

# Dengue: revisión de la literatura actual y perspectivas a futuro

*Dengue: review of the current literature and future perspectives*

Juan Alberto Ríos Nava<sup>1</sup> \*, José Alejandro Rodríguez García<sup>1</sup>.

## RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa, estacional y con potencial epidémico causada por diferentes serotipos del virus del dengue (DENV 1-4) que son transmitidos a los humanos por el mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Es una enfermedad con una alta carga de incidencia mundial ya que afecta aproximadamente a 400 millones de personas al año. Es un problema importante, debido a que la mayor tasa de incidencia es en la edad productiva (entre los 25 y 44 años). El diagnóstico es principalmente clínico, pero las pruebas de laboratorio pueden ser útiles, sobre todo si se buscan anticuerpos específicos como IgG e IgM. El aislamiento viral, la detección de ARN viral o de antígenos como el NS1 son otras pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico. El síndrome clínico clásico de dengue se presenta con un aumento abrupto de temperatura que se puede acompañar de astenia, cefalea, mialgias, artralgias, náuseas, vómito, diarrea y rash. Las fases que comúnmente siguen al periodo de infección son la febril, crítica y de resolución. El tratamiento es sintomático, siendo los antipiréticos y la hidratación las bases de este. Aunque actualmente no hay un antiviral que trate la infección, existen muchos en investigación. El objetivo de esta revisión fue proveer información actual sobre el estado de esta enfermedad, así como las futuras opciones terapéuticas que actualmente se encuentran en investigación.

**Palabras Clave:** *Aedes*; fiebre; vacuna; virus.

## ABSTRACT

Dengue is an infectious, seasonal and potentially epidemic disease caused by different serotypes of the dengue virus (DENV 1-4), which are transmitted to the human by the *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquito. It is a disease with a high incidence of cases world-wide, as it affects approximately 400 million people per year. It is an important problem because the highest incidence is during the productive age (between 25 and 44 years). The diagnosis is mainly clinical, although laboratory tests can be useful, especially if specific antibodies like the IgG and IgM are looked for. The viral isolation, the detection of the viral RNA or antigen detection (like the NS1) are other tests that help for diagnosis. The classic clinical dengue syndrome presents with sudden temperature rising and might present with asthenia, headache, myalgias, arthralgias, nausea, vomit, diarrhea and rash. The common phases after the incubation period are the febrile, critical and recovery. The treatment is symptomatic: antipyretics, and hydration are the main bases. Although there is no antiviral treatment for this infection, there is a lot of research for antiviral treatment. The purpose of this review is to provide current information about this disease, as well as the possible future therapeutic alternatives being currently researched.

**Keywords:** *Aedes*; fever; vaccine; virus.

1. Licenciatura en Medicina, Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

\* Autor de Correspondencia: albertoriosnava@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa, estacional y con potencial epidémico causada por diferentes serotipos del virus del dengue (DENV 1-4), los cuales son transmitidos a los humanos por un vector artrópodo, el mosquito *Aedes spp.*<sup>1,3</sup>

Debido a diferencias antigénicas entre estos serotipos, la infección con uno de ellos otorga inmunidad a largo plazo solamente para ese serotipo en específico, y a corto plazo para otros serotipos<sup>4</sup>.

Es el virus transmitido por vector de mayor prevalencia a nivel mundial, encontrado en alrededor de 100 países tropicales y subtropicales y con aproximadamente 3 a 6 mil millones de personas viviendo en zonas de riesgo de transmisión. Cerca de la mitad de la población mundial está en peligro, siendo reportados alrededor de 100,000 casos cada año<sup>3,5,6</sup>.

El síndrome clínico clásico de dengue se presenta con un aumento abrupto de temperatura, que se puede acompañar de astenia, cefalea, mialgias, artralgias, náuseas, vómito, diarrea y rash<sup>6</sup>.

Ante los avances recientes en materias de epidemiología, inmunidad, así como en su fisiopatología, esta revisión buscó resumir dichos hallazgos sobre esta enfermedad, dar una visión general del panorama mundial y brindar información sobre las alternativas terapéuticas que aún se encuentran en investigación.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial anual es de alrededor de 400 millones de casos por año. Asia cuenta con el 75% de los casos a nivel mundial, seguido por Latinoamérica y África<sup>7</sup>.

En América, el costo económico de dengue ha sido estimado entre mil millones y cuatro mil millones de dólares anuales. Desde el primer brote reportado en Yakarta (Indonesia) en 1779, el dengue se ha considerado como un problema de salud pública<sup>5</sup>; una revisión reciente indicó que la incidencia de dengue en Latinoamérica y el Caribe ha incrementado en el periodo de 1995-2010<sup>8</sup>.

El dengue es endémico en más de 100 países del sur de Asia, América, Pacífico Oeste y África<sup>1</sup> (**Figura 1**). Se ha demostrado que el cambio climático podría expandir la distribución geográfica del vector del virus: el mosquito *Aedes aegypti*. Hay evidencia que los brotes epidémicos de dengue están relacionados con temperaturas tropicales, lluvias y humedad relativa<sup>10</sup>.

Para finales del 2016, un total de 291,964 casos asociados a brotes fueron reportados en la literatura, principalmente en China (27.9%), Singapur (27.0%) y Malasia (15.1%). La mayoría de

los pacientes con dengue fueron reportados en el pacífico Oeste, seguido por América, el sur de Asia y Europa<sup>5</sup>.

Entre los años 2011 a 2017, hubo un incremento importante en el número de casos de dengue, con un total de 10, 851, 043 casos en comparación al periodo del 2001 al 2010, en el cual hubo 7,641,334 casos reportados. Del 2011 al 2018 se ha incrementado hasta un 47% el número de casos reportados Comparado con las décadas anteriores (de 1980 al 2017)<sup>11</sup>.

En México, durante el año 2014 se realizó un estudio por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Hospital General de México que recolectó la información epidemiológica de 1990 al 2011 en la cual se encontró que, en la distribución por edad, la mayor tasa de incidencia se presentó entre los 25 y 44 años, lo que afecta a la población más productiva del país<sup>12</sup>.

