

Mauricio Rodríguez Álvarez



Cuatro virus, un mismo dengue: serotipos, respuesta inmune y vacunas

Resumen

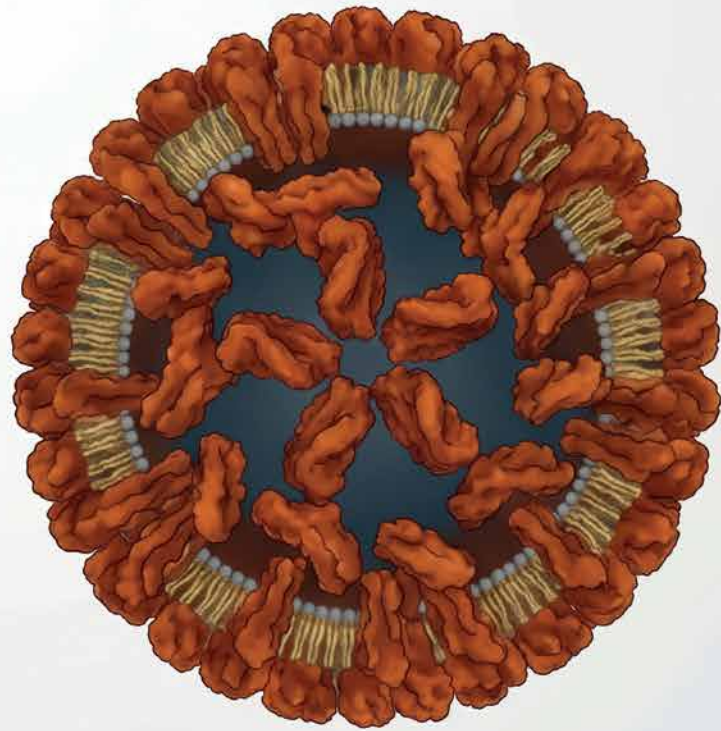
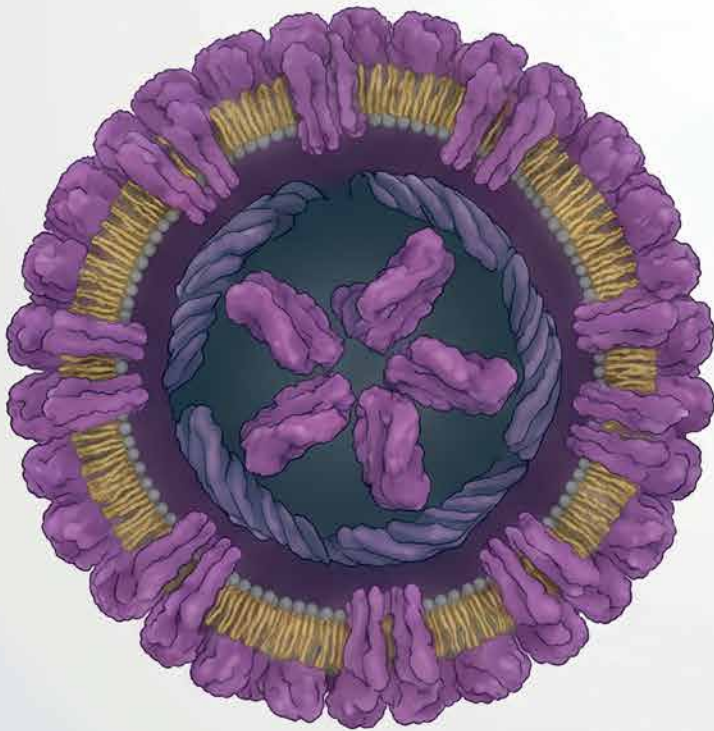
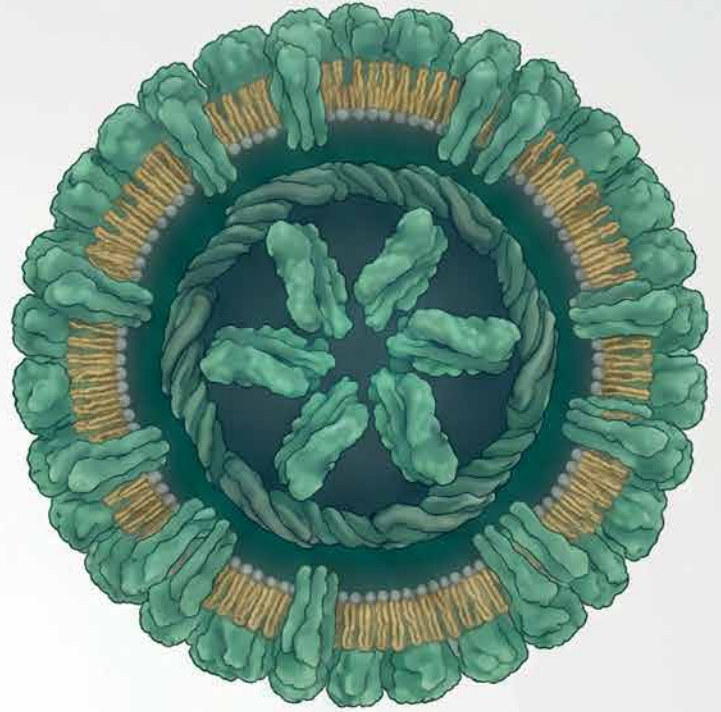
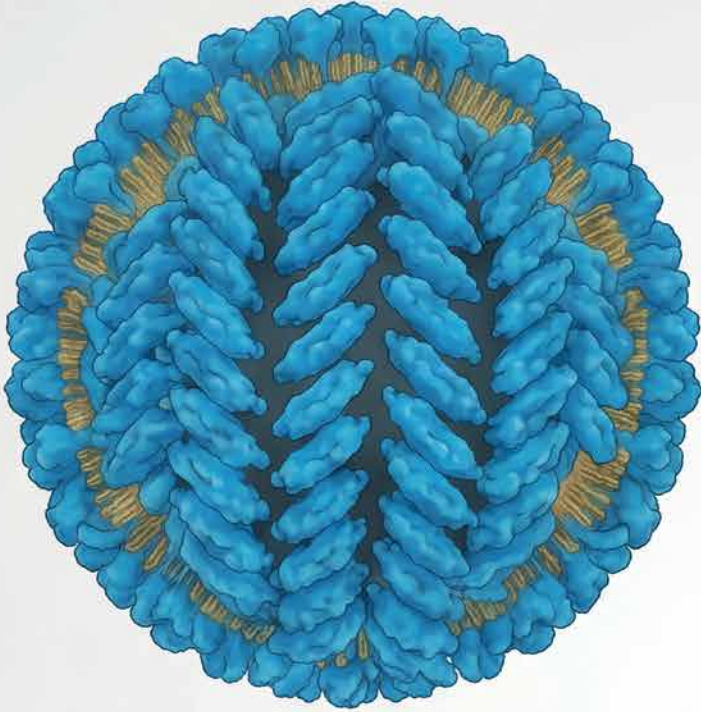
El dengue tiene cuatro tipos virales y la inmunidad es específica. Cada nueva infección por un tipo viral distinto puede aumentar el riesgo de enfermedad grave por amplificación dependiente de anticuerpos (ADE), donde anticuerpos previos facilitan el daño. Este fenómeno ha complicado el desarrollo de vacunas. En este texto se revisan avances recientes y vacunas seguras y eficaces ya incorporadas al control de esta importante enfermedad.

