dengue se estima que 3900 millones de personas de 128 países están en riesgo de infección por el virus del dengue.<sup>2</sup> Desde el año 2000, se ha convertido en la segunda enfermedad más común de las transmitidas por mosquitos y que afectan a los seres humanos, después de la malaria.<sup>3</sup> Es importante destacar que existen varios factores que han contribuido a la propagación del vector como son el crecimiento de la población y la urbanización incontrolada sobre todo en países en vía de desarrollo, lo que da lugar a un deterioro de los sistemas de higiene municipales<sup>4</sup> y la falta de control eficaz de las poblaciones de mosquito en zonas endémicas.<sup>5</sup>

Las primeras referencias del dengue en Cuba datan de 1782 en Remedios. Posteriormente se reportaron brotes en 1827, 1848, 1849 y 1897.<sup>6</sup> En 1950 comienza la actual pandemia de dengue en el mundo,<sup>3</sup> 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 Cuba en los años 1997 y 2001; todas estas epidemias se caracterizaron por la circulación de un solo serotipo.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

El deterioro de las condiciones higiénicas en la población influye negativamente en la situación epidemiológica, lo cual hace que favorezca la reaparición de la enfermedad. En Cuba, el número de casos se ha incrementado de forma alarmante y la enfermedad ha tenido una forma ascendente.<sup>8</sup> Es por esta situación que se hace necesario disponer de una vacuna preventiva para esta enfermedad a fin de contribuir con su erradicación, aunque desde 1929 existen intentos de utilizar una vacuna para el dengue.<sup>9</sup>

La vacuna más avanzada, que es desarrollada por la empresa francesa Sanofi Pasteur, había sido evaluada antes con niños en otro ensayo que se hizo en cinco países de Asia. Después de una historia de 86 años de búsqueda, los primeros resultados de una vacuna en fase III en América Latina son un hito importante: tuvo un 60,8 % de eficacia global en cinco países latinoamericanos.<sup>10</sup>

Una vacuna fue prevista para finales del 2015 y superó por primera vez un ensayo clínico en fase III. No dio una protección total, pero marcó un "hito". Es una vacuna "tetravalente" porque brinda protección contra los 4 serotipos del virus.<sup>2</sup> El ensayo se llevó a cabo entre 2011 y 2012 en más de 20.000 niños sanos de entre 9 a 16 años de Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras. Recibieron tres dosis.<sup>11</sup> Sin embargo, la búsqueda de una vacuna 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 cuatro serotipos.<sup>9,12</sup> Sin embargo una de las limitantes en el desarrollo de vacunas contra el dengue es sin duda lograr un candidato que responda de manera similar ante los antígenos de los cuatro serotipos, dado a que el sistema inmune juega un papel primordial en el desarrollo de las formas graves de la enfermedad.<sup>13</sup>

Por ello se hace necesario entender cuál es la dinámica de la respuesta inmune en los pacientes con dengue como parte de la patogenia de la enfermedad. Es por ello que realizamos la presente revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en los mecanismos inmunopatogénicos de esta enfermedad.

## MÉTODOS

Para el desarrollo de esta investigación se realizó una revisión bibliográfica usando el motor de búsqueda de Pubmed, donde se usaron los descriptores DeSC: dengue, dengue AND Immune system, dengue AND immune response. Se obtuvieron 7188 resultados. Se incluyeron aquellos artículos de menos de cinco años de publicados, de acceso abierto. La fuente original se encontraba mayoritariamente en idioma inglés por lo cual se realizó la traducción de los artículos para su posterior análisis y uso en la actual publicación. Adicionalmente se realizó una búsqueda en Infomed donde se buscó por revista y se utilizó el descriptor dengue con un

total de 175 resultados.

**DESARROLLO**

**Virus del dengue**

El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferentes (1, 2, 3 y 4) que comparten analogías estructurales y patogénicas con una homología de secuencia de aproximadamente 70 %, que es mayor entre

los serotipos 1-3 y 2-4.<sup>1</sup> El genoma viral es una cadena de ARN simple de polaridad negativa, que codifica tres proteínas estructurales: la cápside (C), que rodea y protege al ácido nucleico, la proteína de membrana (M) y la envoltura (E).<sup>9</sup> La glicoproteína E particularmente media la fusión de membrana, induce la formación de anticuerpos neutralizantes, inhibidores de la hemaglutinación y anticuerpos inmunoamplificadores; además, en ella se localiza el receptor viral.<sup>2</sup> (Figura 1).