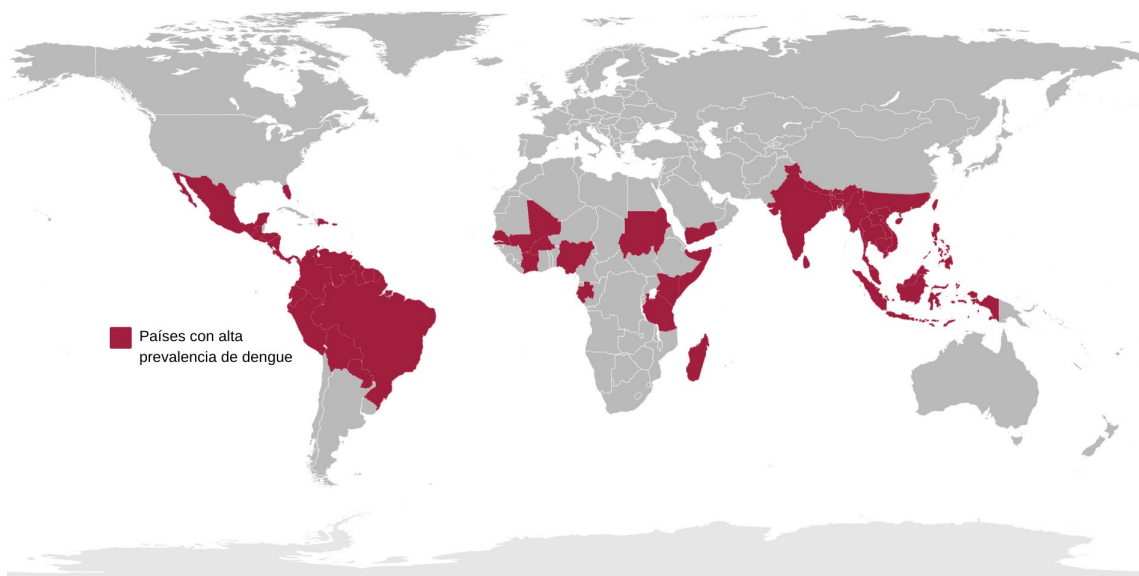
De acuerdo con el reporte de la Secretaría de Salud de México, para la última semana del 2019 se confirmaron 41,505 casos, mientras que, para la semana final del 2020, se confirmaron un total de 24,313 casos de dengue, por lo que se aprecia una reducción de casos de aproximadamente el 58% comparado con el año anterior<sup>13</sup>.

## FISIOPATOGENIA

Los virus necesitan utilizar la maquinaria genética de la célula hospedera para replicar su genoma y crear nuevos viriones con capacidad infectante. Para que esto suceda, estos necesitan interactuar con componentes presentes en la membrana plasmática de las células blanco. Los elementos que permiten que esto pase son las glicoproteínas que se encuentran en la membrana o los sitios de la cápside viral que se anclan a proteínas propias de la membrana de la célula blanco. Estas proteínas que sirven como receptores, pueden ser la enzima convertidora de angiotensina 2, el heparán sulfato, proteoglicanos, entre otros<sup>14</sup>. Los virus pueden entrar a la célula a través de fusión de la membrana y liberación del material genético o mediante endocitosis, gracias a la formación de un endosoma y la posterior liberación del material genético al citoplasma celular<sup>15</sup>.

En el caso de los flavivirus (incluido el virus del dengue) la entrada del virus a la célula es a través de endocitosis mediada por receptor. Una vez que el endosoma ha entrado a la célula, la acidificación en el medio (internalización dependiente de pH) lleva a cambios conformacionales que culminan con la fusión de la membrana y liberación del material genético. Posteriormente, el ARN del virus es traducido por los ribosomas de la célula del hospedero en las diferentes proteínas que conforman el virión y que han de ser ensambladas en un proceso ulterior<sup>16,17</sup>.

Los receptores a los cuales se une el dengue para poder internalizarse en la célula siguen sin ser identificados<sup>18,19</sup>. Sin embargo, varios candidatos han sido propuestos, entre los que se encuentran: glucosaminoglicanos, como el heparán sulfato y las lectinas; la molécula de adhesión de las células dendríticas (DC-



**Figura 1.** Distribución mundial de dengue, dónde se observa que las regiones con mayor incidencia de la enfermedad son las cercanas a los trópicos, entre las que destacan países de Centro América, África Central y Asia. Modificación de “BlankMap-World-Flattened” (Wikimedia Commons; Dominio Público)<sup>9</sup> con base en la información expuesta por Guzmán MG, et al. (2015)<sup>1</sup>.

SIGN); el receptor de manosa de los macrófagos; los lipopolisacáridos; y proteínas inducidas por estrés, como las proteínas del choque térmico<sup>20</sup>. A pesar de estas hipótesis, se ha reportado que las células con ausencia de glucosaminoglucanos también pueden ser infectadas<sup>17</sup>. Otra hipótesis para explicar la afinidad que tiene el virus del dengue para unirse a estos receptores es que no utiliza solo uno y que cuenta con una gran versatilidad para unirse a varios de ellos.

Recientemente, se ha realizado el hallazgo del papel que juega el receptor TIM-1, una proteína expresada en los queratinocitos de la capa basal de la epidermis, como un mediador de la internalización del virus a la célula infectada<sup>21</sup>. A pesar de estos hallazgos, existen otras células que potencialmente pueden ser infectadas, entre las cuales se encuentran los monocitos de sangre periférica y macrófagos hepáticos, de la piel, esplénicos y del timo<sup>19</sup>.

La vía de internalización más ampliamente aceptada es la que se genera a través de la Claudina-1<sup>22-25</sup>. Durante el proceso de internalización, la proteína de la cápside es degradada por el sistema de proteasas de ubiquitinación de la célula, liberando así el material genético en el citoplasma dejándolo listo para comenzar el proceso de transcripción proteica y formar nuevas copias<sup>26</sup>.

La formación de nuevas copias que posteriormente se liberan al torrente sanguíneo se da aproximadamente durante los dos primeros días que transcurren a la inoculación del virus. Esta parte corresponde a una viremia<sup>27</sup> y clínicamente se manifiesta con fiebre, correlacionándose con la fase febril de la infección.

La fiebre que prosigue a la viremia es dada por la respuesta de las células inmunológicas caracterizada por la secreción de sustancias como las interleucinas (IL) IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa y beta (TNF- $\alpha$  y  $\beta$ ), interferón gama (IFN- $\gamma$ ), y la proteína quimioatrayente 1, las cuales, se encuentran generalmente elevadas en esta fase de la enfermedad y que podrían ser un predictor de la gravedad de la enfermedad al medirse durante este periodo<sup>28</sup>.

El dengue con signos de alarma y su forma más peligrosa son causados por el mismo mecanismo fisiopatológico que consiste en una fuga de plasma capilar. Este periodo de la enfermedad se da cuando los picos de la viremia han bajado, pero continúa con los mediadores de la inflamación elevados, lo que conduce a un proceso de disfunción endotelial, considerado como el sello distintivo de la fuga vascular<sup>29</sup>.

La proteína NS1 tiene la capacidad de romper el glucocálx de la célula endotelial, del mismo modo que daña las plaquetas<sup>30</sup>. Así mismo, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor activador de plaquetas conducen a un aumento de la permeabilidad del vaso<sup>29</sup>.

Un estudio que midió las concentraciones de citocinas de pacientes con fuga de plasma y controles sanos encontró aumento de citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran el TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 e IL-8 en los pacientes que cursaban con la enfermedad<sup>31</sup>.

