

# Una historia en evolución: cómo cambian los virus del dengue y qué significa para nuestra salud

## Resumen

El dengue es el virus transmitido por vector más importante del mundo, tanto por el número de casos que provoca como por su expansión geográfica. En este artículo abordamos los procesos evolutivos que le permitieron adaptarse al ciclo mosquito-humano, las restricciones evolutivas de su transmisión y cómo los cambios en la dominancia de los serotipos se relacionan con brotes epidémicos importantes, destacando la importancia de la vigilancia genómica viral.

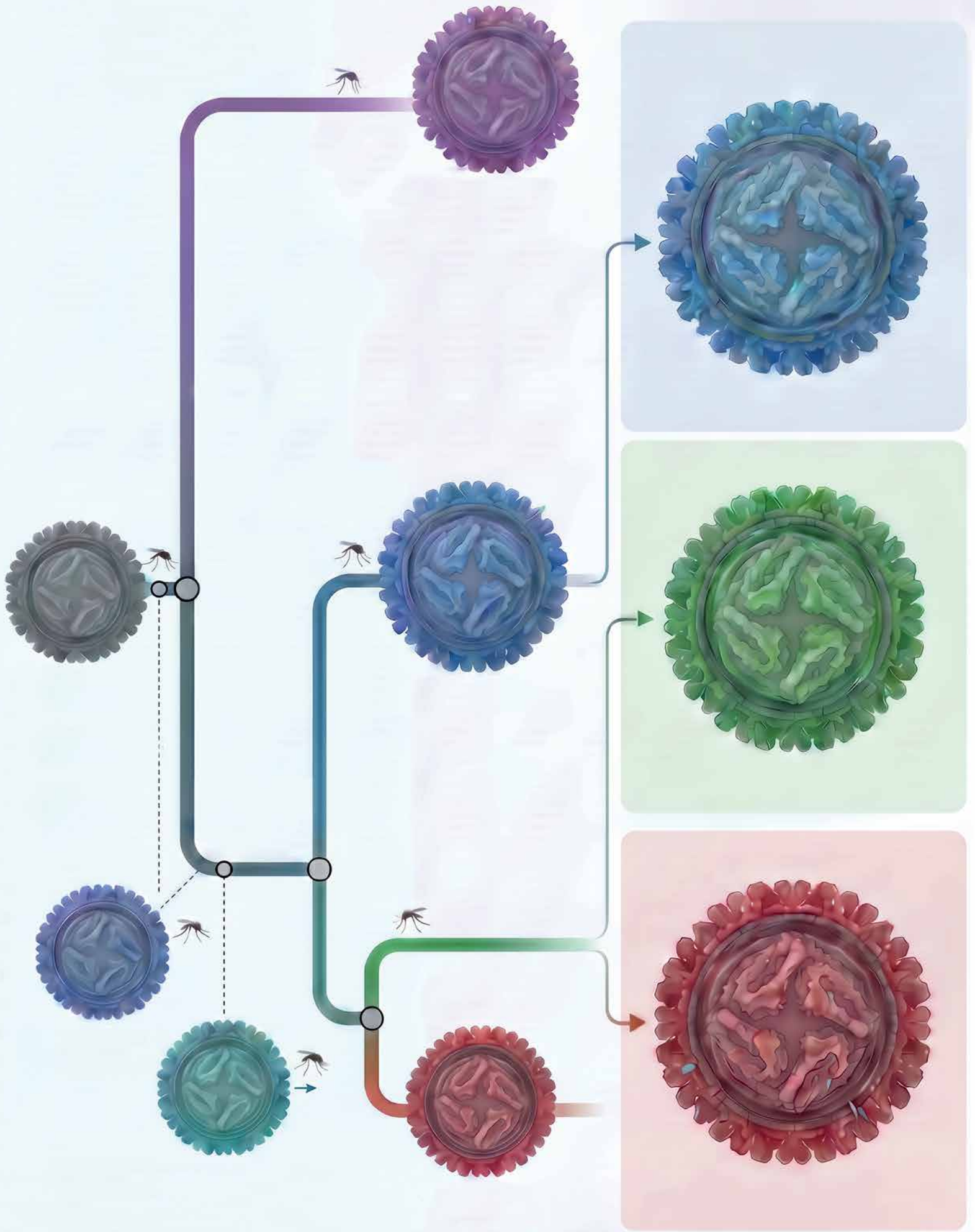
## Abstract

Dengue is the most important vector-borne virus worldwide due to its high burden and its geographic expansion. In this article, we discuss the evolutionary processes that enabled its adaptation to the mosquito-human cycle, the evolutionary constraints imposed by transmission, and how shifts in serotype dominance are linked to major epidemic outbreaks, highlighting the importance of viral genomic surveillance.

## ¿De dónde viene el virus del dengue?

El virus del dengue pertenece a un grupo de virus capaces de infectar tanto a animales vertebrados como a invertebrados. Su transmisión ocurre a través de artrópodos, especialmente mosquitos, que se alimentan de la sangre de los vertebrados. Durante este proceso, el virus puede transmitirse del mosquito al animal, o del animal infectado al mosquito. Por esta razón, los llamamos *arbovirus*, término que proviene del inglés *arthropod-borne viruses* y que podemos traducir como “virus transmitidos por artrópodos”.

Durante mucho tiempo, los científicos han debatido sobre cómo evolucionó este tipo de virus: por un lado, los arbovirus podrían haber sido originalmente virus de artrópodos que después adquirieron la capacidad de infectar vertebrados; por otro lado, podrían haber sido virus de vertebrados que adquirieron la capacidad



**Estudios metagenómicos**

Se usan para determinar la secuencia de todo el material que hay en una muestra y conocer la diversidad de especies bacterianas y virales presentes.

**Interferón**

Proteínas del sistema inmune encargadas de iniciar la respuesta antiviral.

