



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DEL DENGUE: FISIOPATOLOGÍA, DESARROLLO
DE VACUNAS Y SU RELACIÓN CON EL VIH.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

NAIN OMAR CENTENO SOSA

TUTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Gracias **DIOS** por dejarme lograr este sueño y darme todas las herramientas, así como las personas que pusiste en mi camino para lograrlo.*

*Con todo mi amor, cariño y admiración a mi mamá: **Lic. Norma Sosa Echevarría** por tu amor, por tu apoyo incondicional, por tu comprensión, por tu ejemplo, tu confianza y porque siempre me hiciste soñar que llegaría a este día, gracias por ser mi mamá, te amo.*

***A MI PAPÁ:** Sr. Elidio Centeno Marmolejo, gracias por todo los sacrificios que hiciste para que yo esté aquí, nunca podre agradecerte lo suficiente, estoy orgulloso de ti, y recuerda que este triunfo es de los dos, te amo.*

***A MIS HERMANAS:** Cynthia, Jazmín y Jatziri por su apoyo, su confianza incondicional así como el amor que solo un hermano puede brindar.*

***A MI ABUELITO CRISÓFORO†:** gracias por ser un Padre y mi inspiración, espero ser un día como tú y también espero que estés orgulloso de mí, te extraño.*

***A MAMÁ SOLEDAD:** gracias por todo lo que me has dado y por todo lo que me has apoyado, sin ti no hubiera podido llegar hasta aquí, te amo.*

A MI FAMILIA:** por sus consejos y su apoyo incondicional, gracias por todo, pero sobre todo por demostrarme su cariño, me hicieron más fuerte y me ayudaron a llegar aquí, en especial a mi tío **Ahmed, Jaime, Juan, José y Nelly.

***A MIS AMIGOS:** en especial a **Mariana, Toño, Jessica, Gaby, Mariano, Dagoberto, Jorge C., David, Xóchitl, María, Paola, Juan Pablo, Jorge H., Iván, Erika, Fit** y a todos los que estuvieron conmigo en las diferentes etapas de mi vida y me ayudaron a crecer y llegar aquí, gracias por hacer más fácil y divertido este largo camino, sin ustedes hubiera sido muy difícil, aburrido y sin sentido, gracias.*

*A mi Tutora **C.D. Luz del Carmen González García** y a mí Asesor **Mtro. Octavio Godínez Neri**, muchas gracias.*

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Y A MI FACULTAD.

Orgullosamente, PUMA hecho en C.U.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	6
II.	ANTECEDENTES	8
III.	EL SISTEMA INMUNOLÓGICO	11
	3.1. LA INMUNIDAD ADQUIRIDA	11
	3.2. CÉLULAS LINFOIDES	12
	3.3. LOS LINFOCITOS T	12
	3.4. LOS LINFOCITOS B	13
	3.5. LOS ANTÍGENOS.....	13
	3.6. LA INDUCCIÓN A LA RESPUESTA INMUNITARIA	14
	3.7. LOS ANTICUERPOS	14
	3.8. EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO	15
	3.8.1. LA VÍA CLÁSICA	16
	3.8.2. LAS FUNCIONES DEL COMPLEMENTO	16
IV.	FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS DEL DENGUE	17
V.	EL VECTOR	25
	5.1. CICLO BIOLÓGICO DEL VECTOR	26
	5.2. EL HABITAT DEL VECTOR	27
VI.	REPLICACION Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE	29
VII.	LOS FACTORES DE RIESGO.....	30
	7.1. LOS MACRODETRMINANTES	30
	7.2. LOS MICRODETERMINANTES	30
VIII.	EL DENGUE CUADRO CLÍNICO Y MODALIDADES	31
	8.1. EL DENGUE CLÁSICO	31
	8.2. EL DENGUE HEMORRÁGICO	33
	8.2.1. GRADOS DE DENGUE HEMORRÁGICO	35
	8.3. EL SÍNDROME DE CHOQUE POR DENGUE	35
	8.4. SIGNOS Y SINTOMAS BUCALES ASOCIADOS AL VIRUS DEL DENGUE	37
	8.5. LOS SÍNTOMAS ATÍPICOS DEL DENGUE	38
	8.6. DIAGNÓSTICO	38
	8.6.1. LAS PRUEBAS DE LABORATORIO	38
	8.7. EL TRATAMIENTO	39
IX.	EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO	41
X.	DESARROLLO DE VACUNAS	42

XI.	LA RELACIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE CON EL DEL VIH	50
11.1.	INTRODUCCIÓN AL VIH	50
11.2.	DESARROLLO DE VACUNAS DEL VIH UTILIZANDO COMO VECTOR AL VIRUS DEL DENGUE	54
11.3.	INTERACCIÓN ENTRE EL VIRUS DEL DENGUE Y EL VIH	57
11.4.	INHIBICIÓN DEL VIH POR LA PROTEÍNA NS5 DEL VIRUS DEL DENGUE	59
XII.	CONCLUSIONES	63
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

I. INTRODUCCIÓN.

El Sistema Inmunológico es el encargado de proteger al ser Humano de infecciones provocadas por microorganismos y en la mayoría de los casos, crea una protección contra futuras infecciones del mismo microorganismo.

El Virus del Dengue posee cuatro serotipos diferentes y el Sistema Inmunológico es capaz de crear anticuerpos contra cualquiera de éstos serotipos, pero, solo contra el primero que ingresa al cuerpo Humano y una segunda infección de cualquiera de los otros tres serotipos, provoca una reacción cruzada de anticuerpos lo que desencadena una exacerbación de la enfermedad que puede provocar la muerte.

Los cuatro serotipos del virus del Dengue circulan en casi todo México y esto incrementa el riesgo a presentar una epidemia y con ello, aumenta el riesgo de mortalidad ya que se han incrementado las complicaciones del virus del Dengue en los últimos años.

Aún no existe una vacuna eficaz por lo que no se ha podido erradicar el virus del Dengue, pero, se está investigando y se están probando algunas vacunas para tener pronto una que sea capaz de terminar con esta infección.

El virus del Dengue se transmite a través de un vector que es un mosquito, y mientras no exista una vacuna para el virus del Dengue se debe hacer lo posible para erradicar al mosquito.

Un virus que tiene poco tiempo de coexistir con el ser humano y se ha convertido en una pandemia mortal y que aún no tiene cura, es el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), sin embargo a pesar de que el número de personas que padecen VIH y el virus del Dengue cada vez son mayores, existen pocos reportes entre la interacción de estos dos virus y las investigaciones que se han hecho para encontrar las respectivas vacunas para estas enfermedades y lo observado en los hospitales, ha creado un

nuevo camino muy prometedor, para, enfrentar a este Virus de la Inmunodeficiencia Humana, aunque todavía falta mucho por investigar.

Es muy importante que el Cirujano Dentista sepa reconocer el virus del Dengue, ya que si no se detecta, podría causar complicaciones importantes en los pacientes y es obligación del Cirujano Dentista reconocer la enfermedad para brindar un servicio adecuado así como remitir a los pacientes infectados para su debido tratamiento.

II. ANTECEDENTES.

Más de 2 500 millones de personas viven en zonas en riesgo de Dengue y más de 100 países han informado de la presencia de esta enfermedad en su territorio.

Esta enfermedad, causada por el virus del Dengue y transmitida por el mosquito del género *Aedes*, fue descrita por primera vez en 1780 por Benjamin Rush, en Filadelfia Pensilvania, Estados Unidos de América. Se distribuyen cuatro serotipos de este virus que circulan principalmente en los países del sudeste asiático, del Pacífico occidental, América Latina y el Caribe, por lo que la enfermedad se considera tropical.

La primera epidemia conocida del Dengue en territorio americano ocurrió en el siglo XVIII. A partir de entonces, esta enfermedad ha afectado a casi todos los países de la región, aunque en la actualidad el mayor número de casos se concentra en América Latina y el Caribe¹.

En 1827 y 1828 se originó el término de “*Dengue*” en América, debido a una epidemia en el Caribe que se caracterizaba por artralgias y exantema, los esclavos provenientes de África identificaron esta enfermedad como “dinga o dyenga”, homónimo del swahili “Ki dengapepo” que significa *ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un “espíritu malo”*⁶.

En 1956 fue la primera epidemia de Dengue Hemorrágico en el mundo y Hill Hummon y colaboradores aislaron en Filipinas los serotipos 3 y 4 a partir de la sangre humana y del mosquito⁶, pero, el Dengue Hemorrágico se describió hasta 1960 en el sudeste asiático después de las epidemias de Manila Filipinas, y Bangkok Tailandia. La primera gran epidemia de Dengue Hemorrágico en América, ocurrió en Cuba en 1981¹, (esta introducción de Dengue Hemorrágico fue ligada a la llegada de un virus asiático suroriental del virus del Dengue serotipo 2 en la isla, posteriormente, un brote extendido ocurrió en Venezuela y México, y esto fue ligado a la introducción del mismo virus asiático²) con miles de enfermos y ciento cincuenta fallecidos. Aunque

se logró controlar en poco más de cuatro meses (a un costo de más de 103 millones de dólares estadounidenses) y la región no tuvo nuevas epidemias durante siete años, pero, la circulación simultánea de varios serotipos en un mismo país (hiperendemia) ha perpetuado el riesgo, existente aún, de nuevas epidemias de esta forma grave del virus del Dengue¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que puede haber entre 50 y 100 millones de casos de nuevas infecciones por virus del Dengue en el mundo cada año, generando aproximadamente 24 000 muertes, amenazando a más de 2,5 billones de personas, aproximadamente 500 000 son hospitalizados y entre el 5% y el 15% mueren³.

Si bien la enfermedad existió en México desde hace muchos años, en los años 60's se logró la desaparición de la misma gracias a las acciones emprendidas para eliminar la fiebre amarilla, y con ello al mosquito transmisor, que es el mismo del Dengue en todo el territorio nacional. Esta enfermedad resurgió en nuestro país a fines del año de 1979 como consecuencia de la disminución de las acciones sanitarias, a los cambios demográficos y a otros factores de riesgo, como han sido las migraciones de poblaciones del campo a las ciudades y que se concentraron en áreas semiurbanas o conurbadas, con el establecimiento de viviendas precarias, hacinamiento, deficientes servicios públicos de agua y recolección de basura, así como de importantes brotes de Dengue en América del Sur, por virus importados de otros continentes, entrando por la circulación habitual de personas, a través de Chiapas y extendiéndose hacia todo el país con predominio en las regiones de las Costas del Atlántico y el Pacífico en donde prácticamente ha permanecido hasta la fecha en forma endémica.

Debido a que son cuatro los serotipos que conforman la enfermedad, la introducción de cada uno de ellos ha significado la presencia de brotes con un número mayor o menor de casos, haciéndose más notorio en los años de 1996 a 1997 en donde se introdujo el serotipo III, con más de 5 000 casos. En el 2001 y 2002 este fenómeno similar fue mejor contenido debido a

cambios en el programa de prevención, control y la vigilancia epidemiológica, en cuanto a la oportunidad de las acciones, la confirmación o descarte de los casos presentados y a la participación de los municipios en términos de mejoras al sistema de saneamiento ambiental y de los servicios de recolección de basura. A partir del año 2000, se ha comenzado a tener otra situación epidemiológica, al encontrar una proporción cada vez mayor de casos con manifestaciones hemorrágicas y otros de mayor gravedad y en grupos de edad cada vez más jóvenes, con relación al número de casos de Dengue Clásico, como ocurre en otros países en donde existe la endemia del padecimiento².

El hombre está permanentemente expuesto a brotes de casos complicados si no se mantienen y mejoran las acciones de todos los niveles institucionales, municipales y de las familias para controlar la presencia de los factores de riesgo (patios limpios de vectores, de criaderos, etc.)⁵.

En resumen, durante los últimos años esta enfermedad se ha caracterizado por presentar en México, un número de enfermos mayor, en los menores de 15 años de edad, tal como ocurre en los países del Continente Asiático. No obstante la mejora del programa de prevención y control en los últimos años con la consecuente reducción del número de casos, se ha incrementado el riesgo de presentar casos graves porque la mayor parte de la población ya tuvo el padecimiento y es en estos, mayor la probabilidad de tener complicaciones².

III. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO.

La capacidad de un individuo para mantenerse libre de infección depende, tanto de su resistencia natural o inmunidad innata, como de la resistencia que pueda desarrollar o adquirir durante su vida (inmunidad adquirida). La inmunidad innata no requiere el contacto previo con el agente infectante; la inmunidad adquirida, sólo se genera después del contacto con el agente y es específica para el mismo. Esta inmunidad puede obtenerse en forma activa por infección natural y en forma pasiva por tratamiento con antisueros o sueros inmunes. También puede adquirirse pasivamente y de manera natural como es el caso materno–fetal, o puede inducirse de manera artificial por vacunación.

3.1 LA INMUNIDAD ADQUIRIDA.

La penetración de un material antigénico en un individuo sano induce en éste una respuesta inmunitaria. La respuesta no es inmediata, y requiere de algunos días para ponerse de manifiesto e incluye la producción de anticuerpos y de linfocitos, en un particular estado de activación que se describe de “linfocitos sensibilizados”. Las células y los anticuerpos resultantes tienen la propiedad de reaccionar específicamente con el antígeno inductor de su producción. La capacidad de un individuo para responder a la estimulación antigénica depende de varios factores, pero, es fundamental, el funcionamiento adecuado de su sistema inmunitario, que éste a su vez, está formado por un conjunto de órganos y tejidos, conectados entre sí por la circulación sanguínea y linfática.

Dentro de los órganos linfoides se incluye la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a las mucosas. Los órganos linfoides se clasifican como primarios o secundarios según su participación

en los procesos de diferenciación, maduración y especialización de las células linfoides. La médula ósea y el timo son primarios debido a que es aquí donde se lleva a cabo la diferenciación y maduración de los linfocitos. Los demás órganos son secundarios, pero es en estos sitios donde ocurren las interacciones entre las células y los antígenos que dan origen a las respuestas inmunitarias. Estos últimos tienen un contenido celular variado con predominio de linfocitos y macrófagos, además de células dendríticas, células “asesinas naturales” (*Natural Killer* ó *NK*), leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y células cebadas.

3.2. CÉLULAS LINFOIDES.

Las células linfoides son las que participan en la inducción, expresión y regulación de las respuestas inmunitarias adquiridas. Se incluyen los linfocitos T y B (y sus subpoblaciones), células presentadoras de antígeno como Macrófagos, Dendríticas y células de Langerhans. También células citolíticas asesinas naturales. Otras células importantes por la manifestación y regulación de la respuesta inmunitaria son los neutrófilos, las células cebadas, los basófilos y los eosinófilos.

Los linfocitos, para diferenciarlos en subpoblaciones, llevan unas siglas CD “*cluster of differentiation molecules*” (*racimo de moléculas de diferenciación*). Esto se refiere a las moléculas de diferenciación presentes en la superficie de los leucocitos y otras células, que reflejan su estirpe celular y su grado de diferenciación, de maduración o de activación.