Otro estudio realizado *in vitro* demostró que los mediadores derivados de los mastocitos, como el VEGF y las enzimas como la triptasa y la quimasa, así como las IL-4, 9 y 17 desempeñan un papel crucial en el síndrome de fuga capilar y el síndrome de choque en el dengue<sup>32, 33</sup>.

Respecto a la severidad ocasionada por diferentes serotipos del DENV, Soo KM, et al. (2016) realizaron un metaanálisis en el cuál reportaron la severidad encontrada en 32 estudios donde se analizaron aproximadamente 15,741 casos. Su categorización fue de acuerdo con la región donde se realizó el estudio, dividiéndola en regiones del sureste asiático y otras regiones, además, diferenciación de la severidad entre una infección primaria y secundaria por DENV. Su análisis encontró que el DENV-4 demostró un menor número de casos tanto en regiones del sureste asiático como en otras regiones comparado con otros serotipos. También reportó que, en infección primaria, el serotipo DENV-3 de la región del sudeste de Asia, causaba los casos más severos, mientras que los serotipos DENV-2 y 3 de otras regiones, y los serotipos DENV-2, 3 y 4 de las regiones del sudeste de Asia ocasionaban mayor severidad en infecciones secundarias. Este metaanálisis reportó que, en

general -a excepción de las secundarias por DENV-2 y DENV-3-, todas las demás infecciones, tanto primarias como secundarias, ocurrían con mayor severidad en las regiones del sudeste asiático que en otras regiones. Desafortunadamente, al momento de esta revisión no se encontraron metaanálisis de infecciones primarias o secundarias por DENV-1 y, por lo tanto, se necesitan más estudios para incluirlo en un metaanálisis como el descrito anteriormente<sup>34</sup>.

Para finalizar, se encontró una mayor prevalencia de casos graves producidas por el serotipo DENV-2, tanto para la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1997 (que incluye dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue) y la clasificación de la OMS del 2009 (dengue severo)<sup>34</sup>.

De los signos de alarma que se clasifican según la guía de la OMS, el dolor o sensibilidad abdominal se deben a la colección de líquido en cavidad peritoneal, así como la acumulación de líquidos (ascitis) y derrames (pleural o pericárdico). Todos estos signos, así como el sangrado de mucosas, se deben a la fuga de plasma. La hepatomegalia se debe a la inflamación de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer).

Cuando la fuga de plasma es demasiada, se pierde la capacidad de perfusión de los tejidos, lo que se conoce como síndrome de choque por dengue o a la acumulación de líquidos en los pulmones que lleva a un estrés respiratorio.

## Reinfección e Inmunidad

En algunas infecciones virales sucede un fenómeno llamado “potenciación dependiente de anticuerpos” que ocurre en la existencia de anticuerpos no neutralizantes o en concentraciones sub-neutralizantes que se unen al antígeno viral y al mismo tiempo a un receptor celular, tendiendo así un puente para permitir que el virus pueda ser internalizado a la célula a través del receptor al que se une el anticuerpo<sup>35</sup>.

Los receptores FcγR son expresados ampliamente en todo el sistema hematopoyético, lo cual incluye monocitos, macrófagos, células dendríticas y basófilos; sin embargo, estos no son expresados en las células NK. La función de estos receptores es regular la actividad de los anticuerpos IgG; no obstante, en el proceso conocido de potenciación dependiente de anticuerpos, este receptor es un facilitador para la entrada y replicación del virus, además de los receptores que habitualmente utilizan los virus<sup>36</sup>.

En el caso del dengue, cuando un paciente se recupera de la primera infección se genera una respuesta de inmunidad humoral de larga duración contra el serotipo que ocasionó esta infección y de corta duración para los serotipos a los que el individuo no ha estado expuesto.

La respuesta inmunológica que generan los anticuerpos a la reinfección dada por algún serotipo diferente al que ocasionó la primera es incapaz de neutralizar los viriones; sin embargo, estos se unen al virus formando inmunocomplejos con mayor afinidad a los receptores Fcγ en la superficie de los macrófagos, aumentando su capacidad de replicación y generando picos víricos más altos que los dados durante la primera infección<sup>34</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

El dengue presenta signos y síntomas con mayor frecuencia en pacientes adultos que en niños, ya que en este último grupo puede cursar como una enfermedad asintomática<sup>37</sup>; en niños pueden presentarse manifestaciones diferentes como tos, dolor abdominal y vómito<sup>38</sup>.

Los signos y síntomas pueden presentarse 4 días después de que el mosquito infectado pique a la persona, dando comienzo a la **fase febril** de la enfermedad; su periodo de incubación varía entre 3 a 14 días<sup>37</sup>.

La fiebre es uno de los primeros síntomas que se pueden presentar; debido a que no es un signo específico de alguna enfermedad, representa un reto diferenciarla de otras entidades que producen esta misma manifestación<sup>19</sup>.

Otros signos y síntomas que se presentan de forma común en dengue son: cefalea, mialgias, artralgias, exantema, sangrado y dolor retro orbital<sup>38-40</sup>. Durante la fase febril, los niños son menos propensos a presentar síntomas de este estilo, pero a diferencia de los adultos, estos pueden presentar temperatura más alta<sup>41</sup>.

La **fase crítica** ocurre entre los días 3 y 7 de la enfermedad. En esta fase aumenta el riesgo de fuga capilar y hemorragia. Las características clínicas más destacadas en esta fase son: leucopenia progresiva, disminución en el conteo de plaquetas, manifestaciones hemorrágicas, derrames pleurales, ascitis e hipoalbuminemia. Esta fase es la que puede generar más problemas que comprometan la vida del paciente<sup>38, 41</sup>.

El dengue puede presentar manifestaciones atípicas como: encefalitis, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, retinitis y síndrome de estrés respiratorio agudo. Es importante que se identifiquen los signos de alarma que se pueden presentar en estas manifestaciones atípicas para poder tener un tratamiento exitoso<sup>38</sup>.

En la **fase de recuperación** se observa reabsorción de fluidos. Esta fase toma aproximadamente 2 a 3 días. Durante este periodo el estado hemodinámico del paciente se recupera, se estabilizan los signos vitales y los síntomas gastrointestinales comienzan a remitir<sup>37</sup>.

En un análisis retrospectivo realizado por Sing-Sin S, et al. (2013) en Malasia, la mayor causa de muerte fue la fuga masiva de plasma, sangrado masivo y coagulopatía, principalmente en pacientes adultos del sexo femenino<sup>42</sup>.

En 1997, la OMS realizó una clasificación para catalogar el dengue de acuerdo con las manifestaciones clínicas; fue dividida en 3 tipos:

- 5) Fiebre viral por dengue.
- 6) Fiebre viral por dengue hemorrágico.
- 7) Síndrome de choque por dengue.