de infectar artrópodos. Todo indica que su historia evolutiva es diversa, con varios orígenes y adaptaciones a lo largo del tiempo que dieron origen a los arbovirus que conocemos hoy.

En el caso del virus del dengue, que pertenece a la familia Flaviviridae, la idea más aceptada es que originalmente fueron virus específicos de insectos que en algún momento adquirieron la capacidad de infectar vertebrados. Esta idea se ha fortalecido gracias a **estudios metagenómicos**, que consisten en secuenciar todo el material genético de una muestra. Este enfoque ha permitido descubrir numerosos virus que infectan exclusivamente a insectos y que están relacionados evolutivamente con los arbovirus. Por otro lado, se han descubierto en ratones y murciélagos otros flavivirus que se denominan de “vector desconocido”, pero que, al parecer, no pueden transmitirse por un vector.

Con esta evidencia, se ha propuesto que la transición hacia un ciclo mosquito-vertebrado pudo ocurrir en varios pasos, como se ilustra en la **Figura 1**, empezando con virus específicos de insectos que se transmitían al vertebrado durante la alimentación del vector. Después, en un evento poco frecuente, algunos virus adquirieron mutaciones que les permitieron replicarse en el vertebrado. Esto pudo haber ocurrido tras millones de intentos fallidos, donde estos virus se adaptaron a un ciclo de transmisión vector-hospedero que se mantiene hasta la fecha. En algunos casos, la rápida adaptación del virus al vertebrado conllevó a una pérdida de la capacidad de infectar al insecto, lo que dio lugar a los virus de vector desconocido.

Para que un virus pueda tener un ciclo dual (**Figura 1**), debe superar barreras muy distintas en cada hospedero. Una de las diferencias fisiológicas más importantes entre insectos y mamíferos es la temperatura corporal. Las proteínas de superficie de los virus específicos de insectos no son estables a temperaturas superiores a 30 °C, mientras que los virus con ciclo dual sí pueden mantenerse estables a 37 °C, pero también funcionar a temperaturas más bajas cuando están en el mosquito.

