

ENFRENTANDO AL DENGUE: DE LA AMENAZA A LA ACCIÓN



Mariana Lizbeth Jiménez Martínez¹, Gerardo de Jesús Trujillo-Rodríguez¹, Adriana E. Flores-Suárez², Iram P. Rodríguez Sánchez^{1*}

¹Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Pedro de Alba s/n cruz con Ave. Manuel L. Barragán, San Nicolás de los Garza, 66455, México.
mariana.jimenez80@gmail.com (ORCID: 0000-0001-6095-8817)
entogerry36@gmail.com (ORCID: 0000-0003-1733-7366)

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Zoología de Invertebrados, Laboratorio de Entomología Médica. Av. Universidad, S/N CD. Universitaria, 66455 San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.
adriana.floressr@uanl.edu.mx (ORCID: 0000-0001-8554-8865)

* Correspondencia: Dr. Iram Pablo Rodríguez-Sánchez, iramrodriguez@gmail.com (ORCID: 0000-0002-5988-4168)
Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León Ave. Pedro de Alba s/n cruz con Ave. Manuel L. Barragán. San Nicolás de los Garza, Nuevo León, 66455 México. Conmutador 01 (81) 8329-4110 / Fax 01 (81) 8376-2813

Resumen

El dengue, una enfermedad viral transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*, ha experimentado un aumento significativo debido a la globalización y la propagación de los vectores. Esta enfermedad es prevalente en unos 100 países tropicales y subtropicales, representando un gran desafío para la salud pública a nivel mundial. Las estrategias de prevención y control del dengue, buscan reducir su transmisión mediante programas de control de vectores, iniciativas de participación comunitaria y enfoques innovadores como el control biológico utilizando depredadores naturales y la modificación genética de los mosquitos.

Introducción

La globalización ha intensificado la propagación de enfermedades infecciosas a poblaciones que carecen de inmunidad natural. Este fenómeno contribuye a un aumento en la incidencia de enfermedades transmitidas por vectores, como los mosquitos, que son portadores de numerosos patógenos humanos que causan la muerte o debilitan a millones de personas anualmente (Patterson *et al*, 2016; Smith *et al*, 2016).

Los virus transmitidos por mosquitos, conocidos como arbovirus, han afectado a la humanidad durante miles de años. De todos ellos, cuatro han sido particularmente notorios por la gravedad de las enfermedades que causan y el número de personas afectadas: los virus causantes de la fiebre amarilla (YFV), el dengue (DENV), la fiebre chikungunya (CHIKV) y la fiebre zika (ZIKV) (Powell, 2018).

El dengue, causado por virus de la familia Flaviviridae, puede manifestarse en formas graves que resultan mortales y representa una de las principales causas de hospitalización a nivel mundial, generando un significativo impacto socioeconómico (Lam *et al*, 2012).

En el 2009, la Organización Mundial de la Salud reportó que los casos de dengue habían aumentado treinta veces en los últimos 50 años. Al año siguiente, se estimó que se producían entre 50 y 100 millones de infecciones anualmente, cifra que podría ser aún mayor debido a la subnotificación en los servicios de salud (WHO, 2009; Guzmán *et al*, 2010; Beatty *et al*, 2010).

Biología del Virus Dengue

El genoma del virus del dengue (Figura 1) está compuesto por una cadena de ARN de sentido positivo que tiene una longitud aproximada 11 kilobases (kb). Este ARN es responsable de codificar tres proteínas estructurales (C, prM y E) que constituyen los componentes del virión. Además, codifica siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A/B, NS3, NS4A/B, NS5) que desempeñan un papel crucial en la replicación del ARN viral (Gebhard, Filomatori & Gamarnik, 2011).

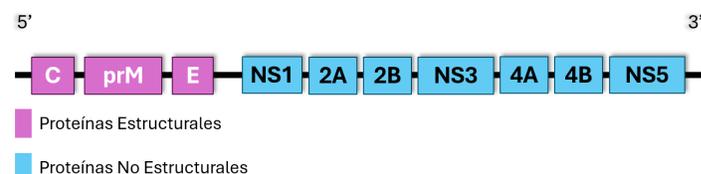


Figura 1. Representación gráfica del genoma del virus Dengue (DENV).