Desafortunadamente, esta clasificación era muy compleja y poco exacta para ser aplicada en la clínica. En 2009, se modificó la clasificación de acuerdo con la severidad del cuadro clínico y resultados de laboratorio<sup>37</sup>; la comparación entre ambas clasificaciones se encuentra descrita en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Comparación entre clasificación de la Organización Mundial de la Salud para dengue de 1997 y 2009. Basado en Sargun SW, et al. (2020)<sup>34</sup>.

1997		
1) Fiebre viral por dengue	2) Fiebre viral por dengue hemorrágico	3) Síndrome de choque por dengue
<p><b>Criterio.</b> Fiebre más dos de los siguientes o dolor retro orbital:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. cefalea</li> <li>2. mialgias</li> <li>3. artralgias</li> <li>4. rash</li> <li>5. leucopenia</li> <li>6. manifestaciones hemorrágicas como petequias, prueba de torniquete positiva, epistaxis, sangrado vaginal, hematuria, rectorragia o hematemesis</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fuga de plasma</li> <li>● Hematocrito <math>\geq 20\%</math></li> <li>● Para considerarse dengue hemorrágico debe incluir:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre bifásica de al menos 2 a 7 días</li> <li>2. Manifestaciones hemorrágicas</li> <li>3. Trombocitopenia <math>\leq 100,000</math> células/mm<sup>3</sup></li> <li>4. Derrame pleural o ascitis por fuga de plasma</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fiebre viral por dengue hemorrágico con colapso de la circulación por fuga plasmática</li> <li>● Signos tempranos             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución del pulso</li> </ol> </li> <li>● Signos tardíos             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipotensión</li> <li>2. Pulso rápido y débil</li> <li>3. Piel fría</li> </ol> </li> </ul>
2009		
1) Dengue sin signos de alarma	2) Dengue con signos de alarma	3) Dengue severo
<p>Fiebre más dos o más de los siguientes signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Náuseas, vomito</li> <li>● Rash</li> <li>● Dolor</li> <li>● Leucopenia</li> <li>● Prueba de torniquete positiva</li> </ul>	<p>Enfermedad por dengue y fiebre más cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Dolor o sensibilidad abdominal</li> <li>● Vómito persistente</li> <li>● Acumulación de líquidos (ascitis, o líquido pleural)</li> <li>● Sangrado de mucosas</li> <li>● Letargia</li> <li>● Hepatomegalia <math>&gt; 2\text{cm}</math></li> <li>● Laboratorios: aumento del hematocrito con trombocitopenia acelerada</li> </ul> <p>Requiere observación estricta e intervención</p>	<p>Enfermedad por dengue y fiebre más uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Fuga severa de plasma que lleve al paciente a:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) síndrome de choque por dengue</li> <li>b) acumulación de líquidos con estrés respiratorio</li> </ol> </li> <li>● Hemorragia severa evaluada clínicamente</li> <li>● Involucro severo de órganos             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <b>Hígado:</b> aspartato, transaminasa y alanina <math>\geq 1000</math></li> <li>b) <b>Neurológico:</b> pérdida de la conciencia</li> <li>c) Falla cardíaca o falla de otro órgano</li> </ol> </li> </ul>

De acuerdo con la descripción de Horstick O et al. (2014), la clasificación de 1997 tiene varias desventajas sobre la de 2009, por ejemplo: que está poco relacionada con la severidad de la enfermedad, que es difícil de utilizar y que no ayuda a catalogar a los casos en brotes epidemiológicos, mientras que la clasificación de 2009 está diseñada para ayudar a los médicos a identificar los casos severos de dengue para ser tratados a tiempo<sup>43</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A pesar de su corta duración, el dengue es una enfermedad dinámica que cambia sus características clínicas a lo largo de su duración (no más de una semana en el 90% de los casos)<sup>19</sup>.

Se deben tomar en cuenta muchas características para realizar el diagnóstico de dengue, como viajes del paciente y lugar de residencia; en general, el diagnóstico de la enfermedad se basa en las manifestaciones de la enfermedad<sup>7,44</sup>. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del virus, pero la prueba es poco práctica y tarda semanas para que los resultados estén disponibles<sup>24</sup>.

En las fases iniciales de la enfermedad, el dengue puede presentarse como cualquier otra enfermedad que ocasione un resfriado, como zika, influenza, chikungunya o malaria; por lo tanto, es indispensable que para su diagnóstico certero se realicen pruebas de laboratorio<sup>45</sup>.

Es posible la detección del antígeno viral NS1 en sangre antes del séptimo día desde el comienzo de los síntomas mediante la prueba ELISA o también mediante pruebas rápidas. La detección de IgM anti-DENV es la prueba más utilizada para el diag-

nóstico: aproximadamente a partir del día 6 los títulos de IgM en la sangre de los pacientes se encuentran en sus cifras más altas y, por lo tanto, puede ser un buen método diagnóstico por su rapidez y especificidad<sup>19,37</sup>.

## TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para el dengue en la actualidad, debido a esto, los pacientes son tratados con medidas de soporte. Como consecuencia de la falta de un antiviral específico, el reposo y la ingesta abundante de líquidos puede ser decisivo para el pronóstico del paciente. De hecho, se ha observado que el consumo abundante de líquidos 24 horas antes de ser evaluado por un profesional evita el riesgo de hospitalización en pacientes con dengue. Los analgésicos y antipiréticos pueden recetarse de manera normal tanto a niños como adultos<sup>19</sup>.

Se ha pensado que un antiviral iniciado de manera temprana puede reducir el tiempo de la enfermedad y también evitar la severidad del cuadro (Tabla 2). A pesar de esto, los estudios con antivirales no han demostrado datos de mejoría en la reducción de la viremia o las complicaciones<sup>7</sup>.

Los antivirales han tratado de atacar tanto las proteínas estructurales y las no estructurales del DENV. Se han investigado moléculas inhibitoras para las proteínas no estructurales (NS3 y NS5); a su vez, también se ha explorado la proteína C y al NS4B como blancos terapéuticos. A pesar de esto, ningún antiviral desarrollado exclusivamente para DENV ha logrado entrar a pruebas clínicas. El único fármaco que se cree es un blanco directo para la proteína NS5 es el balapavir, el cual fue desarrollado para hepatitis C. Desafortunadamente, este fármaco no mostró eficacia, proba-

blemente debido a una alteración de expresión de cinasas de las células del hospedero<sup>46</sup>.

De acuerdo con Chew M-F, et al. (2017), los péptidos son moléculas biológicamente activas conocidas por tener actividad farmacológica interesante debido a su alta selectividad y que cuentan con características relativamente seguras<sup>47</sup>. Se han investigado algunos péptidos antivirales que intervienen con las partículas del virus o sus pasos en la replicación, los cuales pueden ser potencialmente utilizados como tratamiento profiláctico. Uno de los objetivos terapéuticos más atractivos es la inhibición de la entrada del virus a la célula, mediante bloqueo de los receptores celulares o mimetismo de receptores para que de esta forma el virus no sea capaz de entrar a la célula y, por lo tanto, evitar su replicación; a pesar de ello, aún no se han encontrado inhibidores peptídicos que puedan bloquear la infección por DENV<sup>47</sup>.