3.3. LOS LINFOCITOS T.

Todas las células T tienen la molécula TCR (*T cell receptor*), receptor para el antígeno, las moléculas CD3 (un complejo tetramolecular asociado al receptor para el antígeno y relacionado con la transducción de señales), y la

molécula CD2 que es una glicoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, su acción consiste en la mediación en la adhesión de las células T activadas y los timocitos (células inmaduras destinadas a convertirse en células T) con las células presentadoras de antígenos y las células diana.

Algunas células T expresan, la molécula CD4 y otras la molécula CD8, y otras ninguna de las 2 (son doble negativas).

Las células TCD4⁺ y TCD8⁺ constituyen la mayoría de las células T del organismo (50%-65% CD4⁺ y 19%-48% CD8⁺) y declaran la función de cada una de ellas.

3.4. LOS LINFOCITOS B.

Dentro de los linfocitos B se han descrito dos subpoblaciones, las células B-1 (CD5⁺, IgM⁺) y las células B-2 (CD5⁻, IgM⁺). En las células B-2 que son las más abundantes y mejor conocidas, se han descrito además, marcadores de activación que no se encuentran en las células en reposo y marcadores exclusivos de las células B de memoria. Los receptores de los linfocitos B (BCR) son moléculas preformadas de anticuerpos.

3.5. LOS ANTÍGENOS.

Los antígenos se definen como todo aquel material, propio o extraño, soluble o partícula, que es capaz de despertar una respuesta inmunitaria en un individuo inmunológicamente competente. El antígeno deberá de ser capaz de interactuar específicamente con los productos (anticuerpos y/o linfocitos sensibilizados) de la respuesta engendrada.

Aunque la mayoría de los materiales antigénicos son de naturaleza protéica, estos también pueden ser polisacáridos, lípidos, e incluso ácidos nucleicos. Salvo excepciones, las proteínas son más inmunogénicas que los polisacáridos, éstos más que los lípidos y todos ellos más que los ácidos

nucléicos. Las macromoléculas de composición mixta, como las glicoproteínas, nucleoproteínas, glicolípidos, lipopolisacáridos y las lipoproteínas, también en general, son más inmunogénicas que sus componentes individuales, esto se debe a su grado de complejidad estructural.

La inoculación de un antígeno en una persona, provoca en ésta la producción de anticuerpos, pero no de un solo tipo si no de varios, capaces de reaccionar con el antígeno usado en la inmunización, mientras más complejo sea, será mayor la cantidad de anticuerpos, esto se debe a que en una respuesta inmunitaria los anticuerpos generados no están dirigidos hacia toda la molécula sino hacia regiones discretas conocidas como determinantes antigénicos (epitopo).

3.6. LA INDUCCIÓN A LA RESPUESTA INMUNITARIA.

Aunque la respuesta ante un antígeno se produce desde el primer momento de la aplicación de éste, una segunda administración del antígeno, aún cuando la respuesta primaria se ha hecho marginal, provoca una respuesta más rápida, de mayor magnitud y más duradera. La respuesta inmunitaria tiene cuatro características: es inducible, específica, transferible y “tiene memoria”.

3.7. LOS ANTICUERPOS.

También conocidos como inmunoglobulinas (por su infraestructura), son producidos por los linfocitos B previamente transformados en células plasmáticas, y constituyen un conjunto heterogéneo de proteínas que se producen por la estimulación antigénica del sistema inmunológico y que tiene la propiedad de reaccionar, específicamente, con el antígeno inductor. Estan

compuestos por una cierta cantidad de carbohidratos, de modo que son glicoproteínas.

Existen cinco tipos de inmunoglobulinas, en función de la estructura de las cadenas pesadas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE⁸.

3.8. EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO.

El sistema del complemento está constituido por moléculas implicadas principalmente en la defensa, frente a infecciones y células tumorales. El complemento potencia la inflamación y la fagocitosis y actúa produciendo la lisis de células y microorganismos. La mayor parte de los factores del complemento son *proteínas plasmáticas* y una pequeña proporción de ellas son *proteínas de membrana*. Muchos de los componentes del complemento (C2, C3, C4, C6, C7, C8, Factor B y Factor I) son polimórficos, es decir que existen diferentes formas que se expresan con distinta frecuencia en las poblaciones y grupos étnicos.

El hepatocito es el principal productor de factores del complemento. Se ha observado que los macrófagos activados producen algunos factores del complemento, en especial, los de la inflamación.

La activación del complemento se pone en marcha por una serie de reacciones consecutivas en cascada, de tal forma que a partir de cada una de ellas se genera un producto activo que además de determinar que la reacción en cadena prosiga, puede tener diferentes acciones biológicas importantes en la defensa del organismo. Puede iniciarse por dos vías: la vía clásica y la vía alterna. La vía clásica se activa por la unión antígeno-anticuerpo, mientras que la vía alterna se activa por productos bacterianos.

3.8.1. LA VÍA CLÁSICA.

Se inicia tras la unión Antígeno-Anticuerpo y siempre que el anticuerpo que participe en ello sea del tipo IgM o IgG de las clases IgG1, IgG2 o IgG3. Los anticuerpos solubles o libres no activan el complemento.

3.8.2. LAS FUNCIONES DEL COMPLEMENTO.

Acción citolítica que produce la lisis de las células sobre cuyas membranas se ha adosado dicho complejo.

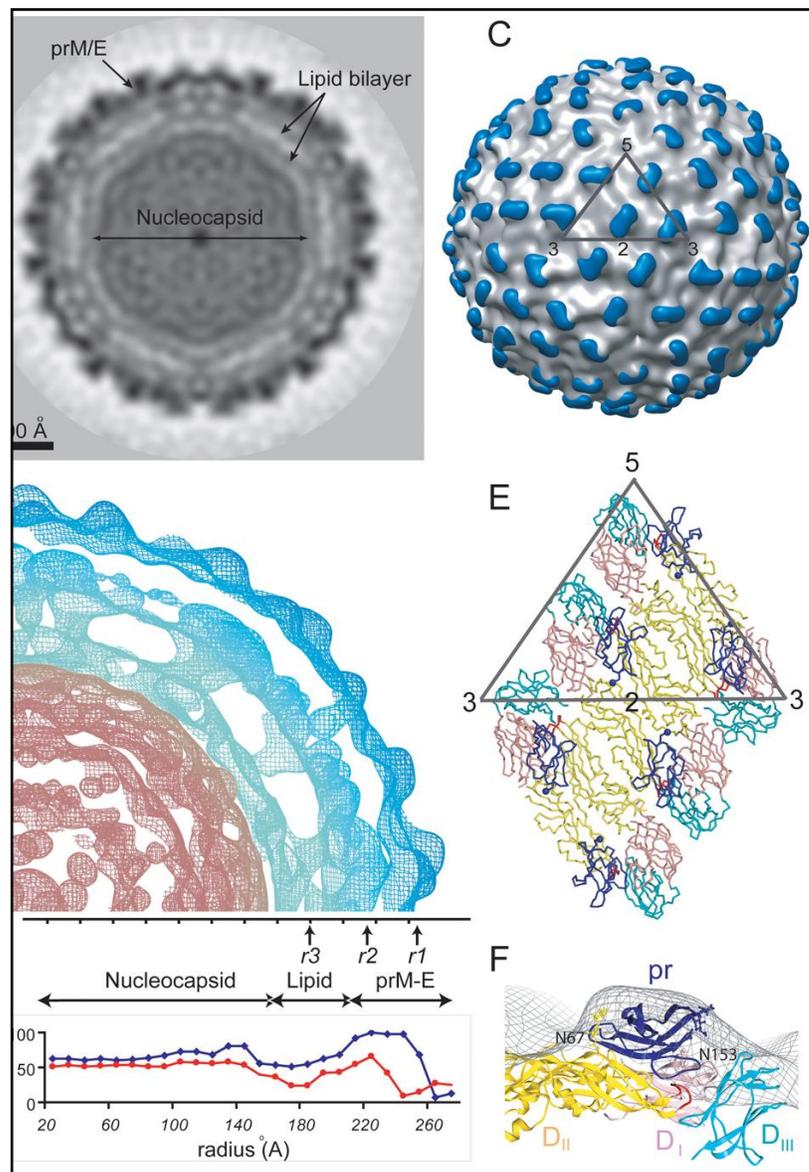
Acción anafilotóxica. Posee una potente acción activadora sobre los mastocitos y basófilos que en consecuencia, liberan mediadores de la inflamación. Las sustancias vaso activas liberadas incrementan la permeabilidad capilar, lo que facilita la afluencia de leucocitos y moléculas al foco inflamatorio.

Acción quimiotáctica y Acción facilitadora de la fagocitosis (opsonización)²⁶.

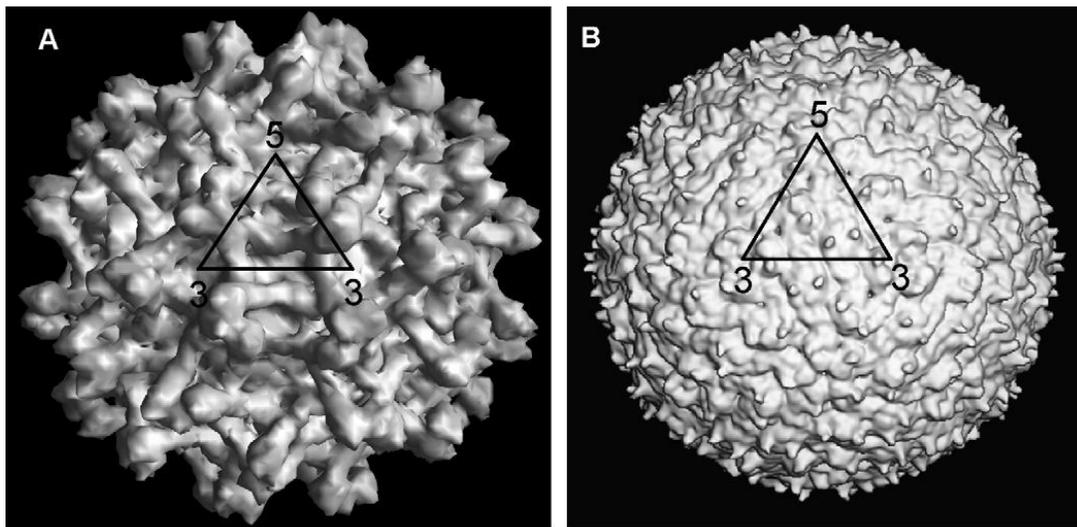
IV. FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS DEL DENGUE.

El genoma viral del Dengue está compuesto por una sola molécula de ARN de cadena sencilla lineal, de sentido positivo de 5' a 3'. El material genético se encuentra protegido por una nucleocápsula circular de simetría poliédrica⁷, que se codifica para una poliproteína, que posteriormente es procesada por enzimas tanto del virus, como del hospedador.

Estructura del virus del Dengue³⁰



Estructura del virus del dengue¹⁰



A) Virus inmaduro no infeccioso.

B) virus maduro infeccioso²⁰

Durante el ciclo vital del virus del Dengue (que es de la familia de los *flavivirus*), el virión asume tres estados conformacionales principales: no maduro, fusión-activado y maduro. La conformación de la proteína E diferencia estos tres estados²⁰.

El ARN codifica tres proteínas estructurales¹⁰: La proteína E (envoltura), la proteína M (membrana), y la proteína C (cápsula), las cuales son proteínas del virión que rodean el ARN viral⁴ y siete proteínas no estructurales denominadas NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, y NS5¹² que dan las órdenes para la expresión y amplificación del virus⁴. Existen cuatro serotipos genéticos y se identifican como Virus del Dengue tipo1, Virus del Dengue tipo2, Virus del Dengue tipo3 y Virus del Dengue tipo4¹² y causan un cuadro similar de condiciones clínicas, que van desde una enfermedad no complicada o asintomática, llamado Dengue Clásico, a una forma más severa que en ocasiones puede ser mortal llamado Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue⁴.

Las proteínas no estructurales NS5 y NS3 son importantes porque son útiles para determinar el genotipo.¹³ El virus se encuentra como partícula madura o

no, con un diámetro de cerca de 50 nanómetros y 60 nanómetros, respectivamente¹⁰. Se incorpora a una célula huésped susceptible, por medio de la proteína E que forma la envoltura de la glicoproteína y ata a los receptores de la superficie de la célula huésped que induce la fagocitosis del virus.

Después de la entrada, el pH baja debido a los cambios estructurales de los disparadores en las glicoproteínas virales, que conducen a la fusión de las membranas virales y la membrana de la célula que lo fagocitó, posteriormente, el ARN viral es lanzado hacia el citoplasma²⁰. Una de las proteínas estructurales, la proteína E, es el mediador para las células huésped y provoca una inmunorespuesta fuerte que estimula la producción de anticuerpos de neutralización que inhiben al virus. La proteína E tiene tres dominios estructurales I, II y III. Dependiendo del tipo de célula hospedera, las proteínas virales forman un complejo con el receptor del huésped y con la proteína E que facilita la entrada del virus del Dengue.

Sin embargo, el mecanismo exacto de cómo se incorporan las moléculas de la proteína E a estas células, y como facilitan la entrada del virus del Dengue, todavía es desconocido¹¹.