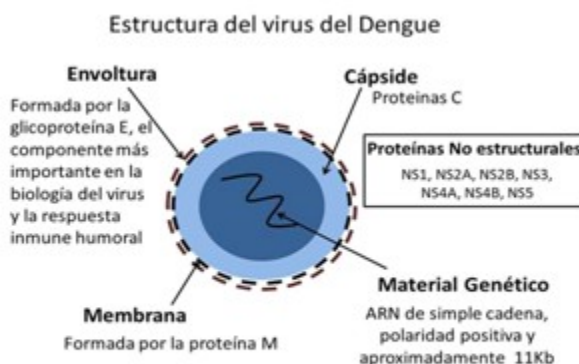


Figura: 1. Muestra la estructura general del virus del dengue

Además, el genoma viral codifica siete proteínas no estructurales 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'; la proteína NS1 participa en la maduración viral,<sup>14</sup> la proteína NS3 tiene función helicasa y proteasa y en la NS5 radica la función polimerasa del virus.<sup>15</sup> La proteína prM (precursor de la proteína M) protege a la proteína E del pH ácido del medio durante la maduración viral que evita su cambio conformacional irreversible.<sup>15</sup>

**Patogenia de la enfermedad**

La infección por virus del dengue se transmite por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, donde se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales y los queratinocitos).<sup>16</sup>

Se ha demostrado que el primer blanco de este 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, lo que contribuye a la diseminación del virus cuando estas migran a los ganglios linfáticos.<sup>17</sup>

a entrada del virus a la célula está mediada por la unión del virión a receptores específicos expresados en las células como los receptores de manosa, los receptores DC-SING, CD14, receptor de Manosa, heparan sulfato, Proteínas HSP70/HSP90, proteína reguladora de la glucosa (GRP78), el receptor de laminina y las proteínas TIM y TAM. También existen evidencias que el virus puede entrar en las células humanas a través de la interacción con otras moléculas como los receptores de vitronectina, los receptores scavenger y los receptores KIR.<sup>18</sup> (Figura 2).

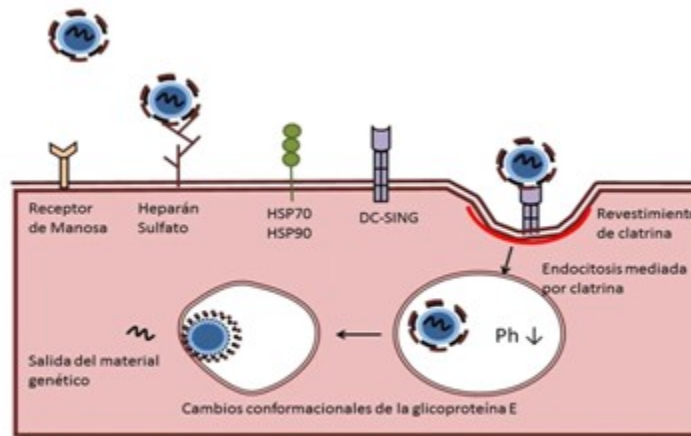


Figura: 2. Ilustra los principales receptores involucrados en la entrada del virus del dengue a la célula hospedera.

Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monocitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático. Como resultado de esta primera viremia la infección se extiende a las células dendríticas

(CD) del resto de la economía, monocitos-macrófagos, células endoteliales y hepatocitos. Sin embargo, la viremia no guarda relación con la severidad de la enfermedad, a diferencia de otros marcadores inmunológicos como los niveles de citoquinas proinflamatorias y la población de monocitos-macrófagos.<sup>19</sup> (Figura 3).