Abstract

Dengue has four viral types, and immunity is specific to each. Each new infection with a different type can increase the risk of severe disease due to antibody-dependent enhancement (ADE), in which preexisting antibodies facilitate damage. This phenomenon has complicated vaccine development. This text reviews recent advances and safe and effective vaccines already incorporated into the control of this important disease.

El virus, el mosquito y la enfermedad

El dengue es una enfermedad viral que se distingue por la presencia de fiebre, dolor intenso de huesos, músculos y articulaciones, que puede complicarse provocando alteraciones en la coagulación de la sangre que ponen en riesgo la vida de las personas que la padecen. En los últimos años, el comportamiento y el impacto de esta enfermedad han cambiado, principalmente como consecuencia de alteraciones del medio ambiente derivadas del cambio climático de origen humano, junto con la forma en que las actividades humanas transforman y ocupan los espacios donde vive el mosquito. Se estima que, en los últimos seis años, la presentación del dengue en México ha sido muy variable —en parte por lo ocurrido con la pandemia de COVID-19—; en ese periodo, el dengue causó 124 519 casos



y 450 defunciones cada año. A pesar de las diferencias interanuales, la tendencia de casos totales desde 2021 se mantiene al alza, lo que significa un alto impacto en el bienestar de la población y una importante carga para los servicios de salud. Esta variabilidad también se expresa en la distribución geográfica del dengue, que es heterogénea y cambiante. En años recientes, entidades como Sonora, Sinaloa, Veracruz, Jalisco y Guanajuato han concentrado una proporción importante de los casos confirmados. En contraste, estados con mayor altitud y clima templado o frío (Tlaxcala, Ciudad de México y partes de Chihuahua, Durango y Za-

catecas) suelen registrar muy pocos casos, debido a condiciones menos favorables para la transmisión.

El virus del dengue pertenece a un conjunto de virus conocidos como arbovirus, que incluye más de 500 virus distintos, llamados así en alusión al término en inglés *arthropod-borne*, que literalmente significa “transportado por artrópodos” y se usa para describir a los virus que necesitan animales como mosquitos, moscas o garrapatas para pasar de una persona enferma a otra sana.

Al igual que el resto de los virus, el del dengue es una partícula infecciosa muy pequeña que no tiene vida propia y no puede reproducirse por sí sola.