El ARN y la proteína de la cápsula nuevamente sintetizados son envueltos por las glicoproteínas prM y E para montar el brote no maduro del virus, en el retículo endoplásmico (RE). Estas partículas no maduras se transportan en el camino secretor del aparato de Golgi. Esto ocurre a un pH bajo. Las partículas del virus que florecen en el Retículo Endoplásmico se llaman "no maduras" debido a la presencia de una proteína de la pre-membrana (prM) que se debe procesar durante la maduración del virión. Estudios recientes indican que hay dos formas del virus no maduro ("de punta" y "liso ") basado en el estado y el arreglo oligomérico de las proteínas E en la superficie de estas partículas. El estado oligomérico de la proteína E es controlado por el pH del ambiente celular y la presencia o la ausencia de la proteína prM²⁰. Durante este proceso la secuencia de señales desplaza a las proteínas NS1,

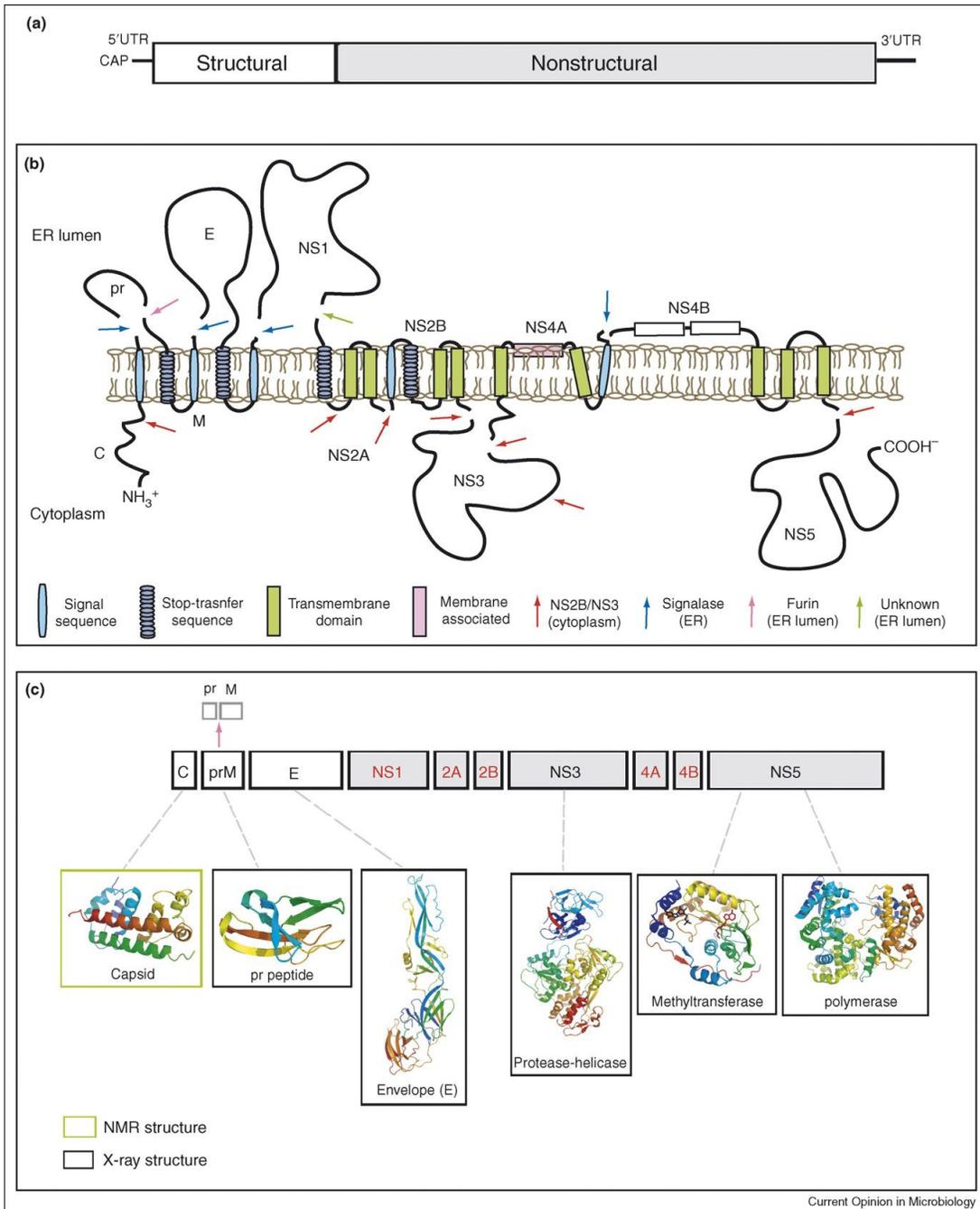
prM y la poliproteína E en el Retículo Endoplásmico mientras que las proteínas C, NS3 y NS5 se localizan en el citoplasma y las proteínas NS2A/B y NS4A/B, permanecen como proteínas de la transmembrana del virus. Las proteínas son procesadas, principalmente por la proteasa viral NS2B-NS3 en el citoplasma.⁹

Todo este proceso es fundamental y debe ocurrir antes de que pueda proceder la réplica viral del ARN. Esta tarea es realizada por los señaladores que residen en el Retículo Endoplásmico y en las proteínas virales NS3 y NS2B, que residen en el citoplasma del anfitrión. Las proteínas virales que permiten la réplica se han limitado a las NS2B, NS3 y a la NS5.

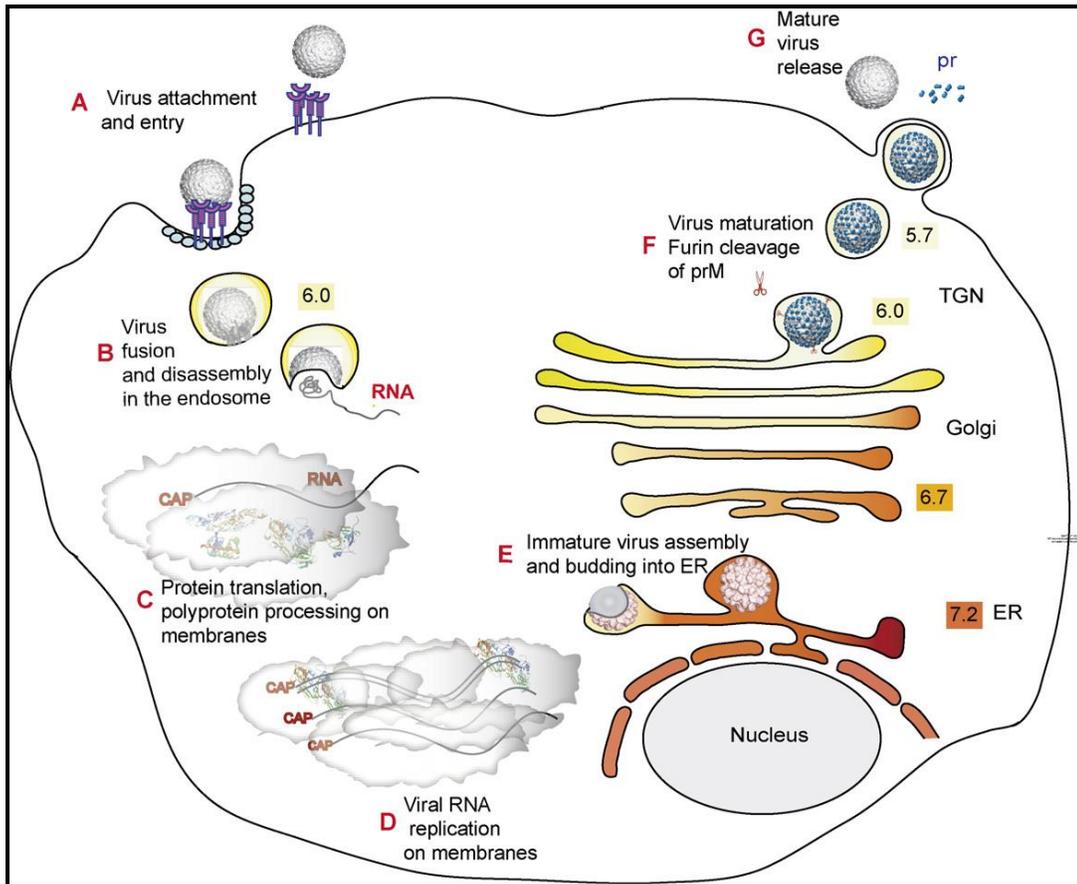
La proteína NS5 tiene cinco de las ocho diferencias de aminoácidos entre los genotipos americanos y asiáticos y están situados en el extremo N de esta proteína⁵. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que los cambios substanciales de las membranas internas, permiten la síntesis y el montaje fácil del ARN del virus. La proteína NS4A se ha implicado en esta alteración de las membranas intracelulares del anfitrión, pero el mecanismo de como sucede es desconocido¹⁰. El ARN del genoma viral es sintetizado por el complejo viral y este ARN después se empaqueta en viriones y se liberan con el mecanismo secretor del anfitrión⁹.

La proteína NS3 desempeña un papel importante en controlar la dinámica de la traducción viral en la réplica del ARN controlando la disponibilidad de proteínas virales, también se encarga de trabajar recíprocamente con la proteína NS5 y se ha observado que la proteína NS3 también influye en la inducción de apoptosis en las células infectadas. Se ha demostrado entonces que la estructura integral de la proteína NS3, representa una parte significativa en la biología del flavivirus¹⁰. La proteína más grande y conservada del virus del Dengue es la NS5 (la identidad de la secuencia del 67% de los virus del Dengue, serotipos 1 al 4)¹⁰. Es también una enzima bifuncional requerida para la réplica y/o la contagiosidad del virus.¹³

Estructura del virus del Dengue¹⁰.



El ciclo vital del virus del Dengue²⁰.



(a) Las moléculas del virus y los receptores de la célula se acoplan y producen la fagocitosis. (b) Con el pH bajo, las glicoproteínas virales se fusionan con las celulares, permitiendo el desmontaje del virión y el lanzamiento del ARN en el citoplasma. (c) El ARN viral se traduce a una poliproteína que es procesado por las proteasas virales y celulares. (d) Las proteínas no estructurales virales replican el ARN del genoma. (e) El montaje del virus ocurre en la membrana del RE, donde la proteína C y el ARN viral son envueltos por la membrana y las glicoproteínas del RE para formar partículas no maduras del virus. (f) Las partículas no maduras del virus se transportan en el camino secretor del transporte de Golgi con el pH bajo. (g) El virus maduro se lanza en el citoplasma. Los números en cuadros cafés refieren el pH de los compartimientos respectivos²⁰.

Desafortunadamente, de las otras proteínas no estructurales virales (NS1, NS2A y NS4A/4B), no hay demasiada información disponible, pero, se sabe que la NS1 es una glicoproteína que se desplaza en el Retículo Endoplásmico y se secreta por la célula. Se le implica en funciones dentro

del complejo viral, de la réplica del ARN, así como en la defensa viral con la inhibición de la activación del complemento. La NS2A es una proteína que interviene para formar la parte del complejo de la réplica. Como resultado de una hendidura interna se observan dos formas, la NS2A y la NS2B, Ambas formas son importantes para la producción del virus.

Las proteínas NS4A y NS4B son proteínas integrales de la membrana. La NS4A se propone para inducir las alteraciones de la membrana, importantes para la réplica del virus. La NS4B participa en la ayuda de la réplica viral del ARN con su interacción directa con la NS3¹⁰.

Las inmunorespuestas, incluyen respuestas celulares a los péptidos cortos derivados del huésped y de las proteínas del virus. Los péptidos son presentados a los receptores de las células T por las moléculas del complejo de histocompatibilidad, designadas como las moléculas del antígeno del leucocito en los seres humanos. La clase uno y la clase II de estas moléculas se presentan a las células T CD8 y CD4, respectivamente, y desempeñan un papel crítico con el antígeno (Ag), en las respuestas citotóxicas específicas, en la inducción y el mantenimiento de las respuestas antígeno-específicas de memoria. Los péptidos que son reconocidos por las células T y activan una inmunorespuesta se refieren como determinantes de las células T¹⁴.

Varias líneas de investigación apoyan la idea de que la disfunción del hígado es una característica de la infección severa del virus del Dengue, ya que los análisis del hígado en las autopsias de individuos con Dengue Hemorrágico revelaron áreas extensas de daño de tejido, con focos de necrosis y de apoptosis y los antígenos virales fueron detectados cerca de las áreas lesionadas, sugiriendo una asociación entre la réplica del virus y el daño hepático.

Durante la infección del Dengue muchas funciones de la célula huésped se modulan, como respuesta de la defensa de la célula infectada a la réplica viral y reducen al mínimo sus efectos delatores y como estrategia desarrollada por el virus para asegurar el éxito de la infección¹².

Se ha pensado que la replicación del virus del Dengue en los monocitos es la vía efectora que aumenta la permeabilidad vascular en esta enfermedad. Es posible que la infección de los monocitos origine la activación del sistema del complemento a través de la vía clásica y quizá de la vía alterna. Este proceso origina la formación de los factores C3a y C5a, que son anafilatoxinas, o quizá se active otro mediador desconocido que afecta la permeabilidad vascular.

Otra vía efectora origina defectos en la coagulación sanguínea, como trombocitopenia que cursa con aumento en el tiempo de coagulación. La totalidad del proceso es rápido, quizá evolucione en unas horas al choque y la muerte²¹.

Un estudio realizado en México muestra, en los resultados, que el Dengue Hemorrágico está asociado al serotipo 1 y serotipo 2, y solo en un caso se muestran ambos serotipos, pero no está asociado al serotipo 3².

V. EL VECTOR.

El vector es un artrópodo que transfiere un agente de una fuente de infección a un huésped susceptible. El mosquito *Aedes Aegypti* y en ocasiones raras *Aedes Albopictus*, es el causante de transmitir varias enfermedades como el Dengue y la Fiebre Amarilla entre otras. El origen del *Aedes Aegypti* está en el continente Africano⁷

*Aedes Aegypti*²⁹



El *Aedes Aegypti* es una especie diurna, con mayor actividad de picadura dos horas después de la puesta de sol y varias horas antes del amanecer. Vive y deposita sus huevos en los alrededores y al interior de las casas, se localiza en recipientes utilizados para el almacenamiento de agua como en jarrones, tarros, neumáticos viejos y otros objetos que hagan las veces de depósitos de agua expuestos al aire.

Toda persona que es picada por un mosquito infectado puede desarrollar la enfermedad. La infección genera inmunidad de larga duración contra el serotipo específico del virus. No protege contra otros serotipos y posteriormente puede exacerbar el Dengue Hemorrágico⁴.

Las epidemias pueden ser extensas, en especial como consecuencia y secuelas de los huracanes, tormentas tropicales o inundaciones.

Cuando estalla un brote epidémico del virus del Dengue en una colectividad o un municipio, es necesario recurrir a medidas de lucha anti vectorial, en particular con el empleo de insecticidas por nebulización o por rociado de volumen mínimo. De este modo se reduce el número de mosquitos adultos frenando la propagación de la epidemia. Durante la aspersión, los miembros de la comunidad deben cooperar dejando abierta las puertas y ventanas a fin de que el insecticida entre en las casas y mate a los mosquitos que se posan en su interior. Es imprescindible la eliminación de basura y chatarra y otros acúmulos de agua estancada⁵.

5.1. CICLO BIOLÓGICO DEL VECTOR

En la fase aérea, el mosquito hembra pica para alimentarse a una persona infectada en cuadro agudo, que está desarrollando la enfermedad en su organismo, la hembra permanece infectada de por vida. Para continuar alimentándose posteriormente el mismo mosquito, pica a otros individuos sanos, infectándolos, así continua el ciclo de la misma. En su fase acuática que dura entre siete y ocho días, el vector coloca sus huevecillos en un charco o en un depósito con agua (llantas, latas, ollas, botellas, etc.), dependiendo de la temperatura. El huevo mide no más de un milímetro de longitud, su forma es ovoide y alargada, recién puestos son claros y translúcidos, pocas horas después se oscurecen hasta un color azul-negro. El tiempo de maduración es de uno a tres días, el periodo de larvas comprende cuatro grados evolutivos, el tiempo para pasar de un grado a otro, es de 48 horas. La fase larvaria tiene lugar en recipientes de agua estancada, que sirven de criaderos y la evolución se inicia cuando la larva de estadio uno nace del huevecillo, las larvas tienen cuatro partes: la cabeza, el abdomen, el aparato respiratorio y el aparato secretor. El estado de pupa es la penúltima etapa de maduración de ahí emerge, en la superficie del agua el mosquito, que corresponde a la fase aérea. Una vez que los mosquitos ya

transformados vuelan, se alimentan por primera vez entre las 20 y las 72 horas posteriores.

Las hembras son hematófagas, y al alimentarse es cuando se infectan y posteriormente transmiten el virus causante de la enfermedad. Los machos solo se alimentan de néctares de plantas.