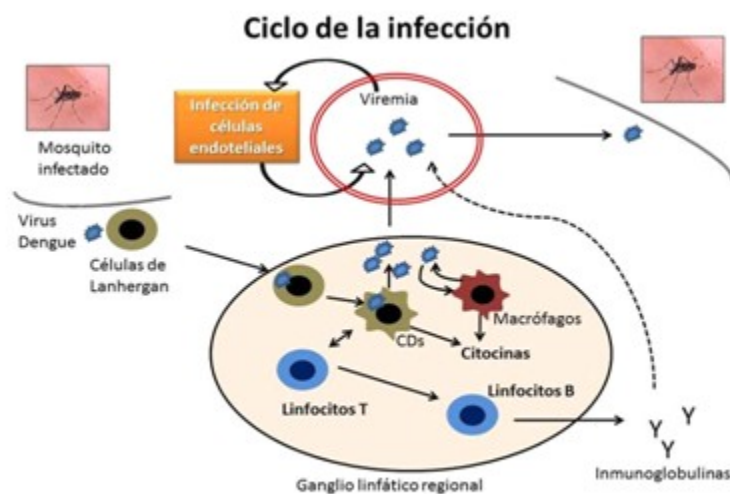


Figura: 3. Ilustra los principales eventos involucrados en las primeras etapas del ciclo de la infección por virus del dengue.

La transmisión del virus del enfermo al mosquito está influenciada por diversos factores, entre ellos, que los títulos de virus en la sangre del paciente, para el caso de los serotipos 1 y 2 requieren un menor número de copias de ARN virales/mL que para los serotipos 3 y 4.<sup>20</sup> Un estudio revela que en títulos entre 6,2 y 7,5 Log, 10 copias de ARN viral/mL son suficientes para que ocurra infección en más del 50 % de los mosquitos que pican al enfermo. El tiempo de evolución de la enfermedad es otro elemento importante en la infección del mosquito; de forma general el humano es infectante para el mosquito desde 1,5 días antes del inicio de los síntomas hasta 5 días después de iniciado el cuadro.<sup>21</sup>

Durante la infección por virus del dengue el sistema inmune responde con la producción de diversas citocinas porinflamatorias, las cuales están relacionadas con la patogenia de la enfermedad.<sup>22</sup> La proteína viral NS1 es reconocida por los receptores tipo toll TLR2 y TLR6 los cuales contribuyen con la expresión de citocinas porinflamatorias.<sup>23</sup> En especial los macrófagos se convierten en uno de los principales productores de citoquinas como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ .<sup>24</sup> Particularmente el TNF- $\alpha$  se relaciona con las manifestaciones

hemorrágicas al favorecer la trombocitopenia y la disfunción endotelial.<sup>25</sup>

Las células dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos T<sub>CD4</sub> los cuales se activan y cooperan con los linfocitos B produciendo respuesta de anticuerpos. La respuesta de anticuerpos constituye un elemento crítico en la patogenia de la enfermedad.<sup>26</sup> Está demostrado que los anticuerpos producidos contra una cepa no necesariamente son neutralizantes, esto se debe a diferencias entre los epitope del dominio III de las proteínas de la envoltura.<sup>27</sup> Los anticuerpos no neutralizantes favorecen la entrada de los virus a las células mononucleares con lo cual se amplifica la infección.<sup>28</sup>

Adicionalmente la acción de estos anticuerpos heterólogos provoca la activación del complemento por la vía clásica con el aumento de anafilatoxinas (C3a y C5a) que constituyen un importante mediador del aumento de la permeabilidad vascular.<sup>29</sup> Por otra parte, estos anticuerpos están implicados en la aparición de los fenómenos hemorrágicos, pues se ha descrito que existe reactividad cruzada contra las plaquetas, células endoteliales y proteínas plasmáticas relacionadas con la cascada de la coagulación.<sup>30,31</sup> (Figura 4).



Figura: 4. Ilustra los principales efectos inmunopatogénicos de los anticuerpos heterólogos involucrados en la infección por virus del dengue.

El virus del dengue puede infectar directamente las células progenitoras en la médula ósea, de

esta manera suprimir la hematopoyesis; adicionalmente la formación de anticuerpos que

reconocen por reacción cruzada estructuras de las plaquetas contribuye con la trombocitopenia característica de esta enfermedad;<sup>32</sup> ambos efectos contribuyen con la aparición de hemorragias pues disminuye la producción de plaquetas y aumenta su destrucción en periferia. (Figura 5).