Proteínas Estructurales

a) *Proteína de la cápside*

La proteína de la cápside (C) del virus del dengue (DENV) juega un papel esencial en la encapsulación específica de su genoma de ARN. Ma *et al.* (2004) describieron la estructura en solución de un homodímero de 200 residuos de esta proteína en DENV-2.

b) *Proteína de membrana*

La proteína de membrana del virus del DENV es clave en la disposición y maduración de la partícula viral. Compuesta por 81 residuos, su estructura incluye siete hebras β antiparalelas estabilizadas por tres enlaces disulfuro. Cada virión maduro está revestido por 180 copias de las proteínas de envoltura y de membrana (Perera & Kuhn, 2008).

c) *Proteína de envoltura*

La proteína de envoltura del DENV se encuentra en la superficie del virión y es esencial para la unión inicial del virus a la célula huésped. La infectividad del DENV depende de su interacción con el heparán sulfato presente en la célula objetivo (Chen, *et al.*, 1997).

Proteínas No Estructurales

a) *Proteína No Estructural 1 (NS1)*

La NS1 es una glicoproteína no estructural de los flavivirus, de aproximadamente 48 kDa, con seis enlaces disulfuro intramoleculares constantes. Se expresa en la superficie celular y se secreta al espacio extracelular, donde participa en mecanismos de evasión inmunológica y

juega un papel crítico en la replicación viral, incluyendo su interacción con la heparina y el heparán sulfato (Smith & Wright, 1985; Fan *et al.*, 2014).

b) *Proteína No Estructural 2A (NS2A)*

En los flavivirus, la NS2A es una proteína hidrofóbica de 22 kDa que forma parte del complejo de replicación viral y juega un papel fundamental en el ensamblaje del virión y en la modulación de la respuesta inmunitaria del huésped. Se ha identificado que NS2A participa tanto en la síntesis de ARN como en el ensamblaje del virión (Leung *et al.*, 2008; Xie *et al.* 2015).

c) *Proteína No Estructural 3 (NS3)*

NS3 es una enzima multifuncional del DENV que desempeña varias actividades clave en la replicación y procesamiento del ARN viral; incluyendo funciones de helicasa, nucleósido trifosfatasa (NTPasa) y ARN trifosfatasa (RTPasa) (Carocci *et al.*, 2015).

d) *Proteína No Estructural 4A y 4B (NS4A y NS4B)*

NS4A y NS4B son proteínas integrales de la membrana del retículo endoplásmico, cruciales para la replicación del DENV. Estas proteínas facilitan la formación del complejo de replicación y regulan las interacciones entre el virus y el huésped (Teo, *et al.*, 2014; Zou *et al.*, 2015).

e) *Proteína No Estructural 5 (NS5)*

La NS5, la proteína más grande de los flavivirus con 900 residuos de aminoácidos, es esencial para las funciones enzimáticas del DENV. Sus dominios N-terminal MTase y C-terminal RdRp la convierten en un objetivo importante para el desarrollo de antivirales (Brooks, *et al.*, 2002).

El papel del mosquito y la propagación del virus

El mosquito *Aedes aegypti*, originario de África, todavía encuentra en los bosques y ecotonos del continente condiciones idóneas para la cría de sus poblaciones ancestrales. La práctica humana de almacenar agua en recipientes durante todo el año en aldeas y ciudades africanas creó entornos ideales para la producción de larvas de mosquito, especialmente durante las estaciones secas prolongadas (Lounibos, 1981; McBride *et al.*, 2014).

Los mosquitos del género *Aedes* son clave en la diseminación del dengue, destacándose *Aedes aegypti* por su eficiencia como especie invasora y vector de la enfermedad (Brady & Hay, 2020). La expansión de *Ae. aegypti* está relacionada directamente con los registros epidemiológicos. Desde el XVI, embarcaciones europeas con destino al Nuevo Mundo recalaban en África Occidental para reclutar nativos africanos en el comercio de esclavos, contribuyendo a la dispersión del mosquito (Eltis & Richardson, 2010).