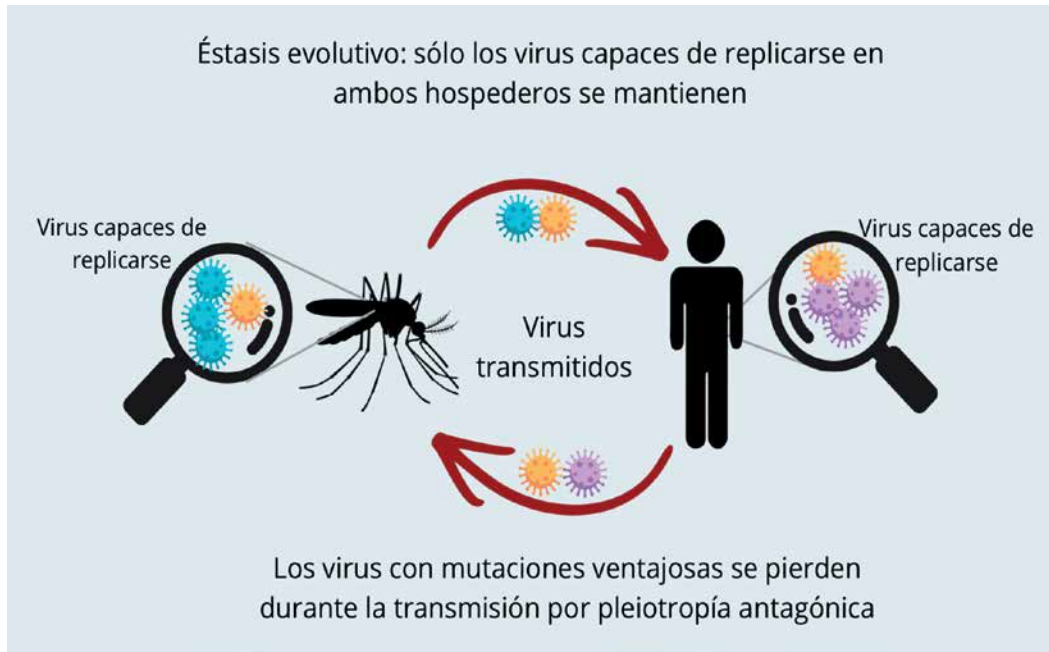
Otra gran diferencia está en la respuesta inmune. En artrópodos, la defensa antiviral se centra en el uso de pequeñas moléculas de ARN que bloquean la expresión de proteínas virales. En mamíferos, la respuesta mediada por **interferón** es mucho más compleja e involucra células especializadas. En este sentido, una ventaja para los virus radica en que la saliva de los mosquitos suprime la respuesta inmune local, facilitando la transmisión y establecimiento del virus. La adaptación del virus del dengue a un ciclo de vida dual se evidencia en las funciones adicionales que adquirieron dos proteínas virales que le permiten bloquear la respuesta inmune mediada por interferón.

**Un virus atrapado entre dos mundos: las restricciones evolutivas**

Los virus capaces de infectar a más de un hospedero enfrentan un reto evolutivo particular: el hecho de que lo que funciona bien en un hospedero no necesariamente funciona bien en otro. Dicho de otra



**Figura 1.** Proceso de transición evolutiva. El origen del virus del dengue, al igual que el de otros arbovirus, probablemente se encuentra en virus específicos de insectos. La exposición continua de los mosquitos a hospederos vertebrados durante la alimentación de sangre, junto con mutaciones que por azar le permitieron al virus replicarse en vertebrados, llevó al establecimiento de un ciclo de transmisión dual.



**Figura 2.** Éstasis evolutivo en los arbovirus. El ciclo de vida dual representa una presión selectiva que favorece a los virus generalistas; es decir, aquellos capaces de replicarse en ambos hospederos, aunque no sean los más aptos en ninguno de los dos ambientes. Este fenómeno se explica por la pleiotropía antagónica, en la cual mutaciones ventajosas en un ambiente son desfavorables en el otro, por lo que estos cambios tienden a eliminarse.

forma: una mutación del virus que le da una ventaja en los vertebrados puede resultar inútil, o incluso perjudicial, cuando el virus regresa al mosquito.