Adicionalmente el virus del dengue infecta provocando apoptosis y liberación de citocinas porinflamatorias.<sup>33</sup> Estos eventos traen como consecuencia disfunción endotelial y aumento de la permeabilidad vascular lo que facilita la

aparición de fenómenos hemorrágicos.<sup>34</sup> Finalmente durante la infección por el virus del dengue ocurre necrosis de los hepatocitos secundaria a la infiltración de este órgano por células del sistema inmune como LTC y NK, las cuales destruyen los hepatocitos infectados. Como consecuencia de este hecho en los pacientes se elevan las aminotransferasas y el hígado disminuye su capacidad de producir factores de la coagulación y proteínas plasmáticas lo cual contribuye de manera decisiva a la aparición de fenómenos hemorrágicos.<sup>35</sup> (Figura 5).

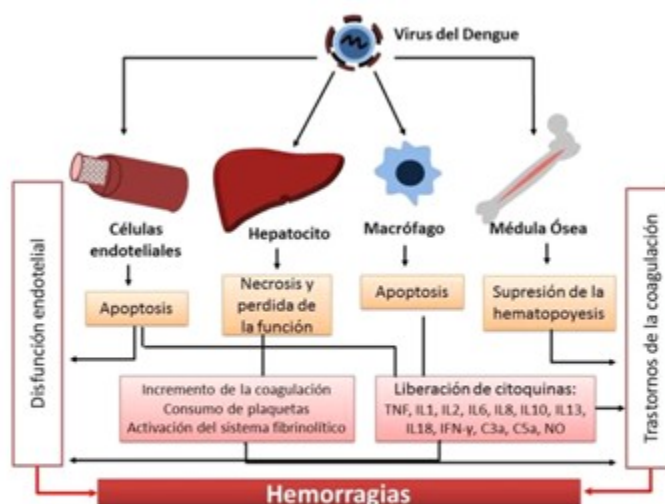


Figura: 5. Ilustra los principales mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la aparición de fenómenos hemorrágicos durante la infección por virus del dengue.

### Cuadro clínico de la enfermedad

La infección por dengue puede evolucionar de forma asintomática o sintomática; dentro de esta última la fiebre indiferenciada es observada con mayor frecuencia en los niños. A mediados de los años 70 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación de la gravedad de dengue con el fin de ayudar al diagnóstico, al abordaje de los pacientes y al monitoreo de la enfermedad. Se definieron entonces los conceptos: fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, dengue hemorrágico (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD).<sup>36</sup>

Esta definición fue muy cuestionada pues en la mayoría de los países donde hay casos de

dengue y dengue hemorrágico los síntomas clínicos y los hallazgos de laboratorio no concuerdan con los definidos por la OMS en esa clasificación, por lo tanto, esta enfermedad se clasifica actualmente, con la aprobación de una nueva clasificación en el año 2009, de acuerdo a niveles de gravedad en: dengue con o sin presencia de signos de alarma y dengue grave (Figura 6) sobre la base de datos clínicos y de laboratorio.<sup>15</sup>

La actual clasificación en niveles de gravedad tiene un alto potencial para ayudar a los clínicos a tomar decisiones en cuanto a dónde y cuán intensamente debe ser observado y puesto en tratamiento un paciente y ha demostrado ser

más efectiva que la clasificación de FD/FDH/SCD

para un rápido reconocimiento de la enfermedad grave.

