

Rosa María del Ángel, Magda Lizbeth Benítez Vega y Ricardo Jiménez Camacho



# El dengue bajo la lupa: cómo se replica y cómo detenerlo

## Resumen

El virus del dengue provoca millones de infecciones cada año. Este artículo explica las estrategias usadas para buscar antivirales y cuáles son los principales desafíos científicos y médicos que han dificultado el desarrollo de tratamientos eficaces contra esta enfermedad.

## Abstract

The dengue virus causes millions of infections each year. This article explains the strategies used to search for antiviral drugs, and the main scientific and medical challenges that have hindered the development of effective treatments for this disease.

Imagina que algo tan pequeño como un mosquito puede cambiar por completo el rumbo de tu vida. En muchas regiones del mundo, la picadura de un mosquito basta para transmitir el virus del dengue (DENV, por sus siglas en inglés), causante de una enfermedad que cada año afecta a millones de personas.

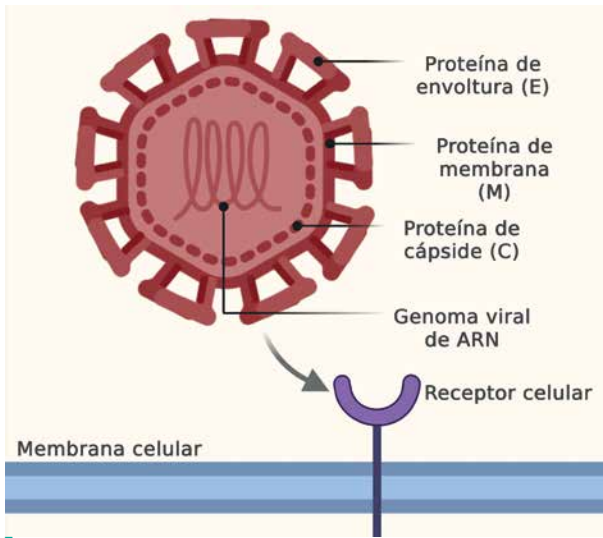
Para algunos, el dengue se manifiesta como una fiebre intensa acompañada de dolor de cabeza, dolor muscular y cansancio extremo; para otros, la infección puede evolucionar hacia formas graves que requieren atención médica urgente y pueden incluso poner en riesgo la vida.

## Dentro de la célula: así se multiplica el virus del dengue

Para entender cómo el virus provoca daño en el organismo, es necesario observar qué sucede dentro de nuestras células. Una vez que entra en ellas, el virus utiliza los recursos celulares para multiplicarse, casi como un intruso que se apropia de una fábrica ajena para producir copias de sí mismo.

Este proceso no ocurre al azar. Sigue una serie de pasos bien organizados que se conoce como ciclo replicativo y que abarca desde la entrada del virus en la célula





**Figura 1.** Estructura del DENV. La partícula viral consta de tres proteínas estructurales. La proteína E interactúa con los receptores de la célula, mientras que la proteína M y la proteína de la cápside protegen el ARN viral.

**Aparato de Golgi**  
 Órgano celular encargado de modificar, empaquetar y transportar proteínas y lípidos. Desempeña un papel esencial en la maduración y el procesamiento de nuevas partículas virales durante el ciclo del virus del dengue.

hasta la liberación de nuevas partículas capaces de infectar otras células.

Para llevar a cabo este proceso, el DENV posee una cubierta formada por tres proteínas estructurales: la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la cápside (C). Estas proteínas rodean y protegen el genoma viral de ARN, que contiene toda la información necesaria para producir las proteínas estructurales y no estructurales del virus (Figura 1).

Entre estas proteínas, la proteína E desempeña un papel fundamental en la entrada del virus en la célula, ya que le permite unirse a receptores presentes en la membrana celular. Esta interacción desencadena la internalización del virus mediante una vesícula llamada endosoma, como si se abriera una puerta utilizando una llave específica.

Una vez que el virus queda “atrapado” en el endosoma, este compartimento comienza a acidificarse. Esta disminución del pH provoca cambios en la estructura de la proteína E que permiten la fusión entre la membrana del endosoma y la del virus. Como resultado, el genoma viral de ARN se libera al interior de la célula.