Imaginemos, por ejemplo, que al replicarse en un vertebrado, aparece una mutación que mejora la entrada del virus a la célula o aumenta la cantidad de partículas virales producidas. Cuando ese virus regresa al mosquito, esa misma mutación puede convertirse en un problema, puede reducir la replicación o afectar el ensamblaje de las partículas virales. Si esto ocurre con frecuencia, muchas mutaciones que son beneficiosas en un hospedero se pierden en el otro. A este tipo de “compensación” se le conoce como *pleiotropía antagónica*, pues una misma mutación tiene dos efectos contrarios, lo que frena la evolución del virus (Figura 2).

Como consecuencia de la pleiotropía antagónica, los arbovirus suelen tener una tasa de evolución más lenta de lo que se esperaría a partir de su tasa de mutación; por ejemplo, poblaciones de virus del dengue tipo 2 se han mantenido estables durante 30 años en el sudeste asiático, a pesar de que se replican continuamente. Aun así, sabemos que los arbovirus pue-

den adquirir cambios ventajosos sin pagar un costo elevado en el otro hospedero.

Por ejemplo, en los últimos años hemos sido testigos de la expansión del virus del dengue tipo 3 en el continente americano, la cual se ha asociado con mutaciones en la proteína E que podrían mejorar la afinidad del virus por los receptores de las células humanas. En algunos casos, estas mutaciones que hacen al virus más infeccioso en humanos no afectan de forma importante su funcionamiento en el mosquito. Esto le permite mantener su ciclo entre ambos hospederos, a pesar de las grandes diferencias entre ellos.

Otro ejemplo interesante son los ARN subgenómicos (sfARN). Durante la infección, el genoma viral comienza a degradarse, pero los virus del dengue poseen estructuras que detienen este proceso antes de que sea completo, permitiendo que se acumulen estos fragmentos. Los sfARN actúan como “esponjas” que interfieren con la respuesta antiviral de la célula. Como este mecanismo funciona tanto en el mosquito como en humanos, las mutaciones que lo favorecen resultan ventajosas en ambos hospederos.

Un último ejemplo involucra la proteína viral NS1, que no sólo se encuentra dentro de las células, sino que también puede circular en la sangre de la persona infectada. Algunas mutaciones en esta proteína aumentan la cantidad de NS1 en la sangre. Cuando el mosquito ingiere esta sangre con niveles elevados de NS1, se inhibe la respuesta inmune en su intestino, lo que facilita la infección y aumenta la transmisibilidad del virus. De esta manera las mutaciones adquiridas durante la replicación en el humano pueden ser beneficiosas tanto para la transmisión como para la replicación del virus en el mosquito.

Estos ejemplos nos muestran que, aunque los arbovirus están limitados por la necesidad de adaptarse a dos hospederos muy distintos, existen caminos evolutivos que les permiten mejorar su transmisión sin pagar un alto costo. Cuando estas ventajas se combinan con factores ambientales, sociales y demográficos, pueden traducirse en cambios visibles en la circulación del virus.

### **Cambios globales, consecuencias locales**

En las últimas décadas, el dengue se ha vuelto una de las enfermedades virales transmitidas por mosquitos más importantes del mundo. Su expansión se refleja tanto en el aumento en la cantidad de casos reportados anualmente como en la extensión de su distribución geográfica. Países o regiones que antes tenían transmisión esporádica o casi nula ahora se han encontrado con brotes recurrentes, y regiones que eran consideradas de riesgo intermedio ahora están sufriendo circulación sostenida.

Este fenómeno mundial responde a múltiples causas. La urbanización rápida ha creado condiciones óptimas para que el mosquito *Aedes aegypti* se reproduzca, ya que en las zonas urbanas hay recipientes artificiales con agua donde depositar sus huevos. A ello se suma la movilidad humana (turismo, migración y comercio), que permite que el virus llegue a nuevas zonas, y los cambios climáticos, que afectan tanto la abundancia del mosquito como la duración de la temporada de transmisión.