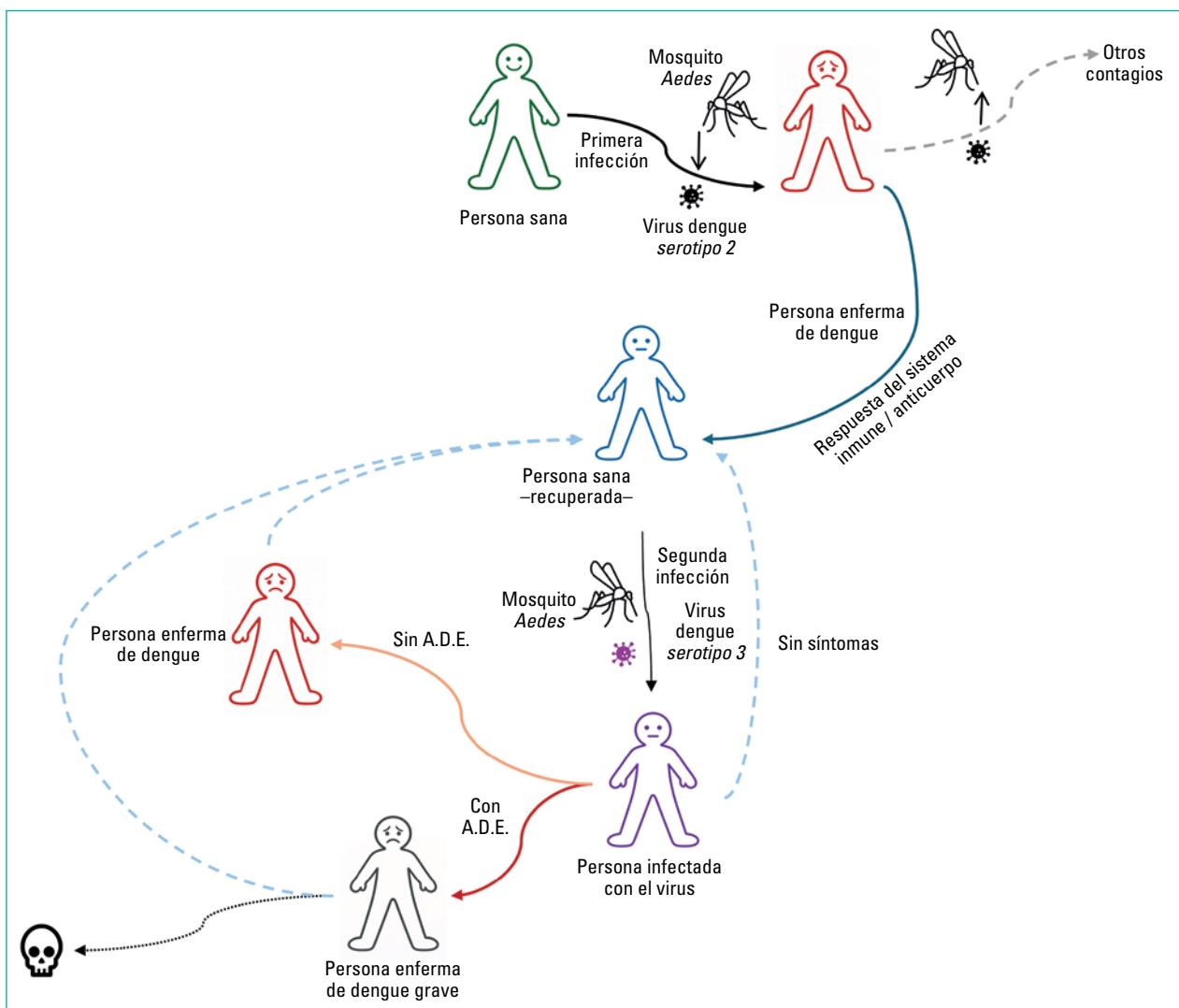


Figura 1. Dinámica del dengue en infecciones primarias y secundarias. Ciclo y evolución del dengue en el cuerpo. Una primera infección suele dejar defensas contra ese tipo de virus. Pero si la persona se infecta después con otro tipo, esas defensas pueden no funcionar igual e incluso favorecer el daño (ADE), aumentando el riesgo de dengue grave en algunos casos. Ilustración elaborada por el autor con GPT-5.3 de OpenAI.

Su material genético es ARN, que replica con una estrategia que favorece su variabilidad genética a través de mutaciones que influyen en su capacidad de propagarse y causar enfermedad. Para asegurar su permanencia, el virus necesita infectar células tanto de los seres humanos como del mosquito que lo transmite, y utilizar su maquinaria para producir nuevas copias. En las personas, este proceso contribuye al daño de tejidos y a las manifestaciones de la enfermedad, mientras que en el mosquito permite que el virus llegue a las glándulas salivales y pueda transmitirse durante la picadura. En la superficie de la partícula viral se encuentran proteínas que le permiten unirse e ingresar a las células y que además activan la respuesta del sistema inmunitario. En su interior contiene otras proteínas encargadas de copiar su material genético y ensamblar nuevos virus.

Un mismo virus, cuatro caras

■ El virus del dengue existe en cuatro versiones inmunológicas distintas, llamadas serotipos. Aunque son variantes del mismo virus, tienen pequeñas diferencias en sus **proteínas de superficie** que hacen que el sistema inmunológico los reconozca como diferentes.

La circulación de los serotipos del virus del dengue no es fija, cambia con el tiempo y entre regiones, de modo que en un mismo lugar pueden predominar distintos serotipos en diferentes años, o incluso coexistir varios al mismo tiempo. Esta dinámica es importante porque la gravedad de la enfermedad puede estar relacionada con el historial inmunológico de la persona: alguien que se infecta por primera vez suele presentar cuadros leves o moderados, mientras que una infección posterior por un serotipo diferente al de la primera enfermedad puede aumentar el riesgo de manifestaciones más intensas, provocando un fenómeno biológico conocido como “amplificación dependiente de anticuerpos” (ADE, por las siglas en inglés de *antibody-dependent enhancement*). Por ello, los cambios de los serotipos que circulan en un lugar influyen en el tipo de casos que se observan durante cada brote.