El DENV se propaga en zonas urbanas a través de un ciclo de transmisión urbano, el cual ha sido reportado en 128 países, siendo *Ae. aegypti* y *Aedes albopictus* los principales vectores. En contraste, en regiones selváticas, el ciclo de transmisión domina, observado principalmente en las junglas del sudeste asiático y África occidental. En estas áreas, *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* y *Aedes taylori* son los vectores predominantes (Figura 2) (Chen & Vasilakis, 2011).

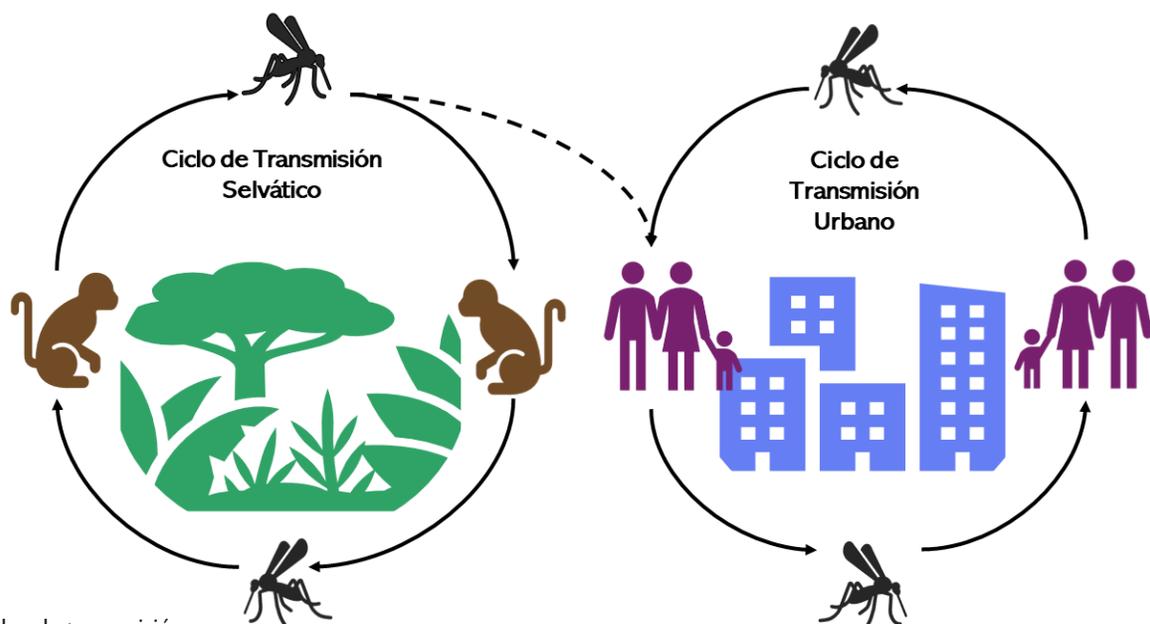


Figura 2. Ciclos de transmisión.

Epidemiología

El dengue es transmitido por mosquitos y afecta a aproximadamente 100 países tropicales y subtropicales en Asia, el Pacífico, las Américas, África y el Caribe. Representa la enfermedad viral transmitida por mosquitos más común y de propagación más rápida (CDC, 2014; WHO, 2011). En 2009, la OMS clasificó la fiebre del dengue como una enfermedad febril aguda. Además, el virus del dengue se categoriza en cuatro serotipos según la antigenicidad de su proteína de envoltura viral E (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Cada uno de estos serotipos puede causar fiebre del dengue, fiebre hemorrágica del dengue o síndrome de choque del dengue (Bodinayake, *et al.*, 2018). Estos serotipos mantienen una similitud de aproximadamente el 65% en su secuencia de aminoácidos y se dividen en genotipos basados en una divergencia no mayor al 6% en su secuencia nucleotídica (Wang *et al.*, 2000). Globalmente, el DENV-1 se clasifica en 5 genotipos, mientras que los serotipos DENV-2, DENV-3 y DENV-4 se clasifican cada uno en cuatro genotipos distintos (Figura 3).