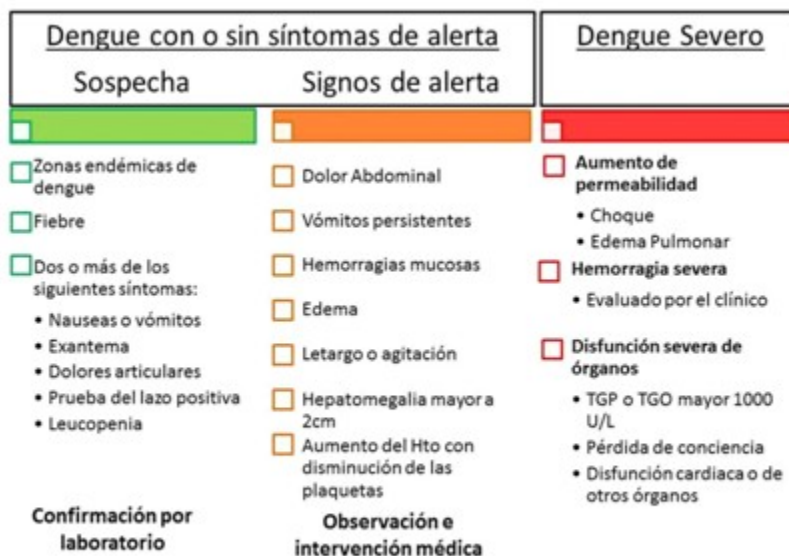


Figura: 6. Ilustra la clasificación de la OMS vigente para la infección por virus del dengue.

A modo de resumen se puede decir que en los pacientes con formas graves del dengue se ha demostrado la asociación con marcadores del sistema inmune y las manifestaciones hemorrágicas. Dentro de los elementos que con mayor frecuencia se refieren en la literatura encontramos los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-10, IFN- $\gamma$ . Adicionalmente las formas graves se describen con mayor frecuencia en infecciones subsecuentes lo que demuestra el papel de los anticuerpos de memorias en la inmunopatogenia de los fenómenos hemorrágicos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Tsai JJ, Chokephaibulkit K, Chen PC, Liu LT, Hsiao HM, Lo YC, et al. Role of cognitive parameters in dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. J Biomed Sci. 2013 ; 20: 88.
2. De La Guardia C, Lleonart R. Progress in the Identification of Dengue Virus Entry/Fusion Inhibitors. BioMed Research International. 2014 (2014): 1-13.
3. Lugones M, Ramírez M. Dengue. Rev Cubana

Med Gen Integr [revista en Internet]. 2012 [ cited 23 Feb 2016 ] ; 28 (1): [aprox. 8p]. Available from : [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000100015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100015).

4. Endy TP. Human immune responses to dengue virus infection: lessons learned from prospective cohort studies. Front Immunol. 2014 ; 5: 183.

5. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis. 2012 ; 6: e1760.

6. Ochoa MR, Casanova MC, Díaz MA. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. Rev Arch Med Camagüey [revista en Internet]. 2015 [ cited 23 Feb 2016 ] ; 19 (2): [aprox. 19p]. Available from : [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000200013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200013).

7. González D, Castro O, Rodríguez F, Portela D, Garcés M, Martínez A, et al. Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3,