ADE: la inmunidad que puede complicar la infección

■ Como se mencionó, el ADE es un efecto paradójico muy poco frecuente en el que el sistema inmune provoca daño sobre el mismo cuerpo. Para entender el mecanismo por el cual ocurre, es conveniente recordar los pasos básicos de la respuesta inmune habitual ante microorganismos (virus, bacterias, hongos, parásitos, priones), así como frente a otros compuestos, sustancias o materiales que se identifican como ajenos al cuerpo.

Primero: al entrar un virus al cuerpo, las células de primer contacto del sistema inmune lo identifican, lo atrapan y lo llevan hacia su interior como si lo estuvieran comiendo; esto ocurre generalmente en el torrente sanguíneo o en el sitio de la picadura del mosquito en el caso del virus del dengue.

Segundo: ya que la célula tiene al virus en su interior, activa una serie de procesos químicos que tienen como propósito romperlo en fragmentos pequeños y enseñárselo a las otras células del sistema inmune para que hagan una respuesta más específica y duradera a través de la producción de anticuerpos específicos que reconozcan al virus, así como células de ataque directo.

Tercero: cuando el cuerpo ya tiene anticuerpos contra el virus circulando permanentemente en la sangre, en el siguiente encuentro con él lo reconocen rápidamente y se activa una respuesta más eficiente al facilitar que otras células del sistema inmune detecten al virus con los anticuerpos pegados y lo eliminen más rápido.

En el fenómeno de ADE que ocurre en el dengue, los anticuerpos generados en contra el virus de un serotipo en particular durante una primera infección pueden favorecer que al llegar los virus de otro serotipo diferente en una infección subsecuente, éstos sean interiorizados a las células del sistema inmune de manera muy eficiente, pero que no se eliminen correctamente y, en lugar de eliminarlos, se favorezca el ciclo de replicación del virus dentro de las células, con los daños que esto provoca.

Afortunadamente, no todas las segundas infecciones por dengue provocan enfermedad grave, pero sí se ha observado que el riesgo aumenta cuando una

Proteína de superficie

Molécula ubicada en la parte externa de un virus, que le permite unirse e interactuar con las células. Es una molécula clave para iniciar la infección y también para que el sistema inmune reconozca al virus.

persona que ya tuvo dengue se infecta con un serotipo diferente. Este mayor riesgo se asocia con el ADE, aunque no puede medirse directamente en la práctica clínica. En términos generales, la mayoría de las infecciones secundarias cursan sin complicaciones, pero la probabilidad de dengue grave es varias veces mayor que en una primera infección. La edad en la que esto ocurre depende del patrón de transmisión en cada región: en zonas donde el virus circula intensamente desde hace décadas, las segundas infecciones suelen presentarse en la infancia; en otras regiones, como en buena parte de América Latina, pueden afectar con mayor frecuencia a adolescentes y adultos jóvenes. Además, algunos estudios han señalado que ciertas combinaciones de serotipos (particularmente aquellas que involucran al virus del serotipo 2) se han asociado con mayor gravedad, aunque ningún patrón es absoluto. La gravedad no depende sólo del virus, sino también de la historia

inmunológica y de la respuesta individual de cada persona.

El ADE: encrucijada para el desarrollo de vacunas contra el dengue

El ADE impone un reto central para el desarrollo de vacunas contra el dengue: no basta con inducir anticuerpos, sino que éstos deben ser suficientemente potentes y equilibrados frente a los cuatro serotipos para evitar respuestas parciales que pudieran favorecer complicaciones durante una infección posterior. En teoría, una vacuna que no induzca protección completa frente a los cuatro serotipos podría, en personas sin infección previa, comportarse inmunológicamente como una primera exposición y modificar el riesgo en infecciones posteriores.