El período de incubación del dengue varía de 3 a 14 días tras la picadura del mosquito y las infecciones primarias pueden ser asintomáticas. Según la OMS (2009), el dengue se divide en tres categorías: sin signos de advertencia, con signos de advertencia y grave. El dengue sin signos de advertencia se caracteriza por fiebre alta, posible erupción maculopapular, síntomas gastrointestinales (GI), síntomas respiratorios y dolor en los huesos. El dengue con signos de advertencia incluye los síntomas mencionados anteriormente, además de dolor abdominal severo, hipotermia, signos de hemorragia, alteraciones de la función mental y signos tempranos de shock, como hemoconcentración, ascitis o derrame pleural. Los pacientes con dengue grave experimentan shock, dificultad respiratoria y sangrado severo, además de falla orgánica (Khetarpal & Khanna, 2016).

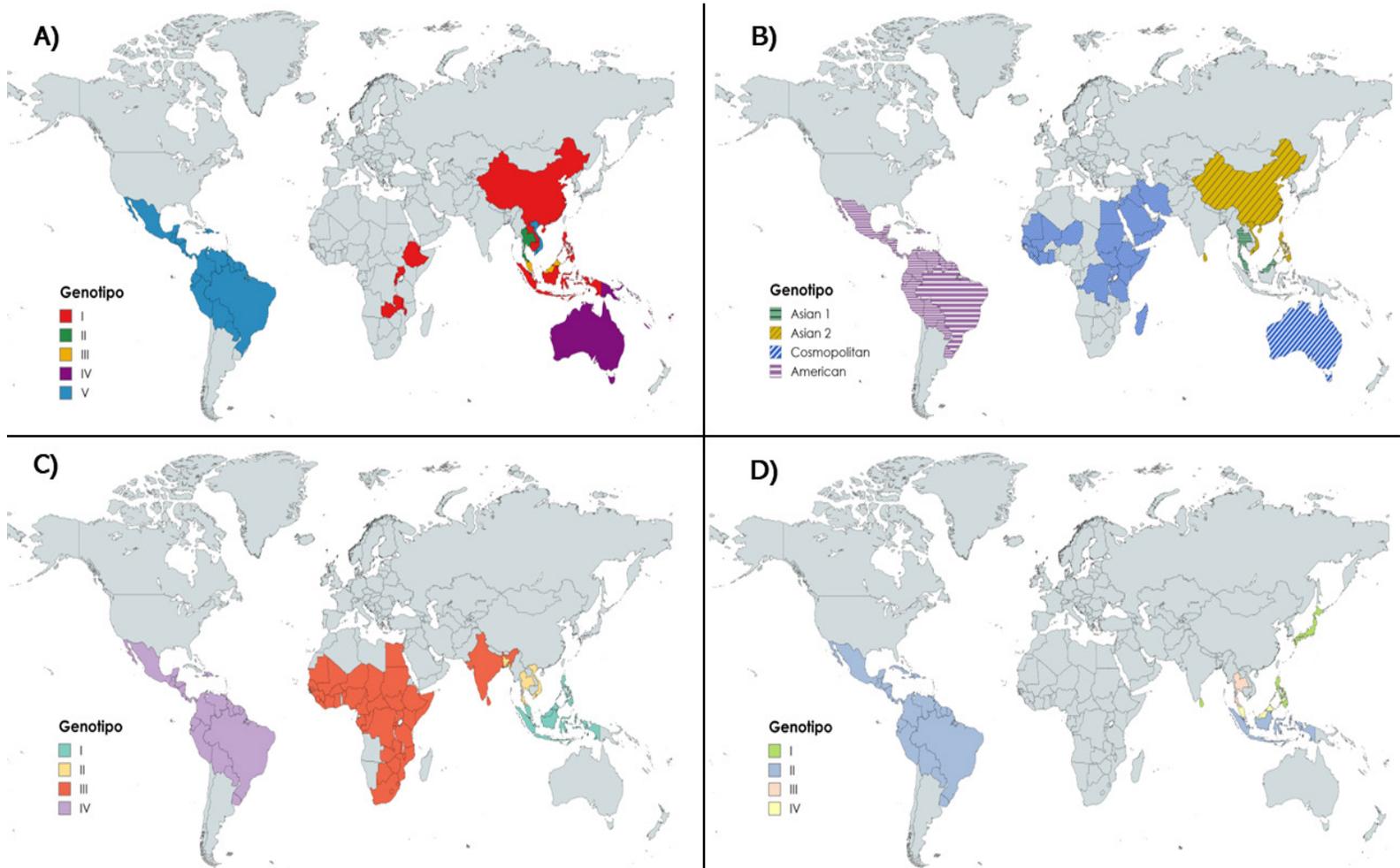


Figura 3. Distribución Geográfica de los Genotipos y serotipos de DENV. A) DENV-1 B) DENV-2 C) DENV-3 D) DENV-4 (Harapan *et al.*, 2020)

Estrategias de prevención y control del dengue

Los programas de control de vectores han sido pilares en la lucha contra la transmisión del dengue y otras enfermedades transmitidas por mosquitos, aunque enfrentan desafíos por la expansión geográfica del vector y el aumento de casos de dengue (Pang, Mak & Gubler, 2017).

Desde la década de 1980, se ha intensificado el enfoque en los programas de control comunitario; sin embargo, las investigaciones sobre su implementación han sido escasas. Un estudio en 2015, mostró resultados prometedores sobre el impacto de la movilización social para prevenir el dengue. En este estudio liderado por la comunidad, se evaluó el efecto de la enfermedad a nivel comunitario, empleando tanto serología como reportes personales de dengue, además de indicadores entomológicos. Realizado a lo largo de tres años, el estudio proporcionó evidencias consistentes en dos países distintos con programas adaptados localmente sobre el impacto de las comunidades en la prevención y manejo de la enfermedad (Andersson *et al.*, 2015).