### Alternativas Terapéuticas en Investigación

La ivermectina ha sido un fármaco estudiado por su potencial efecto antiviral en tiempos recientes, esta ha demostrado inhibir la replicación viral en cultivos celulares *in vitro*<sup>48</sup>. Se espera que en un futuro se realicen ensayos clínicos aleatorizados para confirmar o descartar la eficacia de este fármaco para su uso como tratamiento antiviral.

Ciertas moléculas naturales como el fucoidan han demostrado en pruebas *in vitro* la inhibición del virus del dengue; por su parte, los carragenanos han expuesto una reducción en la carga viral en modelos celulares HEPG2 y VERO, mientras que otras moléculas naturales derivadas de flavonoides y terpenos continúan en investigación<sup>49</sup>.

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada por Rajapakse S, et al. (2019) encontró reducción de la estancia hos-

pitalaria y aumento en el conteo de plaquetas cuando se le administró extracto de papaya a los pacientes con dengue; a pesar de ello, hacen falta más estudios, ya que los ensayos clínicos consultados representaron evidencia de baja calidad<sup>50</sup>.

Se ha observado que la inducción de algunos micro-ARNs (mi-ARNs) pueden sobrerregular la producción de INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  e inhibir la infección viral. Esto ha abierto la puerta a la investigación de mi-ARNs contra el dengue como una intervención terapéutica<sup>51</sup>.

### PREVENCIÓN

El dengue es una enfermedad que afecta principalmente regiones con un alto índice de pobreza, la cual está aumentando por la no planeada e incontrolada urbanización, tratamiento inadecuado de aguas, migración y comercio, que ayuda a diseminar los vectores de infección. Muchos de los esfuerzos para erradicar el dengue se basan en controlar localmente la diseminación del mosquito y su vector principal<sup>7</sup>. Generalmente, los controles de vectores se enfocan en reducir los sitios de reproducción del mosquito, manejo ambiental y erradicación de larvas; el problema es que este tipo de tratamientos no afectan al mosquito que ya es adulto, por lo que no elimina de manera completa los vectores de contagio<sup>52</sup>.

Se han propuesto algunas otras alternativas como control de vectores mediante organismos biológicos que se encarguen de eliminar el huevo acuático inmaduro del *Aedes spp.*, así como el uso de insecticidas de derivados biológicos, aunque se necesita mucha información al respecto para poder utilizarlos a gran escala. Actualmente también existen pruebas que intentan suprimir la población de estos vectores utilizando mosquitos modificados genéticamente para que al reproducirse con la población de mosquitos salvajes estos queden estériles y de esta forma mitigar su

**Tabla 2.** Fármacos antivirales en investigación. Basado en Lin RJ, et al. (2017)<sup>6</sup> y Ceballos-Liceaga SA, et al. (2020)<sup>13</sup>.

Fármaco	Información	Descripción de la prueba	Criterio de inclusión	Plan de tratamiento	Resultados	Resultados secundarios
Cloroquina (antiviral)	Barato, seguro 4-aminoquinolona con amplio efecto antiviral	Aleatorizado, placebo-controlado en 307 vietnamitas con sospecha de dengue	Sospecha de dengue con fiebre <72h	3 días de tratamiento con cloroquina o placebo	No hubo reducción en la viremia	La cloroquina fue mayormente asociada con efectos adversos
Balapiravir (antiviral)	Inhibidor de polimerasa creado inicialmente para tratamiento-tp de hepatitis C	Dosis escalada aleatorizada. Placebo-controlado en hombres 64 vietnamitas	Dengue confirmado con NS1 positivo y fiebre <48h	5 días de tratamiento de 1500mg o 300mg o placebo idéntico	El desarrollo clínico y de laboratorio fue el mismo en todos los tratamientos	No hubo índice de efectos virológicos, clínicos o inmunológicos
Celgosivir	Induce el mal doblamiento de las proteínas virales	Fase 1 aleatorizada doble ciego placebo controlado en 50 adultos de Singapur	Dengue confirmado por NS1 o PCR positivos con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por <48h	1 dosis 400mg luego 8 dosis 200mg dos veces al día de celgostovir o placebo idéntico	En general seguro y bien tolerado, pero sin reducción de carga viral o fiebre	La evaluación del esquema sugiere que con dosis más altas podría haber eficacia
Lovastatina	Estatina con propiedades antiinflamatorias, antivirales y estabilizantes del endotelio	Aleatorizado doble ciego placebo controlado probado en 300 adultos vietnamitas	Dengue confirmado por NS1 positivo y fiebre <48h	Lovastatina por 5 días de 500mg o placebo idéntico una vez al día	En general bien tolerado y con efectos adversos similares en ambos grupos	Sin evidencia de efectos benéficos en ninguna manifestación clínica
Prednisolona	Propiedades antiinflamatorias, estudios apoyan su función como modificador del glucocálix endotelial	Placebo o prednisolona edades entre 5 y 20 años. 225 sujetos (75 sujetos placebo, 75 sujetos 0.5mg y 75 sujetos 2.0mg)		0.5mg/kg o 2mg/kg una vez al día por 3 días	No hubo cambios hematológicos, virales o clínicos	



propagación. Lo que es cierto es que, para el control de los vectores, es importante que la comunidad afectada se involucre en el proceso de erradicación mediante su participación año con año en los periodos en que la tasa de reproducción del mosquito es más alta<sup>3</sup>.

La vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®) es la única aprobada contra el dengue. Esta es una combinación de los genes estructurales de los cuatro serotipos del DENV con el genoma no estructural de la vacuna contra la fiebre amarilla<sup>53</sup>. Se ha probado aproximadamente en 35,000 niños de entre 12 y 16 años en 3 estudios: uno en Tailandia, otro en Asia y el último en América Latina. La vacuna probó ser bien tolerada y generó anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de DENV. De acuerdo con los datos obtenidos en los estudios previamente mencionados y aquellos obtenidos por un grupo de expertos en inmunizaciones de la OMS, se recomendó que el uso de esta vacuna debe aplicarse en países con un alto índice de transmisión (seroprevalencia >70%) en poblaciones de entre 9 y 45 años de edad<sup>54</sup>.

Otras vacunas se encuentran actualmente en proceso de investigación y en diferentes fases de ensayos clínicos para establecer perfiles de seguridad y efectividad.

La vacuna monovalente de denguevirus atenuados rDEN3Δ30 concluyó una evaluación de seguridad e inmunogenicidad en un ensayo clínico efectuado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos<sup>55</sup>.

Las vacunas tetravalentes de virus atenuados TV003/TV005 que en este momento están siendo probadas en Taiwan<sup>56</sup>, Estados Unidos<sup>57</sup> y Bangladesh<sup>58</sup> han demostrado -en resultados preliminares- haber sido bien toleradas y generaron altos títulos de anticuerpos contra los 4 serotipos en el 87% de los pacientes<sup>59</sup>; del mismo modo que se observó una respuesta de las células CD4 enfocadas en los antígenos NS3 y NS5<sup>60</sup>.