La sobrevivencia de los mosquitos depende de su capacidad para alimentarse, reproducirse, protegerse y dispersarse. Generalmente el apareamiento se realiza cuando la hembra busca alimentarse. El ruido que emite al volar es un mecanismo por el cual el macho es atraído y una vez copulada e inseminada la hembra, el esperma que lleva es suficiente para fecundar todos los huevecillos (50-100) que produce durante su existencia, sin aceptar otra inseminación adicional, y el ciclo para poner los huevecillos es cada tres días.

El periodo de vida del mosquito adulto se ve afectada por las características climáticas, a una temperatura inferior de 4°C o superior a los 40°C generalmente no sobreviven.

El *Aedes Aegypti* vive entre 15 y 30 días. Su alimentación puede hacerla en cualquier momento de acuerdo a la disponibilidad del humano ya que este es quien le proporciona el alimento (puede picar varias veces a las personas de una casa). Las proteínas contenidas en la sangre le son indispensables para la maduración de los huevecillos⁷.

5.2. EL HÁBITAT DEL VECTOR.

Los cuerpos de agua donde se desarrolla la fase acuática del *Aedes Aegypti* son llamados criaderos. En su mayoría son de tipo artificial, producidos por el hombre y ubicados dentro o cerca de las casas. En forma potencial, todo recipiente capaz de contener agua expuesta al aire y ante la presencia del mosquito puede transformarse en criadero. El nivel socioeconómico de las

familias que habitan una casa determina la cantidad y características de los recipientes.

Por lo regular, la hembra del *Aedes Aegypti* deposita sus huevecillos en las paredes húmedas de los recipientes de agua. Existe preferencia a ciertos tipos de recipientes, dependiendo de su oxigenación, temperatura, color, olor, contenido de materia orgánica, capacidad e inmovilidad del agua.

Cuando está en reposo se encuentra cerca de las habitaciones humanas posando en lugares oscuros y protegidos, como closets, bajo los muebles y en áreas con vegetación abundante (macetas, jardines interiores, etc.)

El *Aedes Aegypti* puede volar en un radio promedio de 40 a 60 metros, alcanzando un máximo de 800 metros. El viento ocasionalmente los desplaza más lejos y tanto los adultos como los huevecillos pueden ser trasladados en vehículos terrestres (ferrocarriles, autobuses, llantas usadas), marítimos o aéreos a mayores distancias⁷.

VI. REPLICACIÓN Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE.

1. El virus se transmite a un ser humano por medio de la saliva del mosquito, infectado, la enfermedad se transmite de humano a humano únicamente por la picadura del mosquito *Aedes Aegypti*, que previamente ha picado a una persona enferma, en etapa de viremia, la cual dura en promedio 5 días.
2. El virus se libera y circula en la sangre.
3. El virus infecta los leucocitos y los tejidos linfáticos.
4. El virus se replica en los órganos blanco del huésped.
5. A los pocos días, el humano infectado desarrolla la enfermedad, dependiendo del serotipo inoculado y de la susceptibilidad del huésped, lo que condicionará el momento de aparición de la enfermedad.
6. Un segundo mosquito ingiere la sangre junto con el virus.
7. El virus se replica en la zona embrionaria del tubo digestivo del mosquito y en otros órganos, e infecta las glándulas salivales.
8. El virus se replica en las glándulas salivales del mosquito.
9. En el mosquito la replicación viral ocurre entre 8 a 12 días, después de los cuales puede infectar a otros humanos sanos al momento de alimentarse.

El requisito indispensable para la diseminación de esta enfermedad es la convivencia estrecha del vector con el ser humano, ya que éste le propicia sus principales criaderos para su reproducción y posteriormente lo alimenta con su sangre.

VII. LOS FACTORES DE RIESGO.

7.1 LOS MACRODETERMINANTES.

El área geográfica por su clima que debe ser tropical, la densidad poblacional, la urbanización no planificada, altas densidades de viviendas, viviendas proclives a la penetración del vector, mal manejo de las aguas residuales o almacenadas, los sistemas inapropiados en el manejo y disposición de la basura, la presencia de chatarra, neumáticos abandonados y pequeños recipientes con agua estancada.

7.2 LOS MICRODETERMINANTES.

Las características de los hospederos: sexo (los hombres son más susceptibles a presentar Dengue Hemorrágico), edad (menores de quince años), estado inmune (si ha padecido virus del Dengue anteriormente), condiciones de salud en general (bien alimentado y/o si se presenta alguna otra enfermedad) y viajes a zonas endémicas/epidémicas.

Factores del agente: el nivel de viremia. Esto, es la capacidad del virus para entrar al sistema circulatorio y tener acceso a las células del huésped en donde ocurrirá la replicación y producir así una elevada producción del virus al resto del cuerpo.

Factores del vector: la densidad de mosquitos hembras adultos, la frecuencia de alimentación, así como la preferencia y disponibilidad de hospederos⁷.

VIII. EL DENGUE CUADRO CLÍNICO Y MODALIDADES.

El Dengue es una enfermedad aguda producida por un virus llamado Virus del Dengue, ésta puede ser asintomática, traducirse en manifestaciones clínicas graves o incluso la muerte. A partir del momento en que el mosquito transmite el virus, éste pasa por un proceso de incubación de 15 días, durante los cuales el paciente no presenta ningún tipo de signo o síntoma. Posteriormente se presenta la enfermedad dando diferentes manifestaciones clínicas dependiendo de la capacidad del paciente para responder a la infección, del número de veces que ha padecido el virus del Dengue y el serotipo infectante⁷. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, malestar general, linfadenopatía y eritema. Los individuos que no están inmunes, son susceptibles y la susceptibilidad no depende de la edad. La inmunidad contra la infección homotípica es completa y quizá perdura para toda la vida, pero la protección cruzada entre los distintos serotipos no existe²¹.

La enfermedad puede presentarse como:

- Dengue Clásico.
- Dengue Hemorrágico.
- Síndrome de Choque por Dengue.

8.1. EL DENGUE CLÁSICO.

Predomina en personas que no están inmunes, generalmente personas que están de viaje o visitan el lugar en donde hay epidemia²¹. La enfermedad comienza en forma repentina después de un periodo de incubación de 2 a 7 días con cefalalgia muy intensa, dolor ocular y retro bulbar, dolor de espalda principalmente en el área lumbar, dolor de miembros inferiores y artralgias. La mayoría de los enfermos se queja de dolor al mover los ojos, con frecuencia se acompaña de escalofrío. Otros síntomas comunes son

insomnio, náuseas, anorexia con anormalidades en el sentido del gusto, hiperestesia cutánea y debilidad generalizada. En 25% de los enfermos existe rinofaringitis leve. La exploración física revela bradicardia relativa, hiperemia conjuntival (30% a 90%). Hipersensibilidad dolorosa al presionar los globos oculares e hiperemia faríngea. Durante el segundo o tercer día, a veces aparece un eritema macular transitorio. En los primeros dos o tres días la temperatura baja hasta normalizarse y los síntomas disminuyen. La remisión tiene una duración de dos a tres días, al cabo de los cuales aparece de nuevo la fiebre acompañada de los síntomas antes mencionadas que son menos pronunciados que al comienzo. Entre el tercer y quinto día de la segunda fase aparece un eritema máculopapular más definido en el tronco que se disemina hasta los brazos y piernas respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. Este eritema se asemeja a “islas blancas en un mar rojo” que miden de 2 a 5 mm. A veces se acompaña de sensación de ardor en las palmas de las manos y en las plantas de los pies. Cuando desaparece el eritema, la piel se descama. Esta enfermedad tiene una duración de 5 a 7 días y concluye repentinamente. Muchos enfermos refieren fatiga y depresión durante varias semanas después.

A veces el Dengue se manifiesta de forma más leve con fiebre, anorexia, cefalalgia, mialgias y eritema. Al principio la cuenta leucocitaria es normal o baja, pero entre el tercero y quinto día disminuye (menor a $5\,000\text{ mm}^3$ con granulocitopenia). Otras veces se acompaña de trombocitopenia (menor a $100\,000\text{ mm}^3$)²¹

La fiebre dura aproximadamente 5 días, y es en este mismo periodo en que el mosquito puede contraer el virus y propagarlo a otros humanos que se encuentren sanos⁷. En el Dengue Clásico las manifestaciones hemorrágicas, la fuga capilar (hematomas) y la trombocitopenia ocurrieron en 24% a 34%¹⁵.

8.2. EL DENGUE HEMORRÁGICO.

Puede aparecer precedido o no de un Dengue Clásico.

Se caracteriza por la presencia de hemoconcentración debida a la fuga de plasma al espacio extravascular por el aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que determina la gravedad del cuadro clínico y lo diferencia del Dengue Clásico⁷.

Suele iniciarse en forma súbita con fiebre alta y los signos y síntomas que incluyen rubor facial, anorexia, cefalalgia, náusea, dolores musculares y articulares. Es frecuente que exista hipersensibilidad hepática al dolor, dolor abdominal epigástrico o generalizado y dolor en la garganta, la temperatura continúa elevada durante 2 o 7 días, sí la prueba de torniquete es positiva y existen petequias finas en la cara, el paladar blando y las extremidades indican un cuadro hemorrágico y puede haber, disminución pasajera de la tensión arterial. Las alteraciones en el endotelio que lleva a la salida de líquido y de las proteínas, se atribuyen a un lanzamiento masivo de citoquinas de las células T, de los monocitos, de los macrófagos y de las células endoteliales. ²¹.

Los tipos de Hemorragias son:

- Epistaxis
- Gingivorragia
- Sangrado urogenital
- Hematomas
- Hemoptisis
- Sangrado en sitios de punción
- Petequias

El cuadro de Dengue Hemorrágico puede presentarse dos o tres días después de haber desaparecido los síntomas y aún la fiebre.

En las mujeres puede ocurrir un incremento en la cantidad o duración del periodo menstrual⁷.

Los síntomas como: cefalalgia, dolor retroocular, artralgias, mialgias, tos, dolor faríngeo, congestión nasal y conjuntivitis fueron similares en ambas formas de Dengue. La diarrea y el vómito fueron más frecuentes en el tipo hemorrágico, las petequias, la gingivorragia y la epistaxis se asociaron a trombocitopenia por abajo de 39 000/mm³. La neutropenia, el tiempo parcial de tromboplastina aumentado y la elevación de la transaminasa glutámica oxalacética ocurrieron más en la forma hemorrágica.¹⁵.

Manifestaciones del Dengue Hemorrágico²⁸



8.2.1 GRADOS DE DENGUE HEMORRÁGICO.

- Grado 1
 - Fiebre y síntomas constitucionales no específicos.
 - La prueba del torniquete positiva es la única manifestación hemorrágica (Inflar el manguito de presión sanguínea hasta un punto intermedio entre la presión sistólica y la diastólica durante cinco minutos. La prueba es positiva si hay 20 o más petequias por pulgada² (6,25 cm²).
- Grado 2
 - Manifestaciones del grado 1 + sangrado espontáneo.
- Grado 3
 - Señales de insuficiencia circulatoria (aceleración y/o debilitamiento del pulso, hipotensión arterial, piel fría, húmeda).
- Grado 4
 - Choque profundo cuando el pulso y presión arterial no son detectables.

8.3. EL SÍNDROME DE CHOQUE POR DENGUE.

Esta es la forma más grave del virus del Dengue y necesariamente requiere tratamiento hospitalario, ya que el sistema circulatorio del paciente se ve muy comprometido y pone en riesgo su vida.

El Síndrome de Choque por Dengue, se presenta en el curso de un cuadro de Dengue Hemorrágico, entre el tercero y quinto día de evolución⁷. La tensión arterial disminuye en forma súbita, del tercero al séptimo día de la enfermedad, con piel fría manchada, cianosis y taquicardia. El paciente se torna inquieto y puede quejarse de dolor abdominal agudo. La presión del pulso cae a 20 mm de Hg o menos y

en algunos casos quizá no se detecte tensión arterial ni pulso. Si no se corrige el choque puede haber acidosis metabólica y hemorragias graves del tubo digestivo y en otros sitios. La muerte o la recuperación suelen ocurrir en 12 a 24 Hrs. Los pacientes que sobreviven no suelen tener secuelas. La mortalidad es del 2% al 10%²¹

Las manifestaciones más comunes son:

- Piel fría y congestionada.
- Cianosis peribucal o de las extremidades.
- Vómito.
- Llenado capilar lento.
- Taquicardia.
- Tensión arterial disminuida o imperceptible.
- Pulso rápido y débil o imperceptible.
- Oliguria.
- Inquietud, agitación.
- Alteraciones en el estado de conciencia, como letargo o confusión, estupor y coma⁷.

Los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, para el Dengue Clásico se define por la presencia de cefalalgia, fiebre, dolor detrás de los ojos, artralgias, mialgias, eritema generalizado, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia. Y Dengue Hemorrágico cuando además de los signos y síntomas anteriores, se presenta trombocitopenia menor de 100 000/mm³, con hemorragias y fuga capilar manifestada ya sea como hemoconcentración (hematocrito mayor de 50%), hipoalbuminemia (albúmina menor de 3.5 gr/dl), ascitis, derrame pleural, pericárdico o bien la presencia de edema. En ambos casos se consideró criterio epidemiológico para el diagnóstico de Dengue, la presencia

de casos de Dengue confirmados en el mismo lugar y tiempo que el paciente en estudio.

La mujer tiene mayor predisposición al Dengue Clásico con 61% en contraste con la fiebre hemorrágica por Dengue que predomina en el sexo masculino, se puede afirmar que los pacientes de sexo masculino, con fiebre, vómito y gingivorragia se asocian fuertemente al Dengue Hemorrágico, pero no al Clásico¹⁵.

Las manifestaciones hemorrágicas en general ocurren en todos los pacientes con fiebre hemorrágica por Dengue y en 24% en pacientes con Dengue Clásico; las más comunes en ambos grupos fueron las petequias, la gingivorragia y la epistaxis; no obstante, fueron más frecuentes y más severas en el Dengue Hemorrágico¹⁵.

8.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS BUCALES ASOCIADOS AL VIRUS DEL DENGUE

- Uno de los signos más característicos del Dengue, que podemos apreciar en la cavidad oral es la hemorragia gingival que se presenta en menor porcentaje en pacientes con Dengue Clásico y en el 100% de los casos con Dengue Hemorrágico.
- Petequias finas en el paladar blando.
- Faringitis
- Hiperemia faríngea.
- El síntoma que se puede asociar a este virus es la anomalía en el sentido del gusto.

8.5. LOS SÍNTOMAS ATÍPICOS DEL DENGUE

Las complicaciones neurológicas son raras, pero en las dos últimas décadas, se han incrementado los casos de encefalitis y encefalopatía, que pueden producir coma, aunque la incidencia es de 1%¹⁶, también puede desarrollar hepatitis fulminante¹⁷, se ha presentado miocarditis fulminante disfrazada de infarto agudo del miocardio¹⁹, en los niños se encontró síndrome agudo respiratorio, síntomas neurológicos, disfunción del corazón, disfunción hepática, edema cerebral, y encefalopatía secundaria a disfunción hepática y encefalitis aguda¹⁸.

8.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es meramente clínico y se realiza con la integración de las características clínicas de la enfermedad, se puede apoyar de el estudio serológico para confirmar la presencia de anticuerpos entre el día ocho y quince de iniciados los síntomas.