El uso de larvicidas como el organofosfato temefos y biolarvicidas, particularmente *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), ha sido extenso. Sin embargo, la variabilidad en métodos de aplicación y la ausencia de medición de impacto clínico en la transmisión dificultan la validación de su efectividad (Tan *et al.*, 2012, Boyce *et al.*, 2013).

Por otro lado, el control biológico se ha centrado en el uso de varios predadores naturales como ninfas de libélula y otros invertebrados acuáticos autóctonos, además de mosquitos *Toxorhynchites* spp., que se alimentan de larvas y pupas de mosquitos. Los peces mosquito, como *Gambusia affinis* y *G. holbrooki* y ciertas especies de killifishes (*Fundulus* spp y *Rivulus* spp), son ampliamente usadas en áreas de pantanos y en la gestión de estanques (Courtenay Jr. & Meffe, 1989).

En la última década, se ha explorado enfoques innovadores, incluyendo estrategias biológicas, genéticas y conductuales. Una de las técnicas más prometedoras es la infección de mosquitos *Ae. aegypti* con cepas de la bacteria *Wolbachia*, que reduce la fecundidad y longevidad de los mosquitos y bloquea la replicación del virus del dengue. Mosquitos infectados en laboratorio se liberan para transformar y suprimir las poblaciones de *Aedes*, reducir la transmisión del dengue y potencialmente otras enfermedades transmitidas por estos vectores (Ferguson *et al.*, 2015).

La liberación de mosquitos genéticamente modificados representa otra estrategia innovadora. En este enfoque, los machos portan un gen letal conocido como RIDL (Release of Insects Carrying a Dominant Lethal). Estos machos, al aparearse con hembras silvestres, transmiten el transgén letal a los embriones, provocando la muerte de las larvas antes que puedan desarrollarse a la etapa adulta. Este método busca reemplazar o suprimir las poblaciones silvestres y así reducir la transmisión de enfermedades (Knols *et al.*, 2007).

Conclusiones y perspectivas futuras

La propagación del dengue representa un desafío significativo para la salud pública mundial, particularmente en las regiones tropicales y subtropicales, donde los mosquitos *Aedes* encuentran un hábitat ideal. Comprender la biología del virus del dengue y sus mecanismos de transmisión es esencial para desarrollar estrategias efectivas de prevención y control.