Esto obliga a diseñar vacunas que contengan elementos de los cuatro serotipos virales (tetravalentes)



Figura 2. Desarrollo de vacunas contra el dengue. El proceso integra investigación básica, caracterización viral, evaluación inmunológica y ensayos clínicos para lograr formulaciones seguras y eficaces, capaces de inducir protección equilibrada frente a los cuatro serotipos del virus. Ilustración elaborada por el autor con GPT-5.3 de OpenAI.

capaces de generar protección homogénea, algo complejo tanto desde el punto de vista inmunológico como desde la perspectiva biotecnológica e industrial para la elaboración del producto. Además, la evaluación clínica de la vacuna durante el desarrollo enfrenta dificultades prácticas, pues los estudios deben realizarse idealmente en regiones donde circulen simultáneamente varios serotipos, ya que el predominio temporal de uno solo puede distorsionar la estimación de eficacia y seguridad. A ello se suma que no hay una forma definitiva de medir la protección a través de algún marcador inmunológico que prediga con certeza quién está protegido, lo que complica interpretar los niveles de anticuerpos y obliga a depender de grandes ensayos clínicos con seguimiento prolongado para confirmar que la vacuna previene tanto la enfermedad como las formas graves.

Las experiencias previas en el desarrollo de vacunas contra dengue han puesto en evidencia dos aspectos críticos desde la perspectiva de la salud pública: la necesidad de una evaluación rigurosa de la seguridad a largo plazo y la consideración del estado inmunológico previo frente al virus. El dengue plantea un reto particular por la coexistencia de cuatro serotipos y el riesgo teórico del ADE, lo que obliga a contar con evidencia sólida antes de su implementación masiva.

En la actualidad, existen dos vacunas contra el dengue que han concluido satisfactoriamente su de-

sarrollo, demostrando eficacia y un perfil de seguridad aceptables tanto en quienes ya tienen anticuerpos contra el virus antes de recibirla como en personas que no los tienen, lo que permite implementar esquemas programáticos más simples en zonas con alta transmisión. Una de ellas, elaborada por un laboratorio privado japonés, ya cuenta con registro para su uso en cuando menos 40 países de Asia, Oceanía y América (regiones fuertemente afectadas por la enfermedad), y ya se utiliza en algunos de ellos mediante estrategias de vacunación focalizadas en regiones específicas donde la problemática por el dengue es muy alta o en respuesta a brotes. Actualmente, esta vacuna está completando los trámites regulatorios en México y se espera que este mismo año pueda estar disponible en el país. La otra, producida por un laboratorio público brasileño, ha sido recientemente autorizada en Brasil, donde comenzará a usarse este año en algunas poblaciones seleccionadas, con la expectativa de fortalecer la respuesta nacional frente al dengue. Además, hay al menos dos candidatos de vacuna contra el dengue que continúan sus trabajos de investigación, uno de otro laboratorio japonés y el otro de un consorcio formado por una institución de investigación pública estadounidense y un laboratorio público brasileño (Tabla 1).

Es previsible que en el futuro inmediato comience a observarse el efecto de la introducción gradual de las vacunas contra el dengue en los países que han deci-

Tabla 1. Vacunas tetravalentes de virus vivos atenuados contra el dengue disponibles y en desarrollo.

Vacuna [nombre técnico / (nombre comercial)]	Desarrollador / productor (país)	Estado actual	Esquema (dosis)
TAK-003 (Qdenga)	Takeda (Japón)	Registrada en múltiples países; uso focalizado en algunas regiones con alta transmisión. En México se encuentra en proceso de incorporación programática.	Dos
Butantan-DV	Instituto Butantan (Brasil)	Recientemente autorizada en Brasil; implementación inicial en poblaciones seleccionadas.	Una
TV003 / TV005	NIAID (EUA) + Instituto Butantan (Brasil)	En investigación clínica avanzada.	Una
KD-382	Universidad de Nagasaki + KM Biologics (Japón)	Investigación clínica temprana.	En evaluación

dido incorporarlas. Este impacto no será uniforme ni inmediato, pero debería traducirse progresivamente en una reducción de hospitalizaciones, complicaciones graves y defunciones, en particular en los grupos etarios y territorios con mayor carga de enfermedad. En escenarios de transmisión intensa y recurrente, donde los sistemas de salud enfrentan presión significativa, la vacunación podría contribuir a mitigar picos epidémicos y a disminuir el impacto social y económico asociado a los brotes.

