



Artículos de Revisión

El dengue: Son necesarios estudios multicéntricos aleatorizados, con las medicinas que en segunda indicación podrían ser efectivas

Dengue: Randomized multicenter studies are needed with medicines that could be effective as a second indication

Roberto Alfonso Accinelli¹

Resumen

El dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores más frecuente, de baja letalidad, un fallecido por cada 1000 enfermos. Su tratamiento es con hidratación, reposo y sintomáticos. La doxiciclina, que interfiere con el ingreso a la célula humana, al impedir cambie la configuración de la *proteína E*, y detiene su replicación, al actuar en la proteasa NS2BNS3pro del virus, podría ser una alternativa, y cuando la enfermedad ha llegado hasta la tormenta de citoquinas, manifestada por plaquetopenia severa, hemoconcentración y compromiso sistémico, el empleo de pulsos de esteroides o de inmunoglobulinas podría estar indicado. Son necesarios estudios multicéntricos controlados contra placebo que demuestren el efecto de estas medicinas en segunda indicación para que la OMS y el CDC puedan recomendar o no su uso, por lo que por ahora no podemos emplearlos.

Palabras clave: Dengue, proteína E, doxiciclina, pulsos de esteroides.

Abstract

Dengue is the most common vector-borne viral disease, with low fatality rate, one death per 1000 patients. Its treatment consists of hydration, rest and symptomatic treatment. Doxycycline interferes with the entry into human cells, by inhibiting the changing E protein configuration, and stopping its replication by acting on the NS2BNS3pro protease of the virus. Therefore, it could be an alternative, and when the disease has reached the stage of cytokine storm, manifested by severe thrombocytopenia, hemoconcentration and systemic involvement, the use of steroid or immunoglobulin pulses could be indicated. Multicenter placebo-controlled studies are needed to demonstrate the effect of these drugs in secondary indication so that the WHO and CDC can recommend or not their use, so for now we cannot use them.

Keywords: Dengue, protein E, doxycycline, steroid pulses.

El virus del dengue (DENV) es ARN monocatenario de la familia Flaviviridae transmitido por la picadura de las hembras de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Es la principal enfermedad tropical desatendida viral transmitida por vectores⁽¹⁾. Existen cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 40% de la población mundial, unos 2500 millones de personas⁽²⁾, está en riesgo de esta infección infectándose cada año más de 100 millones de personas. Los casos notificados a la OMS aumentaron de 505.430 casos en el año 2000 a 5,2 millones el 2019⁽³⁾.

En el Perú hasta la semana epidemiológica número 47 de 2023 se habían reportado un total de 272 755 casos de dengue, habiendo sido 58 198 durante el mismo período de

2022 y 63 168 durante todo ese año. Estas diferencias se deben a que en el 2023 se presentó el Niño costero y semejante a lo que sucedió en los años 20's del siglo pasado se espera que el 2024 tengamos el Niño global cuya magnitud dependerá de la intensidad del anticiclón del sur. De ellos han fallecido 448 pacientes, siendo la letalidad 11 veces mayor entre los de 60 o más años que entre los niños menores de 12 años. Las regiones con más casos han sido Piura (80 795 casos), Lambayeque (38 918), Lima (30 671) y La Libertad (28 996), a diferencia del año 2022 en que Piura (12 143) fue también la que más enfermos de dengue tuvo, pero seguida de Loreto (8922), Ica (5083) y Ucayali (4836), habiéndose presentado en La Libertad solo 162, y hasta la semana 47 solo 159, siendo por tanto la cantidad de casos 182 veces más elevada para este año⁽⁴⁾.

¹Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Cayetano Heredia. ID ORCID: 0000-0002-9773-8778.

El estado de viremia puede detectarse tan pronto como 24 a 48 horas antes del inicio de los síntomas clínicos y puede durar hasta 10 a 12 días. El espectro de la enfermedad clínica puede ir desde una infección asintomática, hasta el dengue hemorrágico (DHF) que se caracteriza por petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, hemorragias del tracto gastrointestinal, fatiga, inquietud, daño hepático, aumento de la permeabilidad vascular, trombocitopenia, y el síndrome de choque por dengue (DSS) que se caracteriza por un pulso débil y una caída de la presión arterial, que es el resultado del colapso del sistema vascular debido a la hipovolemia causada por una fuga vascular. Estas formas graves, que amenazan la vida, están presentes en una pequeña proporción de pacientes (2%). Las formas sintomáticas en la mayoría de los casos se presentan con fiebre, dolor corporal, cefalea, artralgias, dolor retro-orbitario y erupciones cutáneas. La OMS clasifica al DENV según su gravedad en sin signos de alarma, con signos de alarma y grave. Tiene un período de incubación de 4 a 10 días y presenta tres fases clínicas: febril, crítica y de recuperación⁽⁵⁾.