El dengue no es un virus único, pues existen cuatro serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), cuya

predominancia puede cambiar con el tiempo. Los virus de un mismo serotipo tienen el mismo perfil antigénico; es decir, los mismos anticuerpos los reconocen, aunque pueden tener diferencias en su secuencia genética. La infección por uno de ellos genera inmunidad sólo contra ese serotipo, pero no contra los otros. Esto crea un equilibrio dinámico en el que los serotipos se sustituyen mutuamente cuando las condiciones inmunológicas de la población se modifican. Es decir, cuando un serotipo circula durante muchos años, gran parte de la población obtiene protección frente a él, creando condiciones para que otro serotipo encuentre una población más vulnerable y logre expandirse.

Estos eventos de reemplazo se han reportado en regiones tropicales y subtropicales de América, Asia y África, donde un serotipo que domina ha sido reemplazado por otro que se halla en una población menos protegida. Estos cambios suceden de forma gradual entre países, reflejando una dinámica de interconexión geográfica, en la que México no es la excepción. Durante varios años, los serotipos comunes en el país fueron el DENV-1 y el DENV-2, variando según el año (Figura 3). Sin embargo, a partir de 2022 se observó una transición gradual hacia el DENV-3 y en el 2024 este serotipo se convirtió en el más predominante a nivel nacional. Este reemplazo no ocurrió de manera uniforme en todo el país (Figura 4). En algunas regiones del sur y sureste, el aumento del DENV-3 fue más rápido y temprano, en contraste con otras regiones donde el DENV-2 se mantuvo por más tiempo. Asimismo, en otros estados, ambos serotipos coexistieron por un tiempo hasta que el DENV-3 se volvió el predominante. Esto muestra que el reemplazo de serotipos depende de las dinámicas locales, de las introducciones específicas del virus y del nivel de inmunidad de la población.

Asimismo, el aumento del DENV-3 en México coincidió con cambios clínicos a nivel poblacional. Cuando este serotipo comenzó a ser predominante, se registró un aumento tanto en las hospitalizaciones como en los casos con signos de alarma. A pesar de que muchos factores afectan la gravedad clínica, la evidencia epidemiológica sugiere que las alteraciones en la circulación de serotipos tienen el potencial de modificar el perfil de riesgo poblacional.