La vacuna TAK-003 ha presentado resultados de la fase 3 del ensayo clínico que evalúa su eficacia y seguridad. Este demostró a los dos años que la inmunidad generada contra la enfermedad del dengue alcanza una eficacia de 72.7% para prevenir los casos de dengue sintomático, 85.9% de eficacia para prevenir las hospitalizaciones y 81.2% para evitar la fiebre hemorrágica. Otro hallazgo es que a los dos años de administrada la primera dosis, disminuyen los títulos de anticuerpos a 85.9% del 91.3% que se encontró a los 9 meses<sup>61,62</sup>.

La vacuna D1ME100 inició un ensayo clínico de fase 1 para evaluar perfiles de seguridad y dosis en un grupo de 22 pacientes<sup>63</sup>.

En la **Tabla 3** se presentan algunos ensayos clínicos en los cuales se prueban las vacunas potenciales contra el virus del dengue.

## DISCUSIÓN

Como se ha abordado a lo largo de la presente investigación, el dengue es una enfermedad con alta prevalencia en los países de clima tropical y que representa una carga importante para la salud en la región; por ello, es importante que se genere

una cobertura de prevención extensa a través de inmunizaciones y adecuado control de vectores.

En la actualidad, solamente se cuenta con una vacuna aprobada para la prevención del dengue que desafortunadamente alcanza niveles de inmunidad de tan solo 60.8%<sup>64</sup>, lo cual representa que aún existe un margen amplio de mejora. Por esta razón, deberían canalizarse esfuerzos en el desarrollo de vacunas con un nivel más alto de eficacia.

## Perspectivas a Futuro

Un hallazgo prometedor del año 2020 fue el desarrollo de vacunas ARN anti SARS-CoV-2, que brinda un nuevo mecanismo de acción en el cual no se dispone de un virus atenuado como parte de esta; si esta tecnología se aplicará a las futuras vacunas del dengue se podría evitar la posibilidad de desarrollar formas leves de la enfermedad secundarias a la vacunación, al mismo tiempo que podría brindar una eficacia más alta<sup>65</sup>.

Respecto al desarrollo de nuevos tratamientos, se dispone de las proteínas de envoltura y membrana como blancos terapéuticos para evitar la entrada de los virus, ya sea con moléculas que interfieran con su receptor (que ha de ser bien estudiado y definido), así como de anticuerpos monoclonales que impidan la entrada de los viriones a la célula.

El papel de la triptasa sérica debe ser estudiado más a fondo en el contexto del dengue grave ya que esta enzima se ve implicada en la fisiopatología del mismo y, teóricamente, algunos inhibidores de la triptasa sérica como el mesilato de nafamostat podrían mejorar el desenlace de la enfermedad evitando el síndrome de fuga capilar y todas las complicaciones que conlleva. Por esto, se sugiere la realización de ensayos clínicos aleatorizados con este fármaco para evaluar el desenlace comparado contra el tratamiento estándar de la enfermedad.

Otro blanco terapéutico de gran importancia es la proteína NS5, que resulta crucial para la replicación del virus; fármacos que logren inhibir esta proteína como el N-(4-hidroxifenil) retinamida (4-HPR) podrían ser de gran utilidad para el control de la enfermedad, por lo cual también se recomienda el uso de esta molécula en un ensayo clínico aleatorizado comparado contra control estándar<sup>66</sup>.

Se debe poner especial atención en personas con antecedentes de infección por dengue, ya que la evidencia científica disponible sugiere que una reinfección por diferente serotipo puede desencadenar procesos inmunológicos que culminan con un cuadro clínico más severo<sup>34</sup>.

De acuerdo con información brindada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es importante tomar medidas preventivas para el control de vectores transmisores de dengue: los mosquitos *Aedes spp.* Las medidas que se deberían tomar son la identificación y eliminación de zonas donde el mosquito puede reproducirse y el uso de insecticidas en áreas de riesgo. Es importante saber que el control de estos vectores, además de ser realizado por la comunidad, también involucra personal especializado de la Secretaría de Salud y, por lo tanto, se deben tomar las medidas preventivas adecuadas para la evitar el contagio de dengue en un contexto de vulnerabilidad poblacional<sup>67</sup>.

Tabla 3. Vacunas contra DENV en estudio<sup>52-60</sup>.

Vacuna	Tipo	Estado	Dosis	Registro Ensayo Clínico	Eficacia
CYD-TDV	Virus vivo atenuado	Aprobada	1.5ml por dosis. Son 3 dosis en total	--	56.5% en el estudio CYD14 y 60.8% en el estudio CDY15
TV0005	Virus vivo atenuado	Ensayos fase 2	Cada vacuna tiene 4 virus vivos atenuados, cada uno de serotipos distintos	NCT04133987	Aún en estudio
rDEN3delta30	Virus vivo atenuado	Ensayos fase 1	10 <sup>3</sup> Unidades formadoras de Placas (PUF) y placebo	NCT02684383	Sin información disponible
TAK-003	DENV2 vivo atenuado	Ensayos fase 3	3 lotes en cada uno administrado 0.5ml en día 1 y día 90	NCT03423173	85.9% a los dos años
DIME100	Material genético	Ensayos fase 1	1.2ml de buffer fosfato salino + 5.0mg/mL de concentrado de DNA	MRC.2004.0002,#A-13304	Sin información disponible

En esta tabla se resume la información del estado actual de las vacunas contra el virus del dengue.

Otra variable importante para considerar es el cambio climático, que podría llevar climas más cálidos a regiones que previamente no los tenían, con la consecuente presencia del mosquito *Aedes spp.* y la propagación de la enfermedad. Acciones para prevenir el cambio climático, así como la monitorización de zonas con nueva presencia deberán de ser atendidas.

## CONCLUSIÓN

El virus del dengue es endémico de países tropicales, su vector principal es el mosquito *Aedes spp.* Posee una incidencia de aproximadamente 400 millones de casos anuales y se presentan mayormente en Asia, América y África.

Identificar las fases del estadio clínico es importante para su abordaje correcto y hacer las pruebas de laboratorio pertinentes dependiendo de la fase en la que se encuentre. El tratamiento debe ser sintomático, ya que la mayoría de los estudios realizados con antivirales no han demostrado eficacia.

Existen moléculas que están en investigación para usarlas como tratamiento y prevención del dengue. La prevención se enfoca básicamente en el control de la reproducción del vector. Se debe priorizar la investigación en esta enfermedad y hacer campañas intensivas de prevención y control de la enfermedad, sobre todo en regiones con alta incidencia.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Angélica Irene Mandujano Sánchez (docente de la Licenciatura en Medicina, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México), por su apoyo en la elaboración de esta investigación.