8.6.1. LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.

- Biometría Hemática Completa.
- Química Sanguínea (albúmina).
- Pruebas de la función hepática.
- Examen general de orina, verificar si hay hematuria microscópica

Pruebas específicas para el virus del Dengue:

- Serología
- Aislamiento del virus

Los resultados son: Neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

Prueba ELISA para el diagnóstico serológico: Aumento de IgG en por lo menos 4 veces en 2 muestras de sueros extraídos al inicio y quince a veinte días después o IgM específica reactiva en una muestra de suero obtenida después de 7 días de enfermedad.

8.7. EL TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral eficaz demostrado contra el virus del Dengue. El manejo es sintomático y de sostén, por lo que se recomiendan líquidos en abundancia, reposo, antipiréticos (en este aspecto existe un problema debido a que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos "AINES", dentro de sus funciones es ser antipirético, aunque para lograr este efecto provocan vasodilatación que podría provocar hemorragias, pero, también son antiagregantes plaquetarios, por lo que se deben utilizar solo cuando no existan hemorragias y se debe tener vigilado al paciente ya que estos fármacos podrían coadyuvar a presentar Dengue Hemorrágico, por lo que se debe considerar utilizar otros métodos como compresas de agua fría) en caso de eritema cutáneo utilizar antihistamínicos; además vigilar la presión sanguínea arterial, el hematocrito, el conteo de plaquetas y funciones cognitivas.

El tratamiento médico se divide en 2 fases o etapas y tiene como propósito identificar oportunamente las complicaciones para disminuir la letalidad.

Todo caso sospechoso de Dengue Hemorrágico, que amerite hospitalización, debe contar con atención médica especializada y asegurarse así el manejo indicado dentro de las dos horas posteriores a

su ingreso con el objeto de brindar el manejo oportuno de los casos y disminuir la mortalidad.

En caso de choque hipovolémico, administrar oxígeno, reposición rápida con una solución de líquidos y electrolitos, solución lactada de Ringer a razón de 10 a 20 ml por kg de peso por hora y en casos más graves de choque recurrir al plasma y a los expansores plasmáticos (soluciones coloides) o a ambos.

Las transfusiones de sangre están indicadas solamente cuando la hemorragia intensa ocasiona un descenso real del índice de hematocrito. Se puede llevar a cabo el tratamiento en el hogar cuando no hay manifestaciones hemorrágicas y no hay señales de presión arterial baja o deshidratación.

Cuando hay manifestaciones hemorrágicas, presión arterial o hidratación precaria se debe tener al paciente bajo observación y podría llegar a ser un paciente ambulatorio.

Se necesitará de hospitalización cuando hay señales de alerta de choque inminente o Síndrome de Choque por Dengue⁷.

IX. EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

Los estados con menor riesgo son:

- Baja California, Chihuahua, Durango, Zacatecas, Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, Tlaxcala y el D.F.

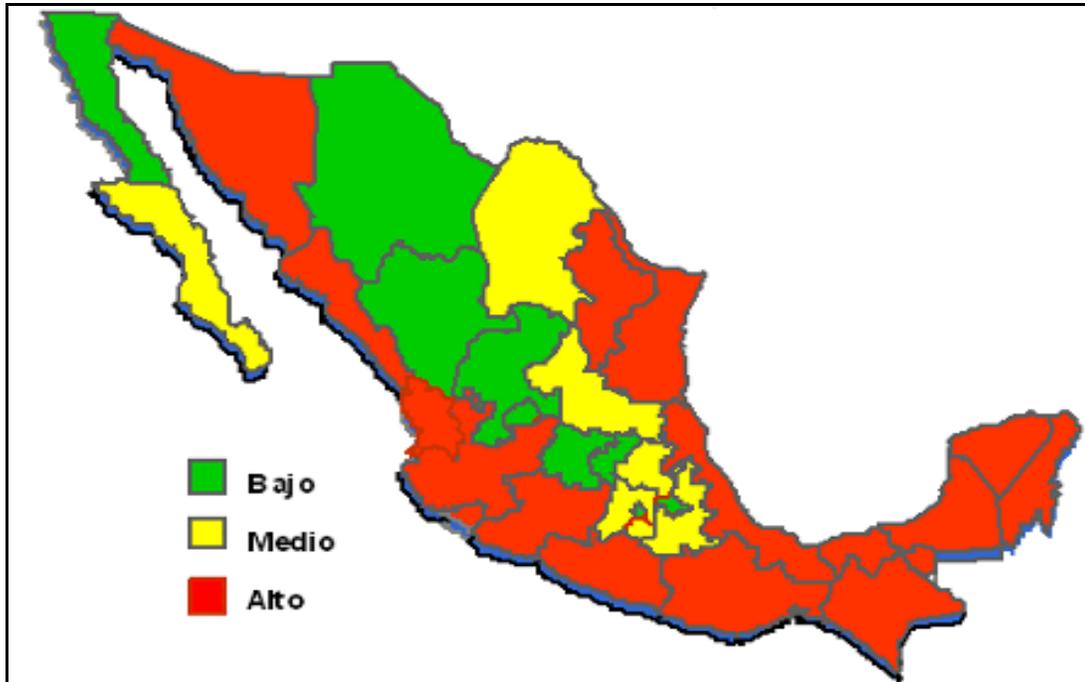
Los estados con mayor riesgo son:

- Sonora, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Veracruz, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Campeche, Yucatán y Quintana Roo.

La presencia o ausencia de la enfermedad depende de la existencia del mosquito transmisor, el virus y población susceptible.

La vigilancia epidemiológica incluye la detección, notificación, estudio, seguimiento y clasificación de casos y defunciones

Riesgo de transmisión en México⁷.



X. DESARROLLO DE VACUNAS

Los esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el virus del Dengue comenzaron durante la segunda guerra mundial, inspirados en el desarrollo exitoso de una vacuna contra la fiebre amarilla, pero, la falta de modelos adecuados de la enfermedad y la información incompleta acerca de los mecanismos patogénicos dificultaron los avances. Sin embargo, el impacto actual del virus del Dengue en todo el mundo y su gran diseminación, ha incrementado el interés en el desarrollo de vacunas para este agente infeccioso y se ha avanzado considerablemente en el camino hacia la evaluación clínica de vacunas candidatas. Aunque existen varias vacunas candidatas contra el virus del Dengue, aún no se cuenta con una vacuna ideal que sea capaz de proteger a la población en riesgo, libre de reacciones indeseables, que induzca protección contra los cuatro serotipos del virus (tetraivalente), que ofrezca efectiva protección prolongada, que sea altamente inmunogénica con pocos efectos adversos, de fácil administración, que esté disponible a bajos costos y que se administre en una monodosis, tanto en adultos como en niños.

Los requerimientos para que se desarrolle una sola vacuna que induzca inmunidad protectora contra los cuatro serotipos del virus, que excluya la aparición de Dengue Hemorrágico y Síndrome de choque por Dengue producidos por la amplificación dependiente de anticuerpos y que proporcionen inmunidad a largo plazo, son los principales retos para el desarrollo de esta vacuna.

Inicialmente, se consideraba altamente factible una vacuna para el virus del Dengue, debido a que la replicación del virus es controlada después de un corto periodo de viremia (tres a siete días) y que los individuos recuperados se encuentran inmunizados a exposiciones futuras con serotipos homólogos. En este sentido, se han realizado numerosos intentos en tratar de producir una vacuna que cumpla con los requerimientos deseados. Diversas vacunas

multivalentes del virus del Dengue se encuentran en varios estadios de desarrollo, pero todavía ninguna está cerca de obtener la licencia. Entre los candidatos de vacunas para el virus del Dengue que se encuentran actualmente en etapas avanzadas de desarrollo, están fundamentalmente: las vivas atenuadas, las vivas atenuadas quiméricas, los virus inactivados, las de subunidades y las de ADN, todas enfocadas con el objetivo de mimetizar la infección natural.

Los principios para el desarrollo de esta vacuna se enfocan principalmente en vacunas de virus vivo atenuado, debido a que en primer lugar, pueden inducir una respuesta celular y humoral duradera, mimetizando la infección natural por el virus del Dengue, tanto para proteínas estructurales como no estructurales; mientras que con las vacunas derivadas de virus quiméricos atenuados, se induce una respuesta más restringida a las proteínas no estructurales dependiendo del antecedente genético del individuo. Por otro lado, la replicación de una vacuna del virus del Dengue vivo, necesita estar suficientemente restringida para poder evitar el desarrollo de la enfermedad. Es necesario que la replicación de las vacunas, produzcan signos subclínicos sintomáticos de infección, para inducir una respuesta inmunitaria protectora. La cepa vacunal debería tener alta infectividad en humanos para que, sea infecciosa a bajas dosis, que se replique eficazmente en los cultivos de tejidos y pueda ser producida a bajo costo. Debe inducir una respuesta de anticuerpos neutralizantes balanceada para cada uno de los cuatro serotipos. Por último, sería mejor si las bases genéticas de atenuación, para cada uno de estos componentes están claramente definidas, a fin de que la estabilidad genética pueda ser controlada durante todas las fases de fabricación y utilización en seres humanos. Las vacunas de virus inactivados cuentan con mayor seguridad con respecto a la de virus vivos atenuados, dado que el virus no puede mutar y adquirir un fenotipo más patógeno, además, la inducción a una respuesta de anticuerpos balanceada en una vacuna de virus inactivada multivalente, debería ser igualmente inmunogénica para

cada uno de los cuatro serotipos. Sin embargo, esta vacuna solo contiene proteínas estructurales del virus, lo cual falla en inducir cualquier inmunidad para las proteínas no estructurales, por lo que se requiere de adyuvantes para una inmunogenicidad óptima, y el grado de reacciones indeseables y el alto costo de la vacuna, la hace el candidato menos atractivo para su uso en áreas endémicas del virus del Dengue.

Las vacunas con base en las subunidades recombinantes y de ácidos nucleicos, aún no han mostrado resultados apreciables, dado que, la de subunidades, puede desencadenar niveles de anticuerpos de moderados a altos y puede que muestre alguna o todas las dificultades de la vacuna de virus inactivado.

Las vacunas de ADN requieren aplicación en múltiples dosis, uso de adyuvantes experimentales y equipos de inyección especializados. Todo esto favorece a que la vacuna de virus atenuado quimérica sea el candidato más viable, porque se pretende crear una vacuna quimérica, sustituyendo los genes para las proteínas prM y E de cada uno de los cuatro serotipos de virus, en la cepa de la vacuna atenuada viva, debido a que con esta primera vacuna que se encuentra disponible en el mercado (Fiebre Amarilla) se han observado resultados favorables, sin embargo, todavía falta mucho por conocer sobre la fisiopatología del virus del Dengue, su ecología, su genoma y el efecto de los cambios evolutivos en el mismo, lo cual despierta el interés por continuar con la investigación sobre este amplio tema, no solo para aclarar las diversas interrogantes que existen sobre su inmunopatogénesis, sino también como una herramienta para acelerar el desarrollo de estrategias terapéuticas como la creación de una vacuna tetravalente, que esté disponible en todos los países afectados por este virus, debido al importante impacto socio-económico que ha causado en la población.

El virus del Dengue es un problema de salud pública en todo el mundo, que cada vez va en incremento, por lo que las medidas preventivas deben ir

dirigidas al control del mosquito vector, mientras tanto los esfuerzos por tratar de otorgar inmunoprofilaxis para esta enfermedad continúan para lograr una vacuna que cumpla con los requisitos de una vacuna ideal que permita erradicar la enfermedad en nuestra población, que cada día se ve más afectada por este flagelo.⁴

Esfuerzos actuales para desarrollar los antivirales contra la entrada del virus del Dengue, se centran en la proteína E. Esta proteína asume diversas conformaciones en las formas no maduras, maduras y de fusión-activada del virus y juega un papel importante durante el montaje, la maduración y la entrada del virus. La proteína E también funciona como un receptor-obligatorio, así como el motor de la fusión de las membranas virales y celulares. Además, es un blanco para la mayor parte de los anticuerpos que neutralizan el virus, también la proteína E, forma la envoltura de la glicoproteína del virus y es una proteína que comparte la identidad de aminoácidos en cerca del 40% entre los flavivirus.

La proteína E consiste en tres dominios. El dominio I que, contiene el fragmento N-terminal, pero centralmente está situado en la molécula, el dominio II que es algo alargado, media la dimerización de la proteína E y también incluye el péptido hidrofóbico y bien conservado, de la fusión en su extremo distal, y por último, el dominio III que es una inmunoglobulina (Ig) y es el dominio que se cree está implicado en la neutralización del anticuerpo del huésped.

Se han identificado las moléculas que interfieren con la entrada del virus del Dengue, demostrando que una forma recombinante del dominio DIII de la proteína E del virus del Dengue serotipo 2, bloqueó la entrada del flavivirus inhibiendo específicamente, la fusión del virus. Estos péptidos redujeron la viremia y la mortalidad en los ratones durante un experimento. Los efectos biológicos de esta molécula, que bloquea la entrada del flavivirus, se pueden explicar y potencialmente mejorar, por el análisis de los extensos datos estructurales actualmente disponibles sobre estos virus y sus proteínas

componentes. Estos estudios estructurales demuestran la importancia de la proteína E en el ciclo vital del flavivirus y presenta varios blancos prometedores para el diseño de inhibidores de la entrada.

La inmunorespuesta humoral desempeña un papel importante durante las infecciones del virus del Dengue y se han identificado varios anticuerpos que son eficaces en la neutralización de estos virus. La interacción de la proteína E con estos anticuerpos, estimula la unión de los epitopos, que son accesibles durante las transiciones estructurales del virus y presenta vías nuevas en la intervención terapéutica mediada por anticuerpos. Específicamente, los anticuerpos pueden interferir con el receptor del virus, con la fusión de la membrana mediada por la proteína E y también pueden, actuar durante la transición estructural entre la forma madura y fusión activada del virus. Aunque los epitopos de neutralización primarios estén en el dominio III, los epitopos que reaccionan por el cruzamiento de serotipos, también se han identificado en los dominios DI y DII. Se sugiere que una estructura pequeña del anticuerpo monoclonal de neutralización (E16) interfiere con la entrada del virus, bloqueando el cambio conformacional de la proteína E después de la interacción con el receptor de la célula huésped.

Dado todas estas estrategias posibles, es notable que pocos antivirales acertados, se hayan desarrollado contra los flavivirus, pero los desafíos están claros. Los nuevos estudios en el ciclo vital del flavivirus y las interacciones virales con las moléculas y los anticuerpos celulares, proporcionan grandes oportunidades para identificar nuevas clases de inhibidores. La capacidad de obtener las estructuras de los componentes virales y de los compuestos inhibitorios, sugiere que nos acercamos rápidamente en el desarrollo de compuestos altamente eficaces para una vacuna. Las mismas técnicas se podrían utilizar para diseñar los compuestos que evadan la resistencia del virus y que provoca una amplia actividad anti-Dengue. Sin embargo, es importante reconocer que el diagnóstico rápido y exacto será esencial para la eficacia de las drogas anti-Dengue. Por lo tanto,

la mejora en las pruebas de diagnóstico para el virus del Dengue, debe proceder paralelamente a nuevas terapias. La severidad y la duración del Dengue Clásico se pueden controlar con eficacia, con los antivirales en diagnósticos tempranos, sin embargo, estos compuestos pueden no ser eficaces si la infección ha progresado o ha comenzado como Dengue Hemorrágico. En esta forma de la enfermedad, debido a las complicaciones causadas por una inmunorespuesta activa, los compuestos inmunomoduladores y las estrategias pueden tener mayor impacto en la intervención de la enfermedad²⁰.