No obstante, el verdadero alcance de este efecto dependerá de factores como las coberturas alcanzadas, la oportunidad en la aplicación de los esquemas, la **vigilancia epidemiológica** y la integración efectiva con las estrategias de control vectorial. Si se implementan de manera estratégica y sostenida, las vacunas tienen el potencial de convertirse en un componente clave dentro de un abordaje integral que permita reducir de forma significativa la carga del dengue en los contextos más afectados.

En términos de salud pública, una vacuna ideal no sólo debe proteger a los individuos que la reciben, sino generar un impacto medible a nivel po-

blacional, contribuyendo a reducir la transmisión y la carga global de la enfermedad. Para ello, debe ser económicamente accesible (preferentemente de bajo costo) y viable desde el punto de vista técnico y operativo: fácil de administrar, con esquemas simples y con requerimientos logísticos que faciliten su almacenamiento, distribución y conservación dentro de los sistemas rutinarios de inmunización. En este contexto, es fundamental subrayar que las vacunas contra dengue deben entenderse como una herramienta adicional que se suma al conjunto de intervenciones ya existentes, y no como un sustituto de ellas. Su implementación, por prometedora que sea, no puede ni debe reemplazar las estrategias tradicionales de control vectorial, que siguen siendo el pilar para reducir la transmisión del virus. Del mismo modo, resulta indispensable mantener y fortalecer el diagnóstico oportuno (tanto clínico como de laboratorio), asegurar el manejo adecuado de los pacientes y aplicar estrictamente los protocolos de atención, especialmente en los casos hospitalizados, donde la vigilancia estrecha puede marcar la diferencia entre la recuperación y las complicaciones graves.

Vigilancia epidemiológica
 Conjunto de actividades para recopilar, analizar y monitorear información sobre enfermedades, con el fin de detectar cambios, brotes o riesgos y tomar decisiones para prevenirlas y controlarlas.



Asimismo, la vigilancia epidemiológica continua es esencial para identificar cambios en los patrones de circulación viral, detectar brotes tempranamente y orientar decisiones programáticas.

La experiencia acumulada demuestra que el dengue no se controla con una sola intervención. Requiere persistencia, coordinación intersectorial y decisiones basadas en evidencia. Las vacunas representan un avance significativo, pero su verdadero valor dependerá de incorporarlas con inteligencia dentro de una estrategia integral y sostenida.

Mauricio Rodríguez Álvarez

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

maurodriguez@icloud.com

Lecturas recomendadas

- Aynekulu Mersha, D. G., I. van der Sterren, L. P. M. van Leeuwen, T. Langerak, M. S. Hakim *et al.* (2024), “The role of antibody-dependent enhancement in dengue vaccination”, *Tropical Diseases Travel Medicine and Vaccines*, 10(1):22. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40794-024-00231-2>.
- CDC (2025), “Vaccine Eligibility and Recommendations / Dengue”, Centers for Disease Control and Prevention [en línea]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/vaccine/eligibility.html>, consultado el 27 de abril de 2026.
- Izmirly, A. M., S. O. Alturki, S. O. Alturki, J. Connors y E. K. Haddad (2020), “Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity”, *Frontiers in Immunology*, 11:1055. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01055>.
- OMS (2025), “Vacunas e Inmunización: dengue”, Organización Mundial de la Salud [en línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/dengue-vaccines>, consultado el 27 de abril de 2026.
- Paz-Bailey, G., L. E. Adams, J. Deen, K. A. Anderson y L. C. Katzelnick (2024), “Dengue”, *Lancet*, 403(10427):667-682. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02576-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02576-x).
- WHO (2024), “WHO position paper on dengue vaccines – May 2024”, World Health Organization, Weekly Epidemiological Record [en línea]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9918-203-224>, consultado el 27 de abril de 2026.