## REFERENCIAS

- Guzmán MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015; 385(9966): 453-65. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9)
- Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes Complica-

tions, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 680398. DOI: [10.1155/2016/6803098](https://doi.org/10.1155/2016/6803098)

- Katzelnick LC, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(3): e88-e100. DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)30473-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30473-X)
- Uno N, Ross TM. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerg Microbes Infect*. 2018; 7(1): 167. DOI: [10.1038/s41426-018-0168-0](https://doi.org/10.1038/s41426-018-0168-0)
- Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global Epidemiology of Dengue Outbreaks in 1990-2015: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 317. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00317](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00317)
- Lin RJ, Lee TH, Leo YS. Dengue in the elderly: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15(8): 729-35. DOI: [10.1080/14787210.2017.1358610](https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1358610)
- Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019; 393(10169): 350-63. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)
- Ramos-Castañeda J, Barreto dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvao de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(1): 1-24. DOI: [10.1371/journal.pntd.0005224](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224)
- Frank B. BlankMap-World-Flattened [Internet]. Wikimedia Commons. 2021 [26 de febrero del 2021]. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:BlankMap-World-Flattened.svg>
- Naish S, Dale P, Mackenzie JS, McBride J, Mengersen K, Tong S. Climate change and dengue: a critical and systematic review of quantitative modelling approaches. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 167. DOI: [10.1186/1471-2334-14-167](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-167)
- Salles TS, Sá-Guimarães TE, De Alvarenga ESL, Guimarães-Ribeiro V, De Meneses MDF, De Castro-Salles PF, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1): 264. DOI: [10.1186/s13071-018-2830-8](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2830-8)
- Dehesa E, Gutiérrez AFA. Dengue: actualidades y características epidemiológicas en México. *Rev Med UAS*. 2019; 3(9): 159-70. DOI: [10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n3.006](https://doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n3.006)
- Ceballos-Liceaga SA, Carbajal-Sandoval G, Osorno-Rasso M. Panorama epidemiológico de dengue. *Semana Epidemiológica* 53, 2020 [web]. México: Secretaría de Salud; 2020 [revisado 4 de enero del 2021; acceso 22 de enero del 2021].



- Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/604556/Pano\\_dengue\\_53\\_2020.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/604556/Pano_dengue_53_2020.pdf)
14. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol.* 2011; 195(7): 1071-82. DOI: [10.1083/jcb.201108131](https://doi.org/10.1083/jcb.201108131)
  15. Casanovas JM. Virus-receptor interactions and receptor-mediated virus entry into host cells. *Subcell Biochem.* 2013; 68: 441-66. DOI: [10.1007/978-94-007-6552-8\\_15](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6552-8_15)
  16. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat Rev Microbiol.* 2005; 3(1): 13-22. DOI: [10.1038/nrmicro1067](https://doi.org/10.1038/nrmicro1067)
  17. Laureti M, Narayanan D, Rodríguez-Andrés J, Fazakerley JK, Kedzierski L. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. *Front Immunol.* 2018; 9: 2180. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02180](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02180)
  18. Hidari KI, Suzuki T. Dengue virus receptor. *Trop Med Health.* 2011; 39(Suppl. 4): 37-43. DOI: [10.2149/tmh.2011-503](https://doi.org/10.2149/tmh.2011-503)
  19. Guzman MG, Gubler DJ, Iizquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16055. DOI: [10.1038/nrdp.2016.55](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55)
  20. 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. DOI: [10.1093/femsre/fuu004](https://doi.org/10.1093/femsre/fuu004)
  21. Dejarnac O, Hafirassou ML, Chazal M, Versapuech M, Gaillard J, Perera-Lecoin M, et al. TIM-1 Ubiquitination Mediates Dengue Virus Entry. *Cell Rep.* 2018; 23(6): 1779-93. DOI: [10.1016/j.celrep.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.013)
  22. Che P, Tang H, Li Q. The interaction between claudin-1 and dengue viral prM/M protein for its entry. *Virology.* 2013; 446(1-2): 303-13. DOI: [10.1016/j.virol.2013.08.009](https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.08.009)
  23. Colpitts CC, Baumert TF. Claudins in viral infection: from entry to spread. *Pflugers Arch.* 2017; 469(1): 27-34. DOI: [10.1007/s00424-016-1908-4](https://doi.org/10.1007/s00424-016-1908-4)
  24. Soe HJ, Khan AM, Manikam R, Samudi Raju C, Vanhoutte P, Sekaran SD. High dengue virus load differentially modulates human microvascular endothelial barrier function during early infection. *J Gen Virol.* 2017; 98(12): 2993-3007. DOI: [10.1099/jgv.0.000981](https://doi.org/10.1099/jgv.0.000981)
  25. Tawar RG, Colpitts CC, Lupberger J, El-Saghire H, Zeisel MB, Baumert TF. Claudins and pathogenesis of viral infection. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 42: 39-46. DOI: [10.1016/j.semcdb.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.04.011)
  26. Byk LA, Iglesias NG, De Maio FA, Gebhard LG, Rossi M, Gamarnik AV. Dengue Virus Genome Uncoating Requires Ubiquitination. *mBio.* 2016; 7(3): e00804-16. DOI: [10.1128/mBio.00804-16](https://doi.org/10.1128/mBio.00804-16)
  27. Organización Panamericana de la Salud. Dengue guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. 2ª Ed. Washington D. C.: Organización Mundial de la Salud; 2016.
  28. Butthep P, Chunhakan S, Yoksan S, Tangnaratchakit K, Chuansumrit A. Alteration of cytokines and chemokines during febrile episodes associated with endothelial cell damage and plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(12): e232-8. DOI: [10.1097/INF.0b013e31826fd456](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31826fd456)
  29. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology.* 2017; 151(3): 261-9. DOI: [10.1111/imm.12748](https://doi.org/10.1111/imm.12748)
  30. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res.* 2019 Jul 31;8:F1000 Faculty Rev-1279. DOI: [10.12688/f1000research.19197.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.19197.1)
  31. Appanna R, Wang SM, Ponnampalavanar SA, Lum LC, Sekaran SD. Cytokine factors present in dengue patient sera induces alterations of junctional proteins in human endothelial cells. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(5): 936-42. DOI: [10.4269/ajtmh.2012.11-0606](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0606)
  32. Furuta T, Murao LA, Lan NT, Huy NT, Huong VT, Thuy TT, et al. Association of mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(2): e1505. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001505](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001505)
  33. Rathore AP, Mantri CK, Aman SA, Syenina A, Ooi J, Jagaraj CJ, et al. Dengue virus-elicited tryptase induces endothelial permeability and shock. *J Clin Invest.* 2019; 129(10): 4180-93. DOI: [10.1172/JCI128426](https://doi.org/10.1172/JCI128426)
  34. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLoS One.* 2016;11(5): e0154760. DOI: [10.1371/journal.pone.0154760](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154760)
  35. Kulkarni R. Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections. En: Bramhachari P. (ed.). *Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases.* Singapore: Springer; 2019. 9-41. DOI: [10.1007/978-981-15-1045-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1045-8_2)
  36. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(1), 34-47. DOI: [10.1038/nri2206](https://doi.org/10.1038/nri2206)
  37. Sargun SW, Mohaammad AA, Jahanzeb L. Chapter 7: Clinical manifestations and laboratory diagnosis. En: Qureshi A, Saeed O. *Dengue virus disease.* 1a Ed. E.U.A.: Academic Press; 2020: 115-37. DOI: [10.1016/B978-0-12-818270-3.00007-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818270-3.00007-2)
  38. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine.* 2011; 29(42): 7221-8. DOI: [10.1016/j.vaccine.2011.07.022](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.022)
  39. Lovera D, Martínez-Cuellar C, Galeano F, Amarilla S, Vazquez C, Arbo A. Clinical manifestations of primary and secondary dengue in Paraguay and its relation to virus serotype. *J Infect Dev Ctries.* 2019; 13(12): 1127-34. DOI: [10.3855/jidc.11584](https://doi.org/10.3855/jidc.11584)
  40. Huy BV, Hoa LNM, Thuy DT, Van Kinh N, Ngan TTD, Duyet LV, et al. Epidemiological and Clinical Features of Dengue Infection in Adults in the 2017 Outbreak in Vietnam. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 3085827. DOI: [10.1155/2019/3085827](https://doi.org/10.1155/2019/3085827)
  41. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. *J Infect.* 2014; 69 (Supl. 1): S77-86. DOI: [10.1016/j.jinf.2014.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.020)
  42. Sam SS, Omar SF, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (5): e2194. DOI: [10.1371/journal.pntd.0002194](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002194)
  43. Horstick O, Jaenisch T, Martinez E, Kroeger A, See LLC, Farrar J, et al. Comparing the usefulness of the 1997 and 2009 WHO dengue case classification: a systematic literature review. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 91(3): 621-34. DOI: [10.4269/ajtmh.13-0676](https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0676)
  44. Somkijrungraj T, Kongwattananon W. Ocular manifestations of dengue. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30(6): 500-5. DOI: [10.1097/ICU.0000000000000613](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000613)
  45. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis.* 2017; 215(Supl. 2): S89-S95. DOI: [10.1093/infdis/jiw649](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649)
  46. Low JG, Ooi EE, Vasudevan SG. Current Status of Dengue Therapeutics Reserch and Development. *J Infect Dis.* 2017; 215(Supl. 2): S96-S102. DOI: [10.1093/infdis/jiw423](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw423)