A partir de ese momento, el ARN viral es traducido para producir las proteínas estructurales y siete

proteínas no estructurales, conocidas como NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. Estas proteínas reorganizan las membranas del retículo endoplasmático y forman estructuras especializadas llamadas complejos de replicación, donde se generan nuevas copias del ARN y de las proteínas virales.

Cuando se han producido suficientes copias del ARN viral y de las proteínas estructurales, comienza el ensamblaje de nuevas partículas virales. Este proceso funciona como una línea de montaje en la que el material genético se empaqueta con proteínas estructurales para formar virus completos, aunque aún inmaduros.

Posteriormente, estas nuevas partículas pasan por un proceso de maduración en el aparato de Golgi, donde ocurren cambios en la proteína E que les permiten convertirse en partículas completamente infecciosas.

Finalmente, los nuevos virus son liberados al exterior de la célula, desde donde pueden infectar otras células y repetir el ciclo de infección (Figura 2).

Este proceso explica cómo el virus puede multiplicarse rápidamente en el organismo y alterar distintas funciones celulares, dando lugar a los síntomas característicos del dengue.

Comprender cada una de las etapas del ciclo replicativo no sólo permite entender cómo actúa el virus, sino también identificar posibles estrategias para desarrollar tratamientos antivirales.

Esto es especialmente importante porque, a pesar de su enorme impacto en la salud pública, todavía no existe un tratamiento antiviral específico contra el dengue.

### Antivirales contra el dengue: atacar al virus o a la célula

Si el virus necesita completar una serie de pasos para multiplicarse, entonces interrumpir cualquiera de esos pasos podría frenar la infección. Este principio constituye la base del desarrollo de antivirales contra el dengue.

Algunos fármacos buscan bloquear directamente al virus. Éstos se conocen como antivirales de acción directa (DAA, por sus siglas en inglés), y actúan in-

terfiriendo con funciones esenciales de las proteínas virales.

Para este propósito, varias proteínas del virus –como C, E, NS1, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5– han sido estudiadas como posibles blancos terapéuticos.

En general, los antivirales dirigidos específicamente contra el virus suelen ser bien tolerados y producir pocos efectos secundarios. Sin embargo, presentan un desafío importante: los virus pueden evolucionar y desarrollar resistencia a estos fármacos.

Por esta razón, en los últimos años ha cobrado fuerza una estrategia diferente: atacar los procesos celulares que el virus utiliza para replicarse.

Este enfoque se conoce como antivirales dirigidos al huésped (HDA). Parte de una idea simple: si el virus depende completamente de la maquinaria de la célula para multiplicarse, entonces modificar esos procesos puede impedir que la infección progrese.

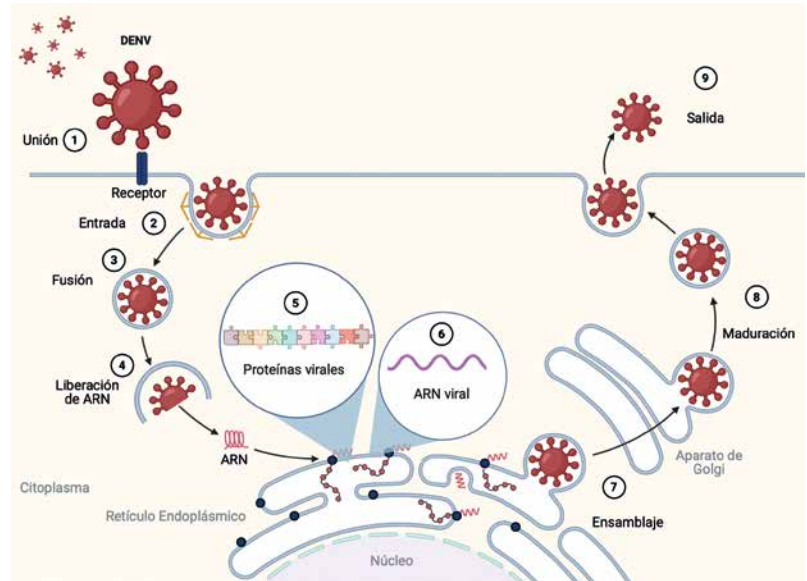
El virus del dengue utiliza numerosos procesos celulares para completar su ciclo replicativo. Algunos antivirales dirigidos al huésped buscan impedir la entrada del virus en la célula o su transporte hacia los sitios donde ocurre la replicación. Otros interfieren con la producción y el transporte de proteínas dentro de la célula, o con los mecanismos que regulan su degradación.