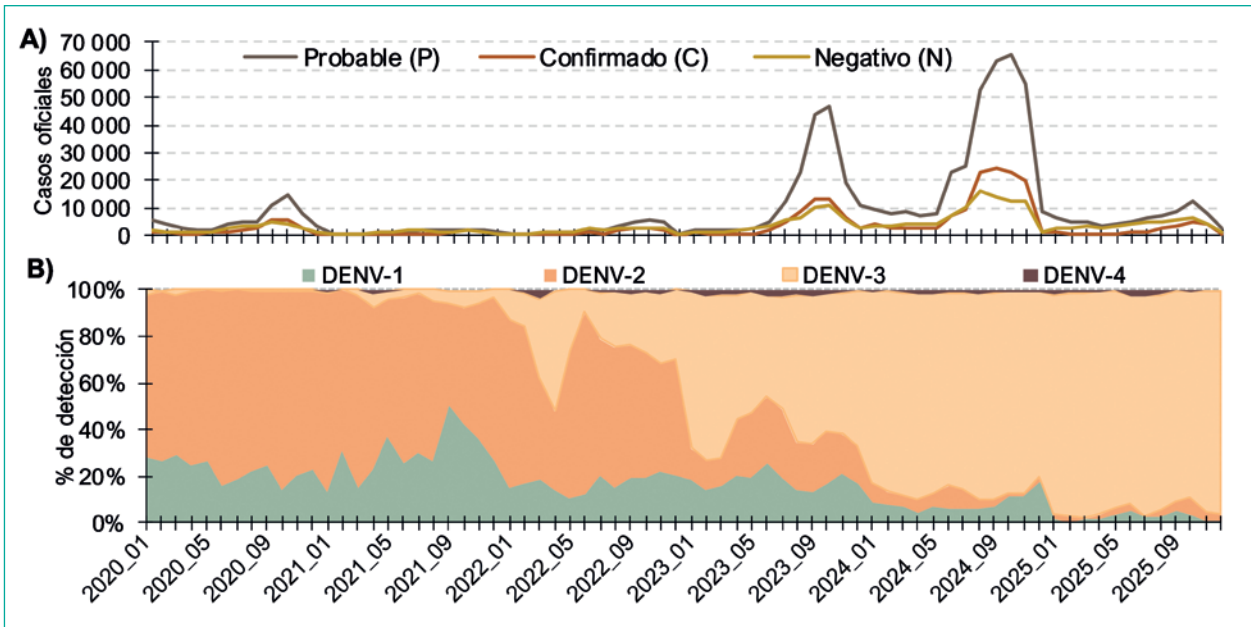


Figura 3. Casos y serotipos circulantes de dengue en México. A) Número de casos probables y confirmados de dengue entre 2020 y 2025; también se muestran las pruebas diagnósticas con resultado negativo. B) Porcentaje de serotipos detectados en el mismo periodo.

### Mirar el genoma para entender la historia

El análisis de serotipos sólo ofrece una parte de la historia. Para entender con mayor precisión la evolución y la dispersión del dengue, no basta con saber el serotipo, sino que hay que comparar el material genético del virus. Por ejemplo, el DENV-3 que se ex-

pandió recientemente en nuestro país no es el mismo que se detectó años atrás en México. ¿Cómo lo sabemos? Porque su genoma muestra diferencias que no se capturan en la clasificación por serotipo.

Los virus como el dengue se replican con gran rapidez y pueden incorporar mutaciones en cada ciclo