47. Chew M-F, Poh K-S, Poh C-L. Peptides as Therapeutics Agents for Dengue Virus. *Int J Med Sci.* 2017; 14(13): 1342-59. DOI: [10.7150/ijms.21875](https://doi.org/10.7150/ijms.21875)
48. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? *Cells.* 2020; 9(9): 2100. DOI: [10.3390/cells9092100](https://doi.org/10.3390/cells9092100)
49. Teixeira RR, Pereira WL, Oliveira AF, Da Silva AM, De Oliveira AS, Da Silva ML, et al. Natural products as source of potential dengue antivirals. *Molecules.* 2014; 19(6): 8151-76. DOI: [10.3390/molecules19068151](https://doi.org/10.3390/molecules19068151)
50. Rajapakse S, De Silva NL, Weeratunga P, Rodrigo C, Sigera C, Fernando SD. Carica papaya extract in dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1): 265. DOI: [10.1186/s12906-019-2678-2](https://doi.org/10.1186/s12906-019-2678-2)
51. Wong RR, Abd-Aziz N, Affendi S, Poh CL. Role of microRNAs in antiviral responses to dengue infection. *J Biomed Sci.* 2020; 27(1): 4. DOI: [10.1186/s12929-019-0614-x](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0614-x)
52. Esu E, Lenhart A, Smith L, Horstick O. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Trop Med Int Health.* 2010; 15(5): 619-31. DOI: [10.1111/j.1365-3156.2010.02489.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02489.x)
53. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1279. DOI: [10.12688/f1000research.19197.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.19197.1)
54. Swaminathan S, Khanna N. Dengue vaccine development: Global and Indian scenarios. *Int J Infect Dis.* 2019; 84S: S80-S86. DOI: [10.1016/j.ijid.2019.01.029](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.029)
55. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. United States. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Revisado: 18 de febrero de 2016; Acceso: 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684383?cond=Dengue&draw=2&rank=5>
56. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. United States. National Taiwan University Hospital. Revisado: 21 de octubre de 2019; Acceso: 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04133987?cond=Dengue&draw=2&rank=3>
57. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. United States. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Revisado: 25 de Agosto de 2016; Acceso: 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879266?cond=Dengue&draw=2&rank=6>
58. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. United States. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Revisado: 9 de febrero de 2016; Acceso: 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678455?cond=Dengue&draw=2&rank=9>
59. Whitehead SS, Durbin AP, Pierce KK, Elwood D, McElvany BD, Fraser EA, et al. In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(5): e0005584. DOI: [10.1371/journal.pntd.0005584](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005584)
60. Angelo MA, Grifoni A, O'Rourke PH, Sidney J, Paul S, Peters B, et al. Human CD4+T Cell Responses to an Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Parallel Those Induced by Natural Infection in Magnitude, HLA Restriction, and Antigen Specificity. *J Virol.* 2017; 91(5): e02147-16. DOI: [10.1128/JVI.02147-16](https://doi.org/10.1128/JVI.02147-16)
61. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. *J Infect Dis.* 2020; jiaa761. DOI: [10.1093/infdis/jiaa761](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa761)
62. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. United States. Takeda. Revisado: 20 de octubre de 2020; Acceso: 18 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03423173?term=tak-003&draw=2&rank=2>
63. Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, Danko JR, Tamminga C, Simmons M, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. *Vaccine.* 2011; 29(5): 960-8. DOI: [10.1016/j.vaccine.2010.11.050](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.050)
64. FDA. Dengvaxia Statical Review [sede web]. Fda.gov. 2021 [acceso 24 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/125481/download>
65. Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA Vaccine Development. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2469-71. DOI: [10.1056/NEJMcibr2009737](https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2009737)
66. Jans DA, Martin AJ. Nucleocytoplasmic Trafficking of Dengue Non-structural Protein 5 as a Target for Antivirals. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1062: 199-213. DOI: [10.1007/978-981-10-8727-1\\_15](https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_15)
67. Organización Panamericana de la Salud. Control del Aedes aegypti en el escenario de transmisión simultánea de COVID-19. Washington D. C.: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Revisado 2020; Acceso 22 de enero del 2021]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52020/OPSCDEVTCOVID19200010\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52020/OPSCDEVTCOVID19200010_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

## FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de personas físicas o morales.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.