También existen fármacos que afectan recursos celulares esenciales que el virus explota, como el colesterol o las moléculas necesarias para sintetizar ARN viral. De manera similar, algunos antivirales actúan sobre rutas de señalización celular que regulan el metabolismo o sobre los sistemas que controlan el transporte de proteínas entre el núcleo y el citoplasma.

Este conocimiento sobre la interacción entre el virus y la célula ha impulsado el desarrollo de antivirales dirigidos al huésped, cuyo objetivo es modificar el entorno celular de tal manera que el virus ya no pueda replicarse eficientemente.

Además, debido a que muchos virus dependen de procesos celulares similares, este tipo de antivirales tiene el potencial de actuar contra distintos virus y contra los diferentes serotipos del dengue (Figura 3).

Aunque numerosos antivirales han mostrado resultados prometedores en el laboratorio y algunos han

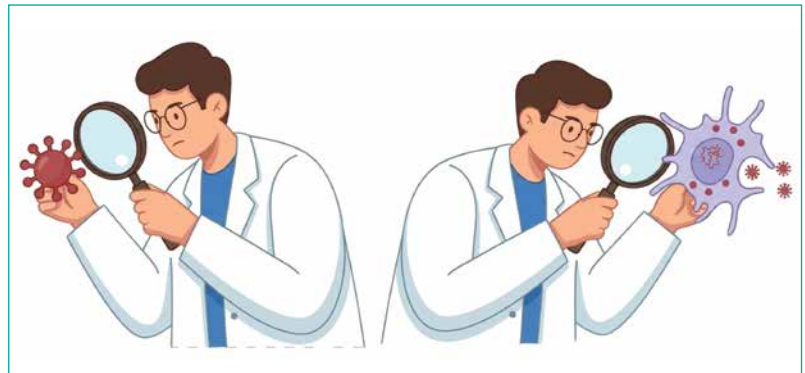


**Figura 2.** Ciclo replicativo del DENV. La partícula viral comienza a unirse a los receptores de la proteína E (1), lo que desencadena su entrada (2). La partícula viral se mantiene en el endosoma para liberar su genoma en el citoplasma (3 y 4). El ARN se traduce para producir las proteínas virales, tanto estructurales como no estructurales (5). En los complejos de replicación se producen nuevas copias de ARN viral (6). El ARN viral y las proteínas virales estructurales se ensamblan en nuevas partículas virales (7) que viajan al aparato de Golgi, donde maduran (8). Los virus son liberados y pueden infectar nuevas células (9).

logrado reducir la producción de virus en células infectadas, hasta ahora ninguno ha demostrado ser completamente seguro y eficaz en pacientes con dengue.

### El gran reto pendiente: desarrollar antivirales contra el dengue

Puede resultar sorprendente que, pese a décadas de investigación, todavía no existan antivirales especí-



**Figura 3.** Comparación de dos estrategias para combatir el DENV. Los antivirales de acción directa (DAA) bloquean las funciones de las proteínas virales, mientras que los antivirales dirigidos al huésped (HDA) modifican los procesos celulares que el virus utiliza para completar su ciclo replicativo.

ficos contra el dengue. Sin embargo, esto se debe a una serie de desafíos científicos y médicos.

Uno de los principales es la complejidad del propio virus. El dengue no es un único virus, sino un grupo de cuatro **serotipos** diferentes. Una persona puede infectarse con cualquiera de ellos, por lo que un tratamiento ideal debería ser eficaz contra todos. En la práctica, muchos antivirales funcionan contra un serotipo, pero no contra los demás.