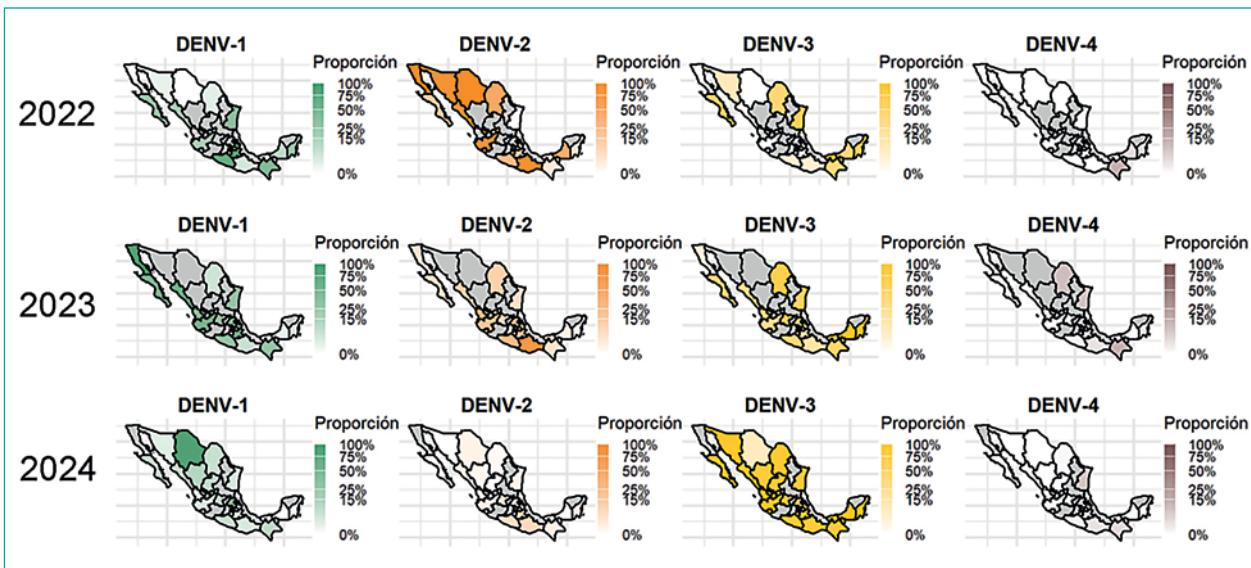


Figura 4. Distribución de casos de dengue por estado y serotipo. Los mapas muestran la frecuencia de cada serotipo por estado en cada año. La intensidad del color indica un mayor porcentaje de casos asociados a un serotipo particular. Los estados en gris corresponden a aquellos sin datos reportados en ese año.

de replicación. Estos cambios funcionan como una huella que permite reconstruir su historia evolutiva. Por esto, dentro de cada serotipo no circula un virus idéntico, sino varios grupos de virus emparentados, conocidos como linajes, que comparten un ancestro común reciente.

Cuando se comparan sus genomas, es posible reconstruir árboles filogenéticos –similares a árboles genealógicos–, donde cada rama representa un conjunto de virus que ha acumulado cambios específicos. Con el tiempo, estas ramas pueden dividirse en subramas conforme el virus continúa replicándose y acumulando modificaciones. Aunque clínicamente todos se denominen, por ejemplo, DENV-3, el análisis filogenético permite distinguir entre virus que han circulado localmente durante años y aquellos que han sido introducidos recientemente desde otras regiones.

Los estudios filogenéticos han mostrado que muchos de los linajes que hoy circulan en América Latina descienden de virus asiáticos introducidos en distintos momentos históricos. Estas introducciones se reflejan en el árbol filogenético como nuevas ramas que, una vez establecidas, se diversifican en el continente. Sin embargo, la diversidad que observamos no se explica sólo por la entrada de nuevos linajes, sino también por la evolución local de los linajes ya establecidos, que con el tiempo se subdividen en sublinajes. En conjunto, la dinámica típica combina introducciones recurrentes con diversificación local y, en ocasiones, con reemplazos graduales.

México forma parte de esta red de intercambio viral en América Latina, donde los linajes detectados comparten historia evolutiva con virus reportados en Centroamérica, Sudamérica y el Caribe. En este contexto se inserta lo ocurrido recientemente con el DENV-3. El análisis filogenético muestra que el virus que se expandió a partir del 2022 no corresponde con el mismo grupo genético detectado años atrás en el país. Aunque pertenece al mismo serotipo, se integra en un linaje distinto, también reportado en otros países del continente. De hecho, durante un periodo transitorio se observó la coexistencia de ambos linajes, lo que indica que el proceso de reemplazo no fue abrupto, sino progresivo. Además, el patrón evolutivo sugiere múltiples eventos de intro-

ducción, en lugar de una única expansión desde un foco local. Esto refuerza la importancia de considerar la conectividad regional como un elemento central en la dinámica del dengue en México.

La vigilancia genómica consiste precisamente en secuenciar y comparar los genomas virales obtenidos en distintos pacientes y estados del país. Al hacerlo, es posible identificar patrones de dispersión, detectar introducciones recientes y comprender cómo un grupo viral logra expandirse hasta desplazar a otros. Así, el reemplazo observado en México no fue simplemente un cambio “de nombre” dentro del DENV-3, sino el resultado de la expansión de un linaje viral distinto, cuya trayectoria pudo reconstruirse a partir del análisis de su genoma.

### ¿Por qué es importante estudiar la evolución del dengue en México?

Estudiar la evolución del dengue no es únicamente una actividad académica, sino que tiene un impacto directo en la salud pública. Permite identificar nuevos linajes del virus antes de que se expandan, reconstruir sus rutas de dispersión dentro del país y entender por qué ciertos periodos presentan incrementos abruptos en el número de casos.