El manejo del dengue demanda un enfoque integral que combine la vigilancia, el control de vectores, la educación comunitaria, la cooperación internacional y los avances en la investigación científica. Solo a través de un esfuerzo coordinado y multidisciplinario será posible reducir la carga de esta enfermedad y proteger la salud de las poblaciones vulnerables a nivel global.

Bibliografía

- Andersson, N., Nava-Aguilera, E., Arosteguí, J., Morales-Perez, A., Suazo-Laguna, H., Legorreta-Soberanis, J., ... & Harris, E. (2015). Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the Green Way): cluster randomized controlled trial. *Bmj*, 351.
- Beatty, M. E., Stone, A., Fitzsimons, D. W., Hanna, J. N., Lam, S. K., Vong S., ... & Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards Surveillance Working Group. (2010). Best practices in dengue surveillance: a report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. *PLoS neglected tropical diseases*, 4(11), e890.
- Bodinayake, C. K., Tillekeratne, L. G., Nagahawatte, A., Deva-siri, V., Kodikara Arachchi, W., Strouse, J. J., ... & Reller, M. E. (2018). Evaluation of the WHO 2009 classification for diagnosis of acute dengue in a large cohort of adults and children in Sri Lanka during a dengue-1 epidemic. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(2), e0006258.

- Boyce, R., Lenhart, A., Kroeger, A., Velayudhan, R., Roberts, B., & Horstick, O. (2013). *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) for the control of dengue vectors: Systematic literature review. *Tropical Medicine & International Health*, 18(5), 564-577.
- Brady, O. J., & Hay, S. I. (2020). The global expansion of dengue: how *Aedes aegypti* mosquitoes enabled the first pandemic arbovirus. *Annual review of entomology*, 65, 191-208.
- Brooks, A. J., Johansson, M., John, A. V., Xu, Y., Jans, D. A., & Vasudevan, S. G. (2002). The interdomain region of dengue NS5 protein that binds to the viral helicase NS3 contains independently functional importin β 1 and importin α/β -recognized nuclear localization signals. *Journal of Biological Chemistry*, 277(39), 36399-36407.
- Carocci M, Kuhn JH, Yang PL, Flaviviruses: introduction to dengue viruses. In *Global Virology I-Identifying and Investigating Viral Diseases*. New York: Springer, 2015, 403–24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/>. Accesado el 04 de mayo de 2024
- Chen, Y., Maguire, T., Hileman, R. E., Fromm, J. R., Esko, J. D., Linhardt, R. J., & Marks, R. M. (1997). Dengue virus infectivity depends on envelope protein binding to target cell heparan sulfate. *Nature medicine*, 3(8), 866-871.
- Chen, R., & Vasilakis, N. (2011). Dengue—quo tu et quo vadis?. *Viruses*, 3(9), 1562-1608.
- Courtenay Jr, W. R., & Meffe, G. K. (1989). Small fishes in strange places: a review of introduced poeciliids. *Ecology and evolution of livebearing fishes (Poeciliidae)*, 319-331.
- Eltis, D., & Richardson, D. (2010). Atlas of the transatlantic slave trade. *African Diaspora Archaeology Newsletter*, 13(4), 17.
- Fan, J., Liu, Y., & Yuan, Z. (2014). Critical role of Dengue Virus NS1 protein in viral replication. *Virologica Sinica*, 29, 162-169.
- Ferguson, N. M., Hue Kien, D. T., Clapham, H., Aguas, R., Trung, V. T., Bich Chau, T. N., Popovici, J., Ryan, P.A., O'Neill, S., McGraw, E., Long, V.T., Dui, L.T., Nguyen, H., Vinh Chau, N., Wills, B. & Simmons, C. P. (2015). Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. *Science translational medicine*, 7(279), 279ra37-279ra37.
- Gebhard, L. G., Filomatori, C. V., & Gamarnik, A. V. (2011). Functional RNA elements in the dengue virus genome. *Viruses*, 3(9), 1739-1756.
- Guzman, M. G., Halstead, S. B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D. J., Kroeger, E., Margolis, H.S., Martínez, E. & Peeling, R. W. (2010). Dengue: a continuing global threat. *Nature reviews microbiology*, 8(Suppl 12), S7-S16.
- Harapan, H., Michie, A., Sasmono, R. T., & Imrie, A. (2020). Dengue: a minireview. *Viruses*, 12(8), 829.
- Khetarpal, N., & Khanna, I. (2016). Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *Journal of immunology research*, 2016.
- Knols, B. G., Bossin, H. C., Mukabana, W. R., & Robinson, A. S. (2007). Transgenic mosquitoes and the fight against malaria: managing technology push in a turbulent GMO world.
- Lam, S. K., Burke, D., Gubler, D., Méndez-Gálvan, J., & Thomas, L. (2012). Call for a World Dengue Day. *The Lancet*, 379(9814), 411-412.
- Leung, J. Y., Pijlman, G. P., Kondratieva, N., Hyde, J., Mackenzie, J. M., & Khromykh, A. A. (2008). Role of nonstructural protein NS2A in flavivirus assembly. *Journal of virology*, 82(10), 4731-4741.
- Lounibos, L. P. (1981). Habitat segregation among African treehole mosquitoes. *Ecological Entomology*, 6(2), 129-154.
- Ma, L., Jones, C. T., Groesch, T. D., Kuhn, R. J., & Post, C. B. (2004). Solution structure of dengue virus capsid protein reveals another fold. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(10), 3414-3419.
- McBride, C. S., Baier, F., Omondi, A. B., Spitzer, S. A., Lutomiah, J., Sang, R., Ignell, R. & Vosshall, L. B. (2014). Evolution of mosquito preference for humans linked to an odorant receptor. *Nature*, 515(7526), 222-227.
- Pang, T., Mak, T. K., & Gubler, D. J. (2017). Prevention and control of dengue—the light at the end of the tunnel. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(3), e79-e87.
- Patterson, J., Sammon, M., & Garg, M. (2016). Dengue, Zika and chikungunya: emerging arboviruses in the New World. *Western Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 671.
- Perera, R., & Kuhn, R. J. (2008). Structural proteomics of dengue virus. *Current opinion in microbiology*, 11(4), 369-377.
- Powell, J. R. (2018). Mosquito-borne human viral diseases: why *Aedes aegypti*?. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 98(6), 1563.