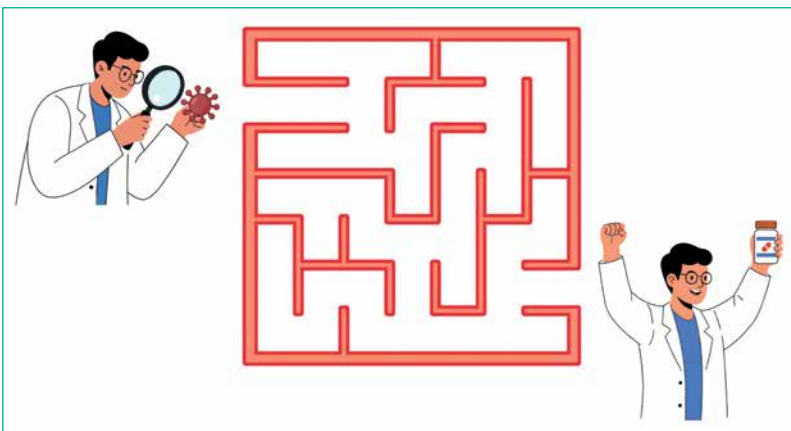
Otro reto importante es la estrecha relación entre el virus y la célula humana. Dado que el DENV depende de múltiples procesos celulares para replicarse, bloquear estos mecanismos también puede afectar funciones normales del organismo y provocar toxicidad.

Además, los antivirales dirigidos específicamente al virus pueden perder eficacia si éste desarrolla mutaciones que lo vuelvan resistente al tratamiento (Figura 4).

A esto se suma la dificultad de los modelos experimentales. Muchos compuestos que parecen prometedores en células cultivadas en el laboratorio no funcionan cuando se prueban en animales o en humanos, donde la infección es mucho más compleja.

La variabilidad de la enfermedad también complica el desarrollo de tratamientos. La mayoría de las personas infectadas presenta síntomas leves o incluso ningún síntoma, mientras que sólo una fracción desarrolla formas graves. Esto dificulta identificar a

**Serotipos**  
Variantes de un mismo virus que difieren en la estructura de sus antígenos y pueden generar respuestas inmunitarias distintas. El virus del dengue tiene cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4.



**Figura 4.** El desarrollo de antivirales contra el dengue enfrenta múltiples obstáculos. La complejidad del ciclo replicativo del virus y su estrecha dependencia de los procesos celulares del huésped hacen que la obtención de tratamientos seguros y eficaces sea un desafío comparable al de encontrar la salida de un laberinto.

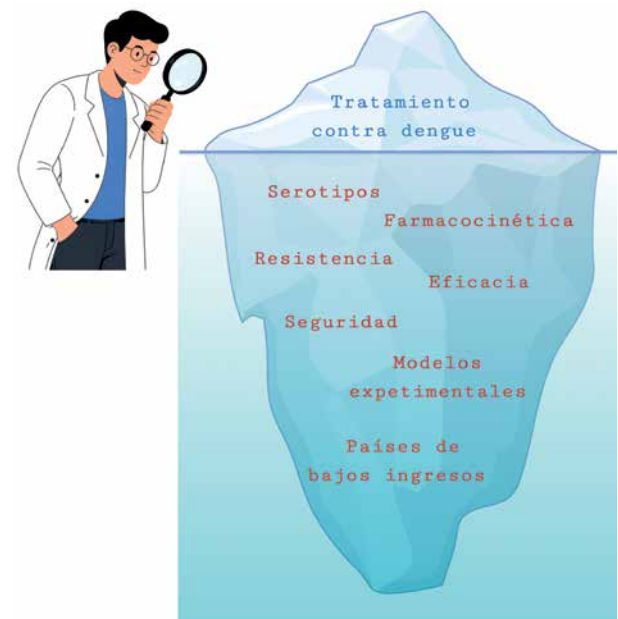
los pacientes que más se beneficiarían de un antiviral en los ensayos clínicos.

Por otra parte, el dengue afecta principalmente a países de ingresos bajos y medios, lo que históricamente ha limitado la inversión sostenida en el desarrollo de fármacos.

Ante este panorama, una estrategia que ha ganado interés es el reposicionamiento de fármacos, el cual consiste en evaluar medicamentos ya aprobados para otras enfermedades como posibles antivirales. Como estos compuestos ya han sido probados en humanos, su desarrollo clínico puede ser más rápido y menos costoso.

Aun así, incluso cuando se identifican candidatos prometedores, surgen otros retos relacionados con su distribución en el organismo, su estabilidad, la dosis adecuada y el momento óptimo para administrarlos (Figura 5).

En conjunto, estos desafíos explican por qué el desarrollo de antivirales contra el dengue ha sido un proceso lento y complejo. Muchos expertos consideran que las soluciones futuras probablemente no dependerán de un solo fármaco, sino de combina-



**Figura 5.** Principales retos asociados al desarrollo de antivirales contra el dengue. Factores como la diversidad de serotipos, la seguridad, la farmacocinética, la eficacia y su evaluación en modelos experimentales representan barreras que han dificultado la obtención de tratamientos seguros y efectivos.

ciones de antivirales de acción directa y antivirales dirigidos al huésped, capaces de atacar la infección desde distintos frentes.