El dengue hemorrágico es la forma más grave de la enfermedad y ocurre después de una reinfección con un segundo serotipo del virus. La enfermedad hemorrágica es sintomática de la fiebre hemorrágica del dengue y a menudo produce edema. El síndrome de shock del dengue ocurre cuando la fuga y/o el sangrado son suficientes para inducir el shock. El síndrome de shock del dengue suele ser mortal sin un reemplazo de líquidos bien administrado⁽⁶⁾.

Dengue por segunda vez

La infección secundaria con serotipos heterólogos es más grave que la infección primaria. Según esta teoría, la infección primaria del DENV produce anticuerpos específicos contra el serotipo causal, que confiere inmunidad duradera solo contra el. De ocurrir otra infección por cualquiera de los otros serotipos, los anticuerpos presentes no los neutralizan, sino que forman complejos inmunes con el nuevo serotipo, los que tienen mayor afinidad hacia los receptores Fcγ en las superficies de los macrófagos y otras células, que lleva a un incremento del ingreso del virus a estas células, además de permitir su replicación, por lo que la infección secundaria es varias veces más letal⁽⁷⁾.

Diagnóstico

Es por la identificación del ARN genómico viral, de sus antígenos o de los anticuerpos que provoca. Las pruebas de detección de antígenos han sido diseñadas para detectar la proteína NS1 del dengue que se libera de las células infectadas por dengue y aparece temprano en el torrente sanguíneo. Pero la forma más rápida de hacer el diagnóstico de dengue es la clínica, con dos criterios: Fiebre y vivir o haber viajado a una zona endémica de la enfermedad, a lo que se añade la presencia de dos síntomas o signos clásicos de esta enfermedad: Náuseas/vómitos, rash, dolor, test del torniquete positivo,

leucopenia o cualquier signo de alarma⁽⁸⁾. La sensibilidad es menor en el dengue secundario, pero cuando se incluye la determinación de IgM, lo que tiene la SD Dengue Duo, la sensibilidad se incrementa a 75.5%, sin variar la especificidad⁽⁹⁾. Todas las pruebas de IgM mostraron una mayor sensibilidad en infecciones secundarias⁽¹⁰⁾.

Vacunas

CYD-TDV, Dengvaxia, de Sanofi Pasteur, compuesta por los cuatro serotipos del virus del dengue, es la única vacuna viva atenuada aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA del inglés Food and Drug Administration) indicada en personas de 9 a 45 años que previamente hayan padecido una infección por virus dengue para evitar el llamado “efecto dengue”, en el que una segunda infección tiene una mayor gravedad clínica que la primera⁽¹¹⁾.

Denvax (TAK-003) de Takeda se basa en el virus del dengue 2, al que se añade ADN de los otros tres serotipos y son necesarias dos dosis con un intervalo de tres meses. Produce una reducción del 84% de las hospitalizaciones por dengue y una disminución del 61% los casos de dengue sintomático. Se puede usar desde los 4 años⁽¹²⁾. No tenemos, por tanto, aún vacunas contra el DENV que se puedan usar universalmente.

Tratamiento del dengue

En el momento actual el tratamiento consiste en hidratación, reposo y el uso de sintomáticos, no existiendo ninguna medicina recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para impedir la replicación viral.

La utilización en segunda indicación de medicamentos autorizados por la FDA, sería la mejor alternativa, pues se conoce que son altamente seguros, y, como el tiempo de patente ya venció, su costo es mínimo. Diferentes agentes terapéuticos han sido seleccionados como fármacos candidatos habiéndose estudiado in vitro, en modelos animales y en ensayos clínicos, para determinar su potencial como tratamiento contra el DENV, mejorar los síntomas, reducir su gravedad y letalidad.

Aunque la cloroquina tiene un efecto in vitro⁽¹³⁾, y en pacientes con dengue les redujo el dolor y se sintieron mejor, no les alteró la duración de la enfermedad ni la intensidad y los días de fiebre⁽¹⁴⁾. En otros estudios no se halló ningún efecto⁽¹⁵⁾. En monos que la recibieron antes de la infección se halló ausencia de anticuerpos IgG específicos, demostrando eficacia de este fármaco en el tratamiento profiláctico⁽¹⁶⁾.

La ivermectina, inhibidor específico de la importación nuclear mediada por importina alfa/beta, es capaz de inhibir la replicación del de los 4 serotipos de DENV in vitro. Pero no hay estudios que demuestren su utilidad clínica, aunque disminuye el aclaramiento de la antigenemia Ns1⁽¹⁷⁾, y la proporción de pacientes con NS1 al alta⁽¹⁸⁾.