Existe una hipótesis que indica que los anticuerpos preexistentes contra un serotipo específico del virus del Dengue, reaccionan de forma cruzada facilitando la entrada de este virus en las células por el receptor Fc (en los macrófagos), y permite la carga y enfermedad cada vez mayor del virus de una forma más severa²²

En los últimos 20 años, los candidatos de vacunas monovalentes con virus vivos atenuados han sido evaluados en seres humanos por los investigadores del Ejército de los Estados Unidos de América. La mayor parte de estas vacunas tenían un nivel de atenuación muy bajo, haciendo que los voluntarios presentaran la enfermedad. El grupo de la universidad de Mahidol en Tailandia y el grupo de investigación del Ejército de los Estados Unidos de América, en el Instituto del Ejército de Walter Reed (WRAIR) tienen cada uno, una vacuna monovalente desarrollada, aceptable y segura con cada uno de los 4 serotipos del virus del Dengue. Ambos grupos de investigación han combinado sus productos monovalentes acertados, en varias formulaciones de vacuna tetravalente para los ensayos en la fase de voluntarios adultos norteamericanos o en adultos y niños tailandeses. Para resumir los resultados de estos ensayos: las vacunas eran más reactogénicas después de las primeras dos o tres inoculaciones, y presentaban sero conversión al serotipo 4, en $\geq 80\%$ de los voluntarios ocurrieron solamente después de la segunda o tercera inoculación,

administrada muchos meses después de la primera vacunación. En Mahidol las vacunas parecen ser no reactivas en los niños. El grupo de Investigaciones del Ejército de los Estados Unidos de América, promete la formulación de la vacuna tetravalente y se está probando actualmente en niños tailandeses.

La tecnología de ADN recombinante ha facilitado el desarrollo de vacunas de elementos vivos atenuados para el virus del Dengue y otros flavivirus.

En los Estados Unidos de América, se ofrece voluntariamente a los adultos sanos con una sola inoculación, es segura, clínicamente tolerada e inmunogénica, la vacuna necesita inducir inmunidad en una dosis baja, y parece ser que no infecta a los mosquitos, por lo tanto, hay poco riesgo de pérdida del fenotipo, lo que podría provocar atenuación de la vacuna, ya que esto es posible por la transmisión continua de las vacunas con los elementos vivos del virus.

Algunos autores del Journal Infectious Diseases han proporcionado evidencia convincente de su investigación para una vacuna prototipo, denominada rDEN4D30, que tiene un futuro prometedor. La vacuna se deriva de una copia del ARN del virus del Dengue serotipo 4 y contiene una inhibición del nucleótido NT 30 del virus.

La mutación en la molécula D30 del virus del Dengue proporciona la espina dorsal genética para la creación de los virus quiméricos que contienen los genes estructurales para la proteína C, la proteína (prM), y la glicoproteína E, de los serotipos 1, 2, y 3 del virus del Dengue. El producto del gen de la proteína E, ata a las células huésped y representa el antígeno principal del virus del Dengue. Los resultados de Durbin y colaboradores, justifican la construcción y el ensayo clínico de las quimeras D30 que expresen los antígenos de la proteína E de cada uno de los 3 serotipos restantes del Dengue y su incorporación final en una posible vacuna tetravalente. Aunque no se sabe cuánto va a durar la respuesta de neutralización del anticuerpo y

si existen interferencias en una formulación tetravalente que pueda inhibir el anticuerpo de respuesta a uno ó más serotipos de la vacuna del Dengue.

Otras vacunas quiméricas están en las últimas etapas de desarrollo preclínico, pero, los datos de la secuencia del ARN del virus del Dengue, se están desarrollando y divergiendo, y la base molecular de la virulencia y patogénesis del Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue, se deben resolver completamente, por lo que se debe de asegurar que el desarrollo de vacunas permanezca delante de la evolución del virus del Dengue.

Hay una preocupación teórica con respecto a la infección natural previa (o por vacunación) con un flavivirus serológico relacionado, por ejemplo el virus de la encefalitis japonesa (en Asia) o el virus de fiebre amarilla, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus West del Nilo (en América) y no se sabe si esta infección previa sensibilizarían a individuos y llevaría a reacciones más severas que en personas no sensibilizadas, pero, el curso clínico e inmune benigno de la respuesta en los voluntarios inmunizados con una vacuna monovalente del serotipo 2 del virus del Dengue, después de la vacunación contra la fiebre amarilla, proporciona una cierta seguridad de que las reacciones severas no ocurrirán.

La infección del VIH está aumentando en poblaciones de riesgo para la infección del virus del Dengue, particularmente en Asia Sur-Oriental. Las vacunas atenuadas se contraindican generalmente en personas infectados por VIH, pero, casi no existen informes publicados de la infección del virus del Dengue en personas con VIH. Las posibles vacunas del Dengue deben ser probadas cuidadosamente en los individuos seropositivos y otros inmunosuprimidos, pero la ética de tales estudios es problemática.

El instituto internacional de vacunas en Seúl, Corea del Sur, acelerará el programa para el desarrollo y probará en prácticas, las vacunas del virus del Dengue. La autorización de una vacuna protectora debe venir pronto, si se desea tener bajo control este virus.²²

XI. LA RELACIÓN DEL VIRUS DEL DENGUE CON EL DEL VIH.

11.1 INTRODUCCIÓN AL VIH

El Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida es el agente infeccioso determinante del Síndrome de la Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA). El VIH se incluye en el género *Lentivirus*, encuadrado en la subfamilia *Orthoretrovirinae* de la familia *Retroviridae*. Fue descubierto e identificado como el agente de la epidemia del SIDA, por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápsula proteica. Su genoma, que es a base de dos cadenas de ARN monocatenario, se debe copiar provisionalmente a ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectadas, especialmente con los linfocitos T CD4.

El proceso de conversión de ARN en ADN es una característica principal de los retrovirus y se lleva a cabo mediante acciones enzimáticas de transcriptasa inversa. El VIH tiene un diámetro de aproximadamente 100 nanómetros, su parte exterior es la "cubierta", una membrana que originalmente pertenecía a la célula de donde el virus emergió. En la cubierta se encuentra una proteína del virus, la gp41, o "glicoproteína transmembrana". Conectada a la gp41 está la proteína gp120, la cual puede unirse al receptor de la célula CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos. El núcleo tiene la "cápsula", compuesta por la proteína p24.

Su genoma se basa físicamente en dos copias de ARN monocatenario positivo (su secuencia es como la del ARN mensajero correspondiente) envueltas por proteínas, que forman la nucleocápsula, y encerradas dentro de una cápsula troncocónica, a su vez rodeada por una envoltura de bicapa

lipídica, tomada primero, de la membrana plasmática de la célula huésped, pero dotada de proteínas propias. Dentro de la envoltura hay también enzimas propias del virus, incluidas una transcriptasa inversa, una integrasa (dentro de la cápsula) y una proteasa. La primera es necesaria para la retrotranscripción, la síntesis de ADN tomando el ARN vírico como molde, y la segunda para que el ADN fabricado se integre en el genoma humano convirtiéndose en provirus. El provirus contiene 9 genes. Tres de ellos codifican para proteínas estructurales comunes a todos los retrovirus (*gag*, *pol* y *env*), siendo los seis restantes genes no estructurales, que codifican para dos proteínas reguladoras (*tat* y *rev*) y cuatro para proteínas accesorias (*vpu*, *vpr*, *vif* y *nef*). Las proteínas gp41 y gp120 se sintetizan como una sola poliproteína, originando la proteína gp160, con la información del gen **env** antes de que sea cortada por una proteasa del virus.

Los fármacos inhibidores de la fusión funcionan contra la proteína gp41, para evitar su unión a los linfocitos.

Las células que el VIH invade son esencialmente los linfocitos T CD4+, pero también en menor medida los monocitos, macrófagos, las células dendríticas y las células de Langerhans. La replicación viral tiene lugar en tejidos diversos (ganglios linfáticos, intestino, cerebro, timo, etc.) Los órganos linfoides, sobre todo los ganglios linfáticos, constituyen la principal sede de su replicación. El virus está presente en numerosos líquidos del organismo, en particular la sangre y las secreciones genitales.

La replicación del virus se desarrolla en las siguientes etapas:

- La **fijación** representa la primera etapa en la invasión de una célula. Se basa en el reconocimiento mutuo y acoplamiento de proteínas de la envoltura del virión, las gp120 y gp41 y los receptores de la célula blanco, los CD4. Este reconocimiento no es posible sin ayuda de co-receptores propios de las células susceptibles de ser invadidas; en el caso de los macrófagos son los CCR5 y en el caso de los linfocitos T,

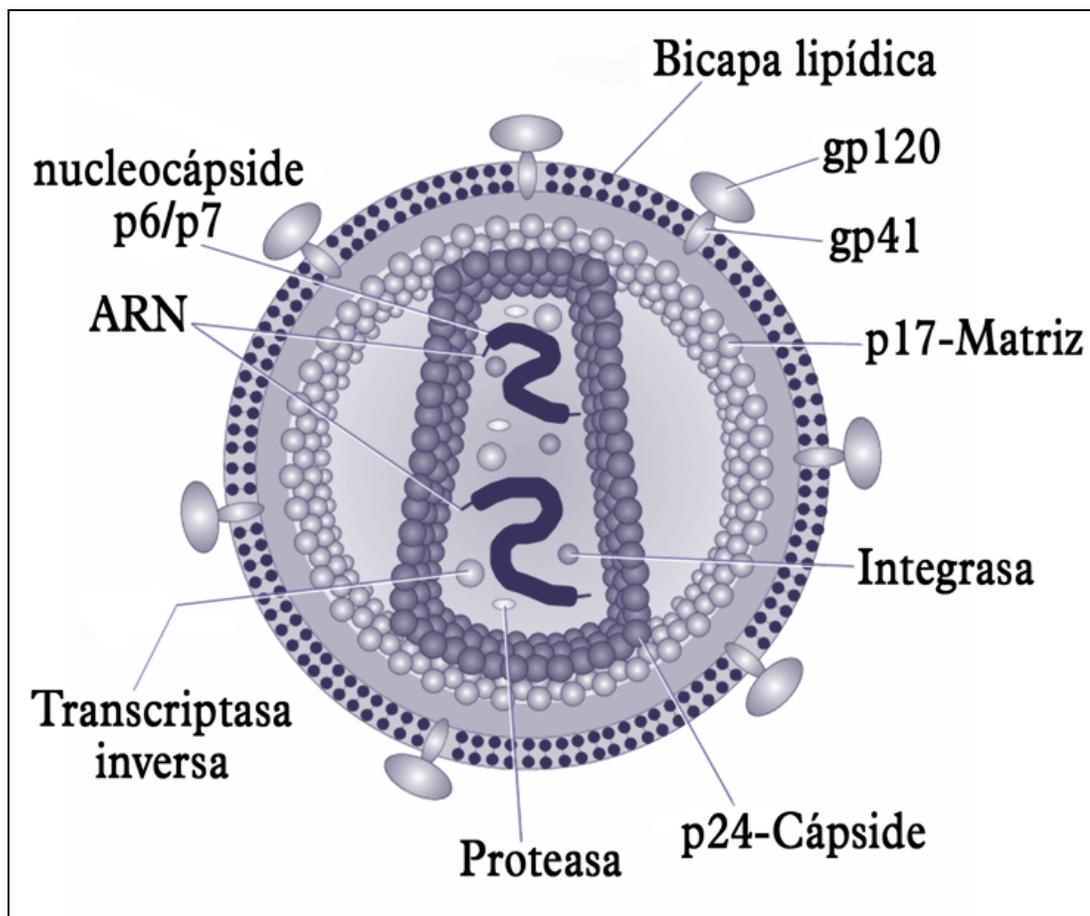
los CXCR4, que interactúan con la proteína superficial. Macrófagos y Linfocitos T tienen en común su principal receptor: el receptor CD4. Este reconocimiento es condición obligada para que el virus llegue a penetrar en la célula y continuar con el proceso de infección.

- La **penetración** es el segundo paso: una vez reconocido el virión por los receptores de superficie, se vacía dentro de la célula fusionándose la envoltura lipídica del virión, con la membrana plasmática de la célula. Protegidos por la cápsula y las nucleocápsulas, los dos ARN mensajeros que forman el genoma viral y sus proteínas asociadas se encuentran ahora en el citoplasma.
- **Eliminación de las cubiertas** proteicas, cápsula y nucleocápsula, quedando el ARN vírico libre en el citoplasma y listo para ser procesado.
- La **transcripción inversa** del ARN vírico para formar ADNc (ADN complementario, monocatenario) con la misma información. Cada una de las dos moléculas de ARN llega desde el virión asociada a una molécula de transcriptasa inversa que se ocupa del proceso. Las dos moléculas de ADNc se asocian para formar una molécula de ADN, que es la forma química de guardar la información que una célula eucariota es capaz de procesar.
- El paso siguiente es la **integración** del genoma vírico en el genoma de la célula huésped. Para ello penetra en el núcleo y se inserta en el ADN celular con ayuda de una integrasa, que procede del virión infectante.
- La **transcripción del ADN vírico** por los mecanismos normales de la célula. El resultado de la transcripción es un ARNm (ARN mensajero).
- El ARNm obtenido es complejo, constituido por una sucesión de intrones (partes no informativas) y exones (partes informativas). Debe ser **procesado** por cortes y reempalmes antes de que la información que contiene pueda servir para fabricar las proteínas

correspondientes. Una vez procesado, el ARNm puede salir del núcleo a través de los poros nucleares.

- Una vez en el citoplasma el ARNm proporciona la información para la **traducción**, es decir, la síntesis de proteínas, que es realizada a través del aparato molecular correspondiente, del que forman la parte fundamental los ribosomas. El resultado de la traducción no consiste inmediatamente en proteínas funcionales, sino en poliproteínas que aún deben ser cortadas en fragmentos.
- Por acción de proteasas específicas del VIH, las poliproteínas producto de la traducción son **procesadas**, cortándolas, para formar las proteínas constitutivas del virus.
- Las proteínas víricas fabricadas se **ensamblan**, junto con ARN provirales, para formar los componentes internos de la estructura del virión, los que constituyen la cápsula y su contenido.
- El último paso es la **gemación**, cuando los nucleoides víricos se aproximan a la membrana plasmática y se hacen envolver en una invaginación que termina por desprenderse, formando un nuevo virión o partícula infectante. En cada célula infectada se ensamblan varios miles de nuevos viriones, aunque muchos son incompletos y no pueden infectar²⁷.

Estructura del VIH²⁷.