Por ejemplo, el aumento del DENV-3 en México a partir del 2022 coincidió con condiciones ambientales favorables, incluyendo temperaturas medias elevadas en diversos estados, así como con cambios en la estacionalidad, ya que la transmisión se extendió hacia meses tradicionalmente considerados de baja actividad. La combinación de diversos factores, junto con la introducción de un nuevo linaje, ilustra cómo procesos evolutivos y ambientales pueden in-



teractuar para amplificar el impacto de una enfermedad, reflejándose tanto en el aumento de casos en el país como en su gravedad.

El seguimiento de la evolución viral es indispensable para el desarrollo y la evaluación de vacunas y tratamientos, ya que los cambios genéticos del virus pueden influir en su eficiencia. Contar con información actualizada permite anticipar posibles fallos en la protección inmunológica y apoyar el diseño de estrategias de control más efectivas.

México tiene una posición estratégica en América Latina, tanto por su conectividad internacional como por la diversidad ecológica de su territorio. Esto lo convierte en un país clave para la introducción y dispersión de linajes virales. Asimismo, el hecho de que en buena parte del país existan las condiciones ambientales propicias para el desarrollo del mosquito vector contribuye a la persistencia del virus. La vigilancia genómica permite observar estos cambios invisibles. El diagnóstico clínico verifica la existencia del dengue, mientras que el análisis genómico permite conocer su origen, su evolución y sus patrones de propagación.

Comprender la evolución del dengue, en medio de un entorno de urbanización acelerada, movilidad humana elevada y cambio climático, no sólo ayuda a explicar el presente, también permite prever escenarios futuros. El dengue no es el mismo virus cada año y entender sus cambios, tanto epidemiológicos como ecológicos y evolutivos, es esencial para mejorar la respuesta frente a los brotes que aún están por venir.

### Blanca Taboada

Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Instituto de Biotecnología, UNAM, Cuernavaca, Morelos.

[blanca.taboada@ibt.unam.mx](mailto:blanca.taboada@ibt.unam.mx)

### Selene Zárate

Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

[selene.zarate@uacm.edu.mx](mailto:selene.zarate@uacm.edu.mx)

### Agradecimiento

Proyecto financiado gracias a su aprobación en la Convocatoria Ciencia Básica y de Frontera 2025 de la SECITI (SECITI CBF-2025-I-1026).

### Referencias específicas

- Baak-Baak, C. M., N. Cigarroa-Toledo, J. F. Pinto-Castillo, R. C. Cetina-Trejo, O. Torres-Chable *et al.* (2022), "Cluster analysis of dengue morbidity and mortality in Mexico from 2007 to 2020: Implications for the probable case definition", *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(5):1515-1521. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0409>.
- Bamford, C. G. G., M. W. de Souza, R. Parry y R. J. Gifford (2022), "Comparative analysis of genome-encoded viral sequences reveals the evolutionary history of flavivirids (family *Flaviviridae*)", *Virus Evolution*, 8(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ve/veac085>.
- Bhatia, S., D. Bansal, S. Patil, S. Pandia, Q. M. Ilyas y S. Imran (2022), "A retrospective study of climate change affecting dengue: Evidences, challenges and future directions", *Frontiers in Public Health*, 10:884645. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.884645>.
- Cook, S. y E. A. Holmes (2006), "Multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: *Flaviviridae*) and the evolution of vector transmission", *Archives of Virology*, 151:309-325. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00705-005-0626-6>.
- Dolan, P. T., S. Taguwa, M. Aguilar, A. Acevedo, T. Hagi *et al.* (2021), "Principles of dengue virus evolvability derived from genotype-fitness maps in human and mosquito cells", *eLife*, 10:e61921. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/elife.61921>.
- Raafat, N., S. Loganathan, M. Mukaka, S. D. Blacksell y R. J. Maude (2021), "Diagnostic accuracy of the WHO clinical definitions for dengue and implications for surveillance: A systematic review and meta-analysis", *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(4):e0009359. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009359>.
- Wei, K. y Y. Li (2017), "Global evolutionary history and spatio-temporal dynamics of dengue virus type 2", *Scientific Reports*, 7:45505. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep45505>.