- Smith, L. B., Kasai, S., & Scott, J. G. (2016). Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Important mosquito vectors of human diseases. *Pesticide biochemistry and physiology*, 133, 1-12.
- Smith, G. W., & Wright, P. J. (1985). Synthesis of proteins and glycoproteins in dengue type 2 virus-infected vero and *Aedes albopictus* cells. *Journal of General Virology*, 66(3), 559-571.
- Tan, A. W. A., Loke, S. R., Benjamin, S., Lee, H. L., Chooi, K. H., & Sofian-Azirun, M. (2012). Spray application of *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti strain AM65-52) against *Aedes aegypti* (L.) and *Ae. albopictus* Skuse populations and impact on dengue transmission in a dengue endemic residential site in Malaysia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 43(2), 296.
- Teo, C. S. H., & Chu, J. J. H. (2014). Cellular vimentin regulates construction of dengue virus replication complexes through interaction with NS4A protein. *Journal of virology*, 88(4), 1897-1913.
- Wang, E., Ni, H., Xu, R., Barrett, A. D., Watowich, S. J., Gubler, D. J., & Weaver, S. C. (2000). Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *Journal of virology*, 74(7), 3227-3234.
- World Health Organization (2009) Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva (Switzerland). Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua51>.
- World Health Organization. Epidemic, & Pandemic Alert. (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. World Health Organization.
- World Health Organization (2011) Comprehensive guidelines for prevention and control of Dengue and Dengue Haemorrhagic fever. New Delhi (India): World Health Organization. Disponible en: http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf.
- Xie, X., Zou, J., Puttikhunt, C., Yuan, Z., & Shi, P. Y. (2015). Two distinct sets of NS2A molecules are responsible for dengue virus RNA synthesis and virion assembly. *Journal of virology*, 89(2), 1298-1313.
- Zou, J., Xie, X., Wang, Q. Y., Dong, H., Lee, M. Y., Kang, C., ... & Shi, P. Y. (2015). Characterization of dengue virus NS4A and NS4B protein interaction. *Journal of virology*, 89(7), 3455-3470.