- Ciudad de La Habana, 2001-2002. *Rev Cubana Med Trop* [revista en Internet]. 2008 [ cited 23 Feb 2016 ]; 60 (1): [aprox. 13p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602008000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100007).
8. Lemus ER, Corratgé H. Cambio climático y dengue en Cuba. *Rev Cub Med Gen Integ* [revista en Internet]. 2009 [ cited 23 Feb 2016 ]; 25 (4): [aprox. 13p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252009000400019](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000400019).
9. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines*. 2014 ; 2 (1): 3-9.
10. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011 ; 29 (42): 7229-41.
11. Flipse J, Smit JM. The Complexity of a Dengue Vaccine: A Review of the Human Antibody Response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 ; 9 (6): e0003749.
12. Zellweger RM, Shrestha S. Mouse models to study dengue virus immunology and pathogenesis. *Front Immunol*. 2014 ; 5: 151.
13. Thomas S. Preventing Dengue — Is the Possibility Now a Reality?. *N Engl J Med*. 2015 ; 372: 172-3.
14. Fan J, Liu Y, Yuan Z. Critical role of Dengue Virus NS1 protein in viral replication. *Virol Sin*. 2014 ; 29 (3): 162-9.
15. Bacallao CG, Quintana O. Dengue. Revisión bibliográfica. *Acta Médica del Centro* [revista en Internet]. 2013 [ cited 4 Mar 2016 ]; 7 (1): [aprox. 9p]. Available from: [http://www.actamedica.sld.cu/r1\\_13/dengue.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r1_13/dengue.htm).
16. Guzman M, Halstead S, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler D, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol*. 2010 ; 8 Suppl 12: S57-S16.
17. Pang E, Loh H. Current perspectives on dengue episode in Malaysia. *Asian Pacific J Trop Med*. 2016 ; 9 (4): 395-401.
18. Cruz-Oliveira C, Freire JM, Conceição TM, Higa LM, Castanho MA, Da Poian AT. Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. *FEMS Microbiol Rev*. 2015 ; 39 (2): 155-70.
19. Singla M, Kar M, Sethi T, Kabra SK, Lodha R, Chandele A, et al. Immune Response to Dengue Virus Infection in Pediatric Patients in New Delhi, India—Association of Viremia, Inflammatory Mediators and Monocytes with Disease Severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 ; 10 (3): e0004497.
20. Nguyen M, Duong T, Vu T, Nguyen T, Tran Nguyen B, Vo T, et al. Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 ; 110 (22): 9072-77.
21. Carrington L, Simmons C. Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Front Immunol*. 2014 ; 5 (290):
22. de la Cruz SI, Puerta-Guardo HN, Flores H, González S, López I, Ortiz-Navarrete V, et al. Primary dengue virus infections induce differential cytokine production in Mexican patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 ; 111 (3): 161-7.
23. Chen J, Mah-Lee Ng M, Hann Chu JJ. Activation of TLR2 and TLR6 by Dengue NS1 Protein and Its Implications in the Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2015 ; 11 (7): e1005053.
24. Ab-Rahman HA, Rahim H, AbuBakar S, Wong PF. Macrophage Activation Syndrome-Associated Markers in Severe Dengue. *Int J Med Sci*. 2016 ; 13 (3): 179-86.
25. Pérez AB, García G, Sierra B, Álvarez M, Vázquez S, Cabrera MV, et al. Producción ex vivo de TNF $\alpha$  y óxido nítrico por células sanguíneas en presencia de virus dengue. *Rev Cubana Med Trop* [revista en Internet]. 2008 [ cited 5 May 2016 ]; 60 (1): [aprox. 9p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602008000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000100004).
26. Yam-Puc JC, García-Cordero J, Calderón-Amador J, Donis-Maturano L, Cedillo-Barrón L, Flores-Romo L. Germinal center reaction following cutaneous dengue virus infection in immune-competent mice. *Front Immunol*. 2015 ; 6: 188.
27. Álvarez CM, Díaz D, Rodríguez R, Morier L, Guzmán MG. Títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros de individuos



- posconvalescientes con dengue. *Rev Cubana Med Trop* [revista en Internet]. 2014 [ cited 5 May 2016 ] ; 66 (1): [aprox. 11p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602014000100012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602014000100012).
28. Halstead S, O'Rourke E. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *J Exp Med*. 1977 ; 146 (1): 201-17.
29. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000Research*. 2015 ; 4 (F1000 Faculty Rev): 1353.
30. Gollins S, Porterfield J. A new mechanism for the neutralization of enveloped viruses by antiviral antibody. *Nature*. 1986 ; 321 (6067): 244-6.
31. Morens D. Antibody-dependent enhancement of infection and the pathogenesis of viral disease. *Clin Infect Dis*. 1994 ; 19 (3): 500-12.
32. Leal E, Monteiro RQ, de-Oliveira LM. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*. 2015 ; 1 (16):
33. Lin JC, Lin SC, Chen WY, Yen YT, Lai CW, Lin YL, et al. Dengue viral protease interaction with NF-k dengue viral protease interaction with NF-k apoptosis and hemorrhage development. *J Immunol*. 2014 ; 193 (3): 1258-67.
34. Srikiatkachorn A, Kelley JF. Endothelial Cells in Dengue Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res*. 2014 ; 109: 160-70.
35. Sung JM, Lee CK, Wu-Hsieh BA. Intrahepatic Infiltrating NK and CD8 T Cells Cause Liver Cell Death in Different Phases of Dengue Virus Infection. *PLoS One*. 2012 ; 7 (9): e46292.
36. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat?. *World J Virol*. 2015 ; 4 (2): 113-23.