11.2. DESARROLLO DE VACUNAS DEL VIH UTILIZANDO COMO VECTOR AL VIRUS DEL DENGUE.

A pesar del enorme progreso en el desarrollo de medicamentos anti-retrovirales para combatir el VIH, sigue siendo una necesidad, una vacuna eficaz para el VIH particularmente para los países del tercer mundo en donde el desarrollo demográfico y su economía, hacen muy difícil el uso de medicamentos.

Una vacuna eficaz requiere no sólo del diseño de inmunógenos eficaces, sino también, el diseño optimizado de los protocolos para la presentación del inmunógeno a las células del huésped.

Un virus vivo atenuado para la vacuna del VIH se considera difícil de probar y peligroso de ejecutar, por lo que existen “potenciales vivos” o vectores para expresar los inmunógenos del VIH, entre los cuales se incluyen bacterias, pequeños virus de ARN, Rhabdovirus, virus de ADN, y ADN desnudo en células huésped vivas.

El virus del Dengue posee varias ventajas que lo favorecen como vector para expresar los inmunógenos del VIH, porque, el virus del Dengue se repliega en el citoplasma de las células huésped a través del ARN y es incapaz de integrarse en el genoma del anfitrión. Los replicones (moléculas que inician el ciclo de la replicación, controla la frecuencia de eventos de la replicación, segrega el cromosoma replicado a la célula hija y ordena la producción de componentes estructurales) de los Flavivirus, se pueden replegar en el interior de las células y alcanzan una expresión prolongada de niveles de proteínas virales codificadas con la toxicidad mínima y no pueden transformarse para producir partículas infecciosas del VIH.

Administrados correctamente, los replicones del virus del Dengue que deben expresar epitopos del VIH, podrían servir así como vacunas duales (Dengue/VIH).

Los desafíos en desarrollar esta efectiva vacuna son muchos y variados. Uno de los problemas sería donde colocar los epitopos del VIH para que se puedan enmascarar en la estructura del virus del Dengue, además, la variabilidad genética extensa del VIH y la alta tasa de aumentos en la mutación del virus, complica la elección del inmunógeno y la probabilidad de desarrollar una rápida resistencia. El método de la entrega del inmunógeno (que podrían ser por ejemplo, moléculas purificadas, subunidades o virus inactivos a la expresión contra varias formas de vectores) puede determinar la naturaleza y el grado relativo de la respuesta inmunológica humoral.

Varios tipos de vectores con unidades purificadas son los más viables como el método para obtener respuestas inmunológicas más fuertes.

El uso del virus del Dengue vivo como vacuna o como vector para los inmunógenos heterólogos se ha considerado problemático debido a las patologías de la infección del virus del Dengue, aunque el Dengue Clásico está generalmente limitado, el Dengue Hemorrágico es considerado debilitante y con frecuencia fatal, sin embargo este Dengue Hemorrágico es poco probable que resulte o sea promovido por estos vectores. La reacción al Dengue Hemorrágico se ve generalmente en la re-infección por un serotipo diferente y se cree que es mediada por los anticuerpos contra las proteínas estructurales virales.

Estos anticuerpos desarrollan una reacción cruzada y promueven realmente la absorción viral por los macrófagos. El desafío principal usando el virus vivo del Dengue en seres humanos, es evitar la reacción cruzada de los anticuerpos creados por una infección previa, con los anticuerpos creados o por crear contra las proteínas preM y E por la vacuna, evitando así, el desarrollo de complicaciones por este virus.

Puesto que estos replicones carecen de las proteínas principales estructurales del virus para expresarse, no son solo incapaces de sostener una infección sino que, también son incapaces de crear los anticuerpos contra las proteínas estructurales que faltan, de este modo, no pueden inducir el Dengue Clásico ni promover Dengue Hemorrágico.

Se sugieren dos estrategias para evitar el problema, una es inmunizar con los múltiples serotipos del virus del Dengue para sacar una alta afinidad, neutralizando los anticuerpos contra los serotipos múltiples.

La segunda estrategia es inducir inmunidad solamente a las proteínas virales con excepción de la proteína pre-M y la proteína E, ya que varios estudios han demostrado que la glicoproteína no estructural NS1 puede desempeñar un papel importante en la protección contra el virus del Dengue.

Los replicones pueden ser preparados para expresar genes heterólogos, incluyendo la proteína gp160 y la proteína gp120 del VIH, que como se ha descrito antes, son los receptores que se necesitan para anclar el virus del VIH con la célula huésped, aunque aún falta mucho por investigar.

Si se tiene la reacción inmune de los replicones, con sus genes heterólogos, contra las proteínas no estructurales del virus del Dengue, se puede inducir una inmunidad protectora contra el virus del Dengue que no provocaría el Dengue Hemorrágico a individuos vacunados e inmunidad contra el VIH, además por las características de los flavivirus de ser muy semejantes entre ellos, se podría inclusive lograr la inmunidad contra algún otro flavivirus como el virus de la hepatitis C, ya que la inmunidad previamente adquirida a un virus mediante una vacuna, puede ayudar a su eficacia en la inducción de inmunidad contra las proteínas heterólogas del VIH previamente integradas a estos virus y puede proveer de vacunas de VIH a los médicos a base de una variedad de vectores para manejar una variedad de situaciones clínicas²⁵.

11.3. INTERACCIÓN ENTRE EL VIRUS DEL DENGUE Y EL VIH

La interacción entre el VIH y otras enfermedades endémicas tropicales se ha descrito con frecuencia, como ejemplo está la Malaria, donde se ha demostrado que lleva a una manifestación más grave de la Malaria, otro ejemplo es la relación entre el VIH y su aumento en el riesgo de contraer Leishmaniasis.

Singapur, como México, son países tropicales donde el virus del Dengue co-existe con el VIH, sin embargo no se han hechos estudios acerca de esta interacción en México, pero, en Singapur se informa que en un periodo de 2 años (1 de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2005) solo 5 pacientes portadores de VIH se infectaron con Dengue y ninguno de ellos presentó Fiebre Hemorrágica, ni Síndrome de Choque por Dengue. Los signos y

síntomas no eran específicos, y quizá la terapia antiviral que consumían estos pacientes interfirió en la infección por el virus del Dengue.

Los pacientes fueron positivos tanto para el virus del Dengue, como para el VIH en las pruebas de ELISA, todos los pacientes eran de raza china y el rango de edad estaba entre 33 y 59 años y solo un paciente era mujer, tenían entre siete y ciento veintinueve meses de ser diagnosticados con VIH y todos estaban bajo terapia antiviral. El conteo de células CD4 era de más de 200 en los tres meses anteriores al ingreso al hospital.

El síntoma más común fue la fiebre y trombocitopenia que se presentó en todos los pacientes, duró entre uno y seis días, la pérdida del apetito y la leucopenia sólo se presentó en cuatro pacientes y el sangrado gingival, petequias así como la hipoalbuminemia se presentaron, por separado, sólo en un paciente. Otros síntomas fueron: náusea, dolor en el cuerpo y la cabeza, diarrea, eritema y vómito. Ninguno mostró tos, dolor en la garganta, ni dolor retroorbital.

Los pacientes se presentaron al hospital entre los días dos y seis de iniciados los síntomas. La fiebre estaba en un rango entre 37.5 y 40.9°C, los signos vitales eran estables, ninguno de los pacientes presentaba otro signo detectable del virus del Dengue ni tuvieron complicaciones y solo estuvieron hospitalizados en promedio cuatro días.

Sabemos que el VIH altera la historia natural de otras enfermedades, haciendo sus presentaciones más graves o empeorándolas, lo que nos lleva a pensar que en la infección del virus del Dengue no sería diferente, sin embargo, se sabe que no existen muertes por virus del Dengue en pacientes con VIH en Singapur y en México no existen reportes hasta la fecha.

Se sospecha que alrededor de 2 500 millones de personas están en riesgo de contraer el virus del Dengue en todo el mundo y casi 50 millones cada año.

En 2006, 39.5 millones de personas estaban infectadas con VIH, según la ONU, y muchas de ellas se encontraban en zonas endémicas del virus del

Dengue, por lo que debería de existir un mayor número de reportes entre la co-existencia entre estos dos virus.

Aunque es muy pequeño el número de casos reportados nos lleva a pensar que quizás la interacción de estos virus pueda traer beneficios²⁴.

11.4. INHIBICIÓN DEL VIH POR LA PROTEÍNA NS5 DEL VIRUS DEL DENGUE

Se realizó un estudio para determinar si la proteína del virus del Dengue NS5 inhibe la réplica del VIH, basados en que otros estudios han demostrado que la carga del VIH se suprime por la fosfoproteína NS5A de el virus de la hepatitis C (un flavivirus similar al virus del Dengue) inhibiendo la réplica del VIH *in vitro*.

La réplica del VIH en células, donde se encontraba la proteína NS5 del virus del Dengue disminuyó en más del 90% *in vitro* comparado con las células de control y esto fue medido, en parte, por la expresión disminuida del co-receptor del VIH CXCR4 en los linfocitos T y aumentó la producción de SDF-1, que es una mutación del VIH²⁵ (presenta un efecto fuerte en retrasar la progresión a SIDA²⁹). Así, la proteína NS5 del virus del Dengue inhibe la réplica del VIH *in vitro*, provocando la reducción, de la carga del VIH, que ha sido observada durante la infección aguda del virus del Dengue en pacientes infectados con VIH²⁵.

En los individuos infectados por VIH, los niveles del ARN del VIH del plasma, aumentan típicamente durante infecciones co-existentes. Sin embargo, se sabe que la infección aguda del virus del Dengue de un paciente infectado por VIH se asoció a la supresión del ARN del VIH.

A un paciente con VIH que se presentó al hospital con infección aguda de Dengue, se le tomó una muestra de suero el día de admisión para su estudio y se comprobó que la carga del ARN del VIH se inhibió. Catorce y veintiocho días después de la admisión, se tomaron muestras de suero y se obtuvieron

los mismos resultados, por lo que se sugirió, que la infección del virus del Dengue inhibe la réplica del VIH. De modo que, la infección del virus del Dengue parece inducir los factores que inhiben la réplica del VIH.

Un flavivirus relacionado con el virus del Dengue es el virus de la hepatitis C, (GBV-C por sus siglas en inglés), las réplicas en las células T CD4 que inhiben la réplica del VIH en sistemas de cultivo celular, y los mecanismos por los cuales el virus de la Hepatitis C inhibe el VIH se han aclarado parcialmente. En una infección por VIH, la réplica del virus de la Hepatitis C en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMCs) disminuye la expresión superficial de los co-receptores CCR5 en los macrófagos y CXCR4 en los linfocitos T, provoca el aumento de células T CD4 y disminuye la producción de varias quimiocinas, lo cual provoca, inhibidores competitivos del VIH para los co-receptores del VIH. La expresión de la fosfoproteína no estructural NS5A del virus de la Hepatitis C en una variedad de células CD4 inhibe la réplica del VIH, y este efecto también es mediado, por lo menos en parte, por la regulación del co-receptor CXCR4 en los linfocitos T y la inducción de la mutación SDF-1 en el VIH. La estructura total del genoma del virus del Dengue es similar a la del virus de la hepatitis C, con algunas excepciones notables.

La fosfoproteína NS5 del virus del Dengue no se procesa en dos polipéptidos, NS5A y NS5B como sucede en el virus de la Hepatitis C y es más pequeña a comparación con el virus de la Hepatitis C (898 aminoácidos contra 414 aminoácidos). La porción terminal amino de la proteína NS5 en 5' del virus del Dengue, tiene actividad metálica de la transferasa, mediando la cápsula del genoma viral para la traducción, mientras que el virus de la Hepatitis C, utiliza un sitio ribosomal interno de la entrada (IRAS) para dirigir la traducción de la poliproteína viral. Aunque las secuencias de aminoácido de la proteína NS5 del virus del Dengue y la proteína NS5A del virus de la Hepatitis C, sean 15% idénticos, la proteína NS5 del virus del Dengue y la proteína NS5A del virus de la Hepatitis C, tienen secuencias de aminoácidos

anfipáticas en sus términos amino que anclan la proteína en la membrana del retículo endoplásmico, y ambas proteínas son fosforiladas. La actividad de la polimerasa del ARN es parte de la proteína NS5 del virus del Dengue, mientras que esta función se conserva en la proteína NS5B del virus de la Hepatitis C. La proteína NS5 del virus del Dengue se expresa estable en una variedad de células T CD4, para determinar si esta proteína, como la proteína relacionada NS5A del virus de la Hepatitis C, interfiere con la réplica del VIH.

Muchos anfitriones humanos con infección de VIH se infectan simultáneamente con microbios patógenos y no patógenos y tienden a interactuar entre estos agentes co-infectantes con el VIH, entre ellos se encuentran la infección aguda del virus del Dengue y el virus del Sarampión, que se han asociado a una reducción transitoria en la carga viral del VIH. El Sarampión y el virus del Dengue, son infecciones limitadas y es poco probable que puedan tener un impacto en la historia natural total de la infección del VIH. En cambio, la infección del virus de la Hepatitis C, da lugar a la infección persistente en muchos individuos y la infección persistente del virus de la Hepatitis C, se asocia a la supervivencia prolongada en las personas infectadas por VIH. El Sarampión y el virus de la Hepatitis C, provocan en las células T CD4 in vitro, la inhibición de la réplica del VIH en un paso temprano de la réplica del VIH, proporcionando la ayuda biológica estimable de una relación causal entre las infecciones y un resultado clínico beneficioso.

El virus del Dengue causa una enfermedad, como ya se ha comentado, que es transmitida por un artrópodo, el mosquito *Aedes Aegypti* y el virus causa una considerable morbilidad y mortalidad por todo el mundo. En el huésped naturalmente infectado, el antígeno del virus del Dengue se encuentra en las células monocitos y macrófagos dentro de los órganos linfoides y también en el pulmón, el hígado y puede replicarse en una variedad de células cultivadas in vitro. La infección aguda del virus del Dengue se asocia a la supresión de

la carga viral del VIH, y el hecho de que el suero, de una infección aguda, inhiba la réplica viral del VIH in vitro. Ese estudio, demostró que la expresión de la proteína NS5 del serotipo 2 del virus del Dengue, regula a los co-receptores CXCR4 en los linfocitos T, e induce a la mutación SDF-1 del VIH, e inhibe potentemente la réplica del VIH in vitro, esto es similar a los efectos observados por la proteína NS5A de otro flavivirus, el virus de la Hepatitis C, en el que se demostró que el fragmento 85 del aminoácido de la proteína NS5A, es suficiente para la inhibición del VIH y la modulación de los co-receptores CXCR4 y de la mutación SDF-1 en el VIH. No se ha podido identificar una región homóloga de este fragmento en la proteína NS5 del virus del Dengue, sugiriendo que, o hay un mimetismo estructural dentro de la proteína, o el mecanismo es el resultado de una interacción del ARN dentro de la célula, pero esto es inverosímil, porque la variedad de células que contenían secuencias del virus del Dengue con un mutágeno que inhibió las secuencias virales de la proteína NS5, pero no del ARN, no inhibieron la réplica del VIH. De tal forma que parece, que la inhibición del VIH mediado por la proteína NS5 del virus del Dengue, resulta de las interacciones intracelulares de la proteína que lleva a la modificación de la susceptibilidad celular a la infección por VIH. Demostrar que la fosfoproteína NS5 a partir de dos virus distintos dentro de la misma familia (Flaviviridae) regula los co-receptores CXCR4 de los linfocitos T e induce la mutación SDF-1 del VIH, sugiere que esta proteína esté implicada en la evasión inmune y/o la réplica. Otros estudios con los virus de la familia Flaviviridae están en curso y quizás en estos se pueda explicar mejor las relaciones de la célula del virus-anfitrión.