A pesar de los numerosos desafíos, el estudio del virus del dengue ha avanzado de manera notable en las últimas décadas. Hoy sabemos con mucho mayor detalle cómo el virus entra en nuestras células, cómo reorganiza su maquinaria para multiplicarse y cuáles son los puntos más vulnerables de su ciclo de replicación. Cada uno de estos descubrimientos representa una pista para diseñar estrategias capaces de detenerlo.

En laboratorios de todo el mundo –incluidos varios en México– investigadores analizan miles de compuestos, estudian nuevas combinaciones de fármacos y exploran formas de bloquear las rutas celulares que el virus necesita para replicarse. Aunque todavía no existe un antiviral específico contra el dengue, el conocimiento acumulado en los últimos años está acercando cada vez más esa posibilidad.

El dengue nos recuerda que, en ocasiones, amenazas enormes pueden venir de organismos diminutos. Pero también demuestra algo igual de importante: que comprender cómo funciona un virus, paso a paso y molécula por molécula, es una de las herramientas más poderosas que tenemos para enfrentarlo. Bajo la lupa de la ciencia, incluso los enemigos más pequeños pueden empezar a perder ventaja.

### Rosa María del Ángel

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav.

[rmangel@cinvestav.mx](mailto:rmangel@cinvestav.mx)

### Magda Lizbeth Benítez Vega

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav.

[magda.benitez@cinvestav.mx](mailto:magda.benitez@cinvestav.mx)

### Ricardo Jiménez Camacho

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav.

[ricardo.jimenez@cinvestav.mx](mailto:ricardo.jimenez@cinvestav.mx)

### Lecturas recomendadas

Jiang, Y., Y. Wang, Y. Xu, Y. Tian, M. Zhao, C. Shen, Y. Yang y M. Yang (2025), “Antiviral agents for dengue virus”, *Virologica Sinica*, 40(6):865-873. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virs.2025.11.009>.

Jiménez Camacho, R., C. N. Farfán Morales, J. de J. Bravo Silva, M. L. Benítez Vega, C. D. Cordero Rivera y R. M. del Ángel Núñez de Cáceres (2024), “La lucha continúa: el desafío para el desarrollo de un tratamiento para el dengue”, *Avance y Perspectiva* [en línea]. Disponible en: <https://ayp.cinvestav.mx/la-lucha-continua-el-desafio-para-el-desarrollo-de-un-tratamiento-para-el-dengue/>, consultado el 25 de abril de 2026.

Laredo-Tiscareño, S. V., X. Guo y V. Bocanegra-García (2012), “Virus del dengue: estructura, serotipos y epidemiología molecular”, *CienciaUAT*, 6(3):27-33. Disponible en: <https://revistaciencia.uat.edu.mx/index.php/CienciaUAT/article/view/54/44>, consultado el 25 de abril de 2026.

Rakotoarimanana, A. K., P. Carrière-Richez, V. V. Ramanandraibe, A. Bialecki y C. El Kalamouni (2025), “Antiviral strategies against dengue virus: Recent insights into compounds targeting viral and host factors”, en *Dengue Virus Evolution: From Emergence to a Global Health Crisis*, serie Current Topics in Microbiology and Immunology, vol. 447, pp. 287-335, Springer. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/82\\_2025\\_322](https://doi.org/10.1007/82_2025_322).

Rodríguez Chacón, N., R. Saborío Barquero y T. Sevilla Sevilla (2025), “Dengue: una revisión sistémica de la arbovirosis más prevalente en América Latina”, *LATAM: Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*, 6(4):1815-1823. Disponible en: <https://revistalatam.redilat.org/index.php/lt/article/view/4399/8323>, consultado el 25 de abril de 2026.

Valadez, B. (2025), “¿Una cura contra el dengue? Los primeros pasos están dados”, *Milenio*.

Velandia, Myriam L. y Jaime E. Castellanos (2011), “Virus del dengue: estructura y ciclo viral”, *Infectio*, 15(1):33-43. Disponible en: [https://revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/6](https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/6), consultado el 25 de abril de 2026.