En resumen, la interacción in vitro entre la proteína NS5 del virus del Dengue y la inhibición en la réplica viral del VIH, se puede asociar en la observación clínica de porque la carga del VIH está suprimida durante la infección aguda del virus del Dengue ²³.

XII. CONCLUSIONES

El Dengue es una enfermedad aguda producida por un virus llamado Virus del Dengue, ésta puede ser asintomática y/o traducirse en manifestaciones clínicas graves o incluso la muerte.

La inmunidad contra la infección homotípica es completa y quizá perdura para toda la vida, pero la protección cruzada entre los distintos serotipos no existe.

Por sus manifestaciones clínicas se diferencian tres tipos de Dengue: Dengue Clásico, Dengue Hemorrágico y Síndrome de Choque por Dengue.

En el Dengue Clásico la enfermedad comienza en forma repentina después de un periodo de incubación de 2 a 7 días con cefalalgia muy intensa, dolor ocular y retro bulbar, dolor de espalda principalmente en el área lumbar, dolor de miembros inferiores y artralgias, la mayoría de los enfermos se queja de dolor al mover los ojos, con frecuencia se acompaña de escalofrío, insomnio, náuseas, anorexia con anormalidades en el sentido del gusto, hiperestesia cutánea y debilidad generalizada. En 25% de los enfermos existe rinofaringitis leve. La exploración física revela bradicardia relativa, hiperemia conjuntival (30% a 90%). Hipersensibilidad dolorosa al presionar los globos oculares e hiperemia faríngea.

Al principio la cuenta leucocitaria es normal o baja, pero entre el tercero y quinto día disminuye (menor a $5\ 000\ \text{mm}^3$ con granulocitopenia). Otras veces se acompaña de trombocitopenia (menor a $100\ 000\ \text{mm}^3$)

La fiebre dura aproximadamente 5 días, y es en este mismo periodo en que el mosquito puede contraer el virus y propagarlo a otros humanos que se encuentren sanos, por lo que se debe de aislar a estos pacientes con una maya tipo mosquitero, para, evitar que se infecten los mosquitos. Las manifestaciones hemorrágicas, la fuga capilar (hematomas) y la trombocitopenia ocurrieron en 24% a 34%

El Dengue Hemorrágico se caracteriza por la presencia de hemoconcentración debida a la fuga de plasma al espacio extravascular por el aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que determina la gravedad del cuadro clínico y lo diferencia del Dengue Clásico.

Los tipos de Hemorragias son: Diarrea, vómito, epistaxis, gingivorragia, sangrado urogenital, hematomas, hemoptisis, sangrado en sitios de punción y petequias que se asociaron a trombocitopenia por abajo de 39 000/mm³. También se presenta neutropenia, tiempo parcial de tromboplastina aumentado y la elevación de la transaminasa glutámica oxalacética.

El Síndrome de Choque por Dengue es la forma más grave del virus y necesariamente requiere tratamiento hospitalario, ya que el sistema circulatorio del paciente se ve muy comprometido y pone en riesgo su vida.

Se presenta en el curso de un cuadro de Dengue Hemorrágico, entre el tercero y quinto día de evolución. La tensión arterial disminuye en forma súbita, del tercero al séptimo día de la enfermedad, con piel fría manchada, cianosis y taquicardia. El paciente se torna inquieto y puede quejarse de dolor abdominal agudo. La presión del pulso cae a 20 mm de Hg o menos y en algunos casos quizá no se detecte tensión arterial ni pulso. Si no se corrige el choque puede haber acidosis metabólica y hemorragias graves del tubo digestivo y en otros sitios. La muerte o la recuperación suelen ocurrir en 12 a 24 Hrs.

Las manifestaciones más comunes son: Piel fría y congestionada, cianosis peribucal o de las extremidades, vómito, llenado capilar lento, taquicardia, tensión arterial disminuida o imperceptible, pulso rápido y débil o imperceptible, oliguria, inquietud, agitación y alteraciones en el estado de conciencia como letargo o confusión, estupor y coma.

Los signos y síntomas del virus del Dengue en la cavidad bucal son: hemorragia gingival que se presenta en menor porcentaje en pacientes con

Dengue Clásico y en el 100% de los casos con Dengue Hemorrágico, petequias finas en el paladar blando, faringitis, hiperemia faríngea y anomalías en el sentido del gusto.

El diagnóstico es meramente clínico y se realiza con la integración de las características clínicas de la enfermedad, se puede apoyar del estudio serológico para confirmar la presencia de anticuerpos (ELISA), pruebas de laboratorio que darán como resultados: Neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas.

No existe un tratamiento antiviral eficaz demostrado contra el virus del Dengue. El manejo es sintomático y de sostén, por lo que se recomiendan líquidos en abundancia, reposo y antipiréticos, pero, en este aspecto existe un problema debido a que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos "AINES" son antipiréticos, aunque para lograr este efecto provocan vasodilatación que podría provocar hemorragias, sin embargo, también son antiagregantes plaquetarios, por lo que se deben utilizar solo cuando no existan hemorragias y se debe tener vigilado al paciente ya que estos fármacos podrían coadyuvar a presentar Dengue Hemorrágico o a incrementar el riesgo de Síndrome de Choque por Dengue, por lo que se debe considerar utilizar otros métodos como compresas de agua fría y en caso de eritema cutáneo utilizar antihistamínicos, además vigilar la presión sanguínea arterial, el hematocrito, el conteo de plaquetas y funciones cognitivas.

Los estados con mayor riesgo a padecer el virus del Dengue son: Nuevo León, Sonora, Tamaulipas, Sinaloa, Veracruz, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Campeche, Yucatán y Quintana Roo.

Las complicaciones del virus del Dengue se han incrementado en los últimos años en México y todo parece indicar que hasta que no se tenga un verdadero control del mosquito transmisor del virus y en lo que una vacuna pueda obtener la licencia para ser aplicada a la población, el Dengue Hemorrágico y El Síndrome de Choque por Dengue, seguirán aumentando, lo que provocará indudablemente el aumento en el número de muertes causadas por este virus, es por ello que se debe tener una vacuna eficaz, lo antes posible.

Cabe mencionar que se debe hacer una investigación en México acerca del virus del Dengue en pacientes Infeccionados con VIH, ya que existe un gran número de portadores de ambos virus y es una gran interrogante el que no se tengan reportes de estos casos ya que como se ha descrito, el virus del Dengue inhibe la réplica viral del VIH in vitro, y en los pacientes que llegan a portar ambos virus, se ha demostrado que tanto la infección por VIH como por el virus del Dengue, no se agravan sino que por el contrario, parece ser que existe una forma de inhibición de ambas enfermedades lo que nos lleva a pensar que esta competencia entre estos virus, puede ser la clave de vencer a estos virus, pero aunque ya se tiene un avance, parece ser que todavía faltara un tiempo, para que a estos dos pequeños, pero, mortales virus, se les pueda controlar y usarlos para nuestro beneficio.

No cabe la menor duda de que se encontrará una solución para prevenir estos virus y se mejorará el tratamiento, ya que a través de la historia el ser Humano ha evolucionado para sobrevivir, y en los últimos dos siglos, apenas se comenzó a entender el Sistema Inmunológico y su interacción con las enfermedades. Además, el desarrollo de la tecnología ha dado un paso agigantado en apenas un siglo, con respecto a los miles de años que tiene el ser humano en la tierra, por lo que es cuestión de tiempo que se solucione no solo la manera de acabar con la enfermedad del Virus del Dengue y el VIH, sino de utilizar a uno de estos virus, para, protegerse del otro.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. ***El dengue, un problema creciente de salud en las Américas***, Rev. Panam. Salud Pública, Mar. 2006. vol.19 no.3 Washington http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000300001
2. E. Gardella Catalina, Pérez Ramírez Gerardo, Navarrete Espinoza Joel, Cisneros Alejandro, Jiménez Rojas Fabiola, Ramírez Palacios Luis, Rosado León Roció, Camacho Nuez Minerva, De L Muñoz María **Specific genetic markers for detecting subtypes of dengue virus serotype-2 in isolates from the states of Oaxaca and Veracruz, Mexico.** *BMC Microbiology* 2008 8:117. <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/8/117>
3. Dussart Philippe, Petit Laure, Labeau Bhety, Bremand Laetitia , Leduc Alexandre , Moua David , Matheus Severine, Baril Laurence. **Evaluation of Two New Commercial Tests for the Diagnosis of Acute Dengue Virus Infection Using NS1 Antigen Detection in Human Serum.** *Neglected tropical diseases*. August 2008 | Volume 2 | Issue 8 | e280
4. Valero Nereida, Levy Alegrí. ***Perspectivas futuras en el desarrollo de vacunas para dengue.*** *Invest Clin*. 2008. 49(2): 135 – 138.
5. Hidalgo Sosa Leopoldo, **Epidemiología**, Vigilancia Epidemiológica 2005 Semana 36. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>

6. Hernández Arroyo David Alberto, ***Vigilancia Epidemiológica***, 13 al 19 de julio de 2008. Número 29 Volumen 25 Semana 29.
7. ***Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Enfermedades Transmitidas por Vector.*** Secretaria de Salud. Diario Oficial de la Federación, 30 de Septiembre 2008. <http://vlex.com.mx/vid/43010163>
8. Rojas Espinosa Óscar. ***Inmunología de memoria.*** Editorial Médica Panamericana 3° Edición. México 2006
9. Karen Clyde, Julio Barrera, Eva Harris ***The capsid-coding region hairpin element (cHP) is a critical determinant of dengue virus and West Nile virus RNA synthesis.*** Virology. (2008) 379 314–323
www.10.1016/j.virol.2008.06.034
10. Perera Rushika, J Kuhn Richard. ***Structural proteomics of dengue virus.*** Current Opinion in Microbiology 2008, 11:369–377
<http://www.sciencedirect.com>
11. Abd Jamil Juraina, Yee Cheah Chen, AbuBakar Sazaly ***Dengue virus type 2 envelope protein displayed as recombinant phage attachment protein reveals potential cell binding sites*** Protein Engineering, Design & Selection 2008. pp. 1–7,
<http://www.10.1093/protein/gzn041>

12. M. Higa Luiza, B. Caruso Marjolly, Canellas Flávia, R. Soares Marcia, Oliveira Carvalho Ana Lúcia, A. Chapeaurouge Donat, M. Almeida Priscila, Perales Jonas, B. Zingali Russolina, T. Da Poian Andrea ***Secretome of HepG2 cells infected with dengue virus: Implications for pathogenesis.*** Biochim. Biophys. Acta (2008) <http://www.10.1016/j.bbapap.2008.06.015>
13. E. Gardella Catalina, Pérez Ramírez Gerardo, Navarrete Espinoza Joel, Cisneros Alejandro, Jiménez Rojas Fabiola, Ramírez Palacios Luis, Rosado León Roció, Camacho Nuez Minerva, De L Muñoz María ***Specific genetic markers for detecting subtypes of dengue virus serotype-2 in isolates from the states of Oaxaca and Veracruz, Mexico.*** BMC Microbiology 2008, 8:117. <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/8/117>
14. M. Khan Asif, Miotto Olivo, J. M. Nascimento Eduardo, K. N. Srinivasan, A. T. Heiny, Lan Zhang Guang, T. Marques E., Wee Tan Tin, Brusic, Jerome Salmon Vladimir, J. Thomas August ***Conservation and Variability of Dengue Virus Proteins: Implications for Vaccine Design.*** Neglected Tropical Diseases. August 2008 Volume 2 Issue 8 e272 <http://www.plosntds.org>
15. Murillo Llanes Joel, Soto Valenzuela Humberto, Flores Flores Paula, Peraza Garay Felipe. ***Caracterización clínica y epidemiológica del dengue.*** Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (5): 485-491

16. S.A.M. Kularatne, M.M.K. Pathirage, S. Gunasena ***A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka*** J. trstmh 2008 06 001
<http://www.10.1016/j.trstmh.2008.06.001>
17. L.M. Ling, A. Wilder Smith, Y.S. Leo ***Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever.*** Journal of Clinical Virology (2007) 38 265–268
www.10.1016/j.jcv.2006.12.011
18. Shrishu R. Kamath, Suchitra Ranjit. ***Clinical Features, Complications and Atypical Manifestations of Children with Severe forms of Dengue Hemorrhagic Fever In South India.*** Indian Journal of Pediatrics, October, 2006 Volume 73
19. Chi Hang Lee, Clarence Teo, F. Low Adrian. ***Fulminant dengue myocarditis masquerading as acute myocardial infarction.*** International Journal of Cardiology 2008, 05, 023
<http://www.10.1016/j.ijcard.2008.05.023>
20. Perera Rushika, Mansoor Khaliq, J. Kuhn Richard ***Closing the door on flaviviruses: Entry as a target for antiviral drug design.*** Antiviral Research (2008) 80 11–22
www.10.1016/j.antiviral.2008.05.004
21. Uribe Esquivel Misael. ***Tratado de Medicina Interna.*** Editorial Medica Panamericana, México 1995.
22. Edelman Robert. ***Dengue and Dengue Vaccine.*** The Journal of Infectious Diseases 2005;191:650–3

23. H. McLinden James, T. Stapleton Jack, Chang Qing, Xiang Jinhua. ***Expression of the Dengue Virus Type 2 NS5 Protein in a CD4₊ T Cell Line Inhibits HIV Replication.*** The Journal of Infectious Diseases 2008; 198:860 –3
24. Chia Siong Wong, Huey Ching Tan, Chi Jong Go, Siew Pang Chan, Jian Ming Vernon Lee, Yee Sin Leo ***Dengue Infection in HIV Patients.*** Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. Mar 2008; 39, 2
25. Pang Xiaowu, Zhang Mingjie, I Dayton Andrew ***Development of dengue virus replicons expressing HIV-1 gp120 and other heterologous genes: a potential future tool for dual vaccination against dengue virus and HIV.*** *BMC Microbiology* 2001, 1:28
<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/1/28>
26. Nonaka M, Yoshizaki F. ***Evolution of the complement system.*** Mol Immunol. 2004, 40: 897-902.
27. Donegan, E., Stuart, M., Niland, J. C., Sacks, H. S., Azen, S. P., Dietrich, S. L., Faucett, C., Fletcher, M. A., Kleinman, S. H., Operskalski, E. ***Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations.*** *Ann. Intern. Med.* 1990 113 (10): 733-739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=2240875&dopt=Abstract

28. <http://www.easia2u.com/eAsia2u/english/images/imageUpload/DengueVictims1.jpg>

29. <http://bvssida.insp.mx/articulos/3617.pdf>

30. http://www.sciencecentric.com/images/news/dengue_virus_1440_1440.jpg