Ingreso del virus del dengue a la célula humana

El ingreso de los flavivirus a la célula humana se inicia cuando se pone en relación la proteína E, presente en la envoltura del virus, con la membrana de la célula humana. Si el pH es de aproximadamente 6,3 la proteína E varía su forma de dimérica a trimérica⁽¹⁹⁾. Este reordenamiento acerca la membrana viral y la celular, que es seguido por la fusión de membranas⁽²⁰⁾.

Por análisis estructural por cristalización se ha determinado que existe un bolsillo revestido por residuos en la proteína E del virus del dengue que influyen en el umbral de pH para la fusión. Este bolsillo, que acepta ligando hidrófobos, es en donde ocurren los primeros cambios que llevan al cambio conformacional en la proteína E, que permite se unan el virus y la célula, finalizando en el ingreso del virus⁽²¹⁾.

Cuando en este bolsillo hidrófobo está el detergente noctil-b-D-glucósido (BOG) la proteína E no se puede plegar y por tanto no adquiere su forma trimérica y el virus no entra a la célula humana⁽²²⁾. Este bolsillo es un punto bisagra en esta fusión, por lo que inhibidores en este sitio podrían alterar o incluso bloquear los cambios conformacionales necesarios para la entrada del virus del dengue. Este concepto hizo posible la utilización del tamizaje virtual (VS del inglés virtual screening) basados en estructuras para identificar inhibidores de la infección por el virus del dengue⁽²³⁾. Los avances recientes en biología han traído consigo muchas estructuras proteicas para VS como objetivos farmacológicos⁽²⁴⁾.

Identificación de inhibidores del virus del dengue

Se utilizó el método evolutivo genérico para el acoplamiento molecular (GEMDOCK del inglés generic evolutionary method for molecular docking) para realizar tamizaje virtual (VS del inglés virtual screening) en la proteína E del virus del dengue (DV del inglés dengue virus) utilizando la base de datos Química Medicinal Integral (CMC del inglés Comprehensive Medicinal Chemistry) que contenía 5331 moléculas de entre 200 y 800 Dalton, que se les clasificó y se tomó al 3% mejor clasificado. De estos 173 elementos se eligió, según las similitudes estructurales, las posiciones acopladas, las interacciones proteína-ligando y las limitaciones de la disponibilidad comercial, a diez para su uso en el ensayo de formación de placas in vivo por sus posibles efectos inhibidores sobre la propagación del DV en células en cultivo. Como originalmente se añadió una cantidad fija de unidades de formación de placa (PFU del inglés plaque forming units) al cultivo, la reducción en la cantidad de placas sería la porción de la infección del virión inhibida por el compuesto en uso. Con la doxiciclina a 10 μM se redujo al 87% las PFU, pero cuando fue 100 μM disminuyó al 14%, cayendo al 1% con 500 μM , lo que arrojó un valor de CI50 de 55,6 μM . Pero cuando se le administraba al medio de cultivo dos horas después del virus del dengue las PFU solo disminuían a 75%, mostrando que el compuesto pierde potencia si se añade después de haber transcurrido un

tiempo suficiente para que se produjera la infección, demostrando que el efecto inhibidor ocurre antes que los virus entren en las células⁽²⁵⁾.

Se ha definido el sitio de unión a tetraciclina de la proteína TetR y se ha determinado la estructura mediante cristalografía⁽²⁶⁾. Se ha hallado que los volúmenes de los sitios de unión en varios cristales TetR varían de 359 \AA^3 a 495 \AA^3 mientras que el sitio de unión BOG en la proteína E del dengue es 481 \AA^3 , lo que permitiría que aquí también encaje la doxiciclina. Por otro lado, se forman enlaces de hidrógeno entre los derivados de tetraciclina y la proteína E del dengue, similares a los que existen con TetR. Los compuestos eficaces contra el dengue, como la doxiciclina, tienen sus núcleos tetracíclicos colocados dentro de la bolsa, mientras que sus cadenas laterales forman enlaces de hidrógeno con los residuos ubicados en los lados opuestos de la pared alrededor de la bolsa, creando un impedimento estérico para el cambio conformacional de la proteína E⁽²⁷⁾.

Doxiciclina

La replicación del virus dengue requiere la proteasa viral NS3 (Ns3pro), que necesita para su activación de una región de 47 residuos de NS2B⁽²⁶⁾. La doxiciclina inhibió la serina proteasa del virus del dengue (DENV2 NS2B-NS3pro) con un valor IC50 de $52,3 \pm 6,2$ IM a 37°C (temperatura humana normal) y $26,7 \pm 5,3$ IM a 40°C (fiebre alta). Con 50 μM de doxiciclina durante 72 horas hubo una reducción significativa ($p < 0,001$) en el número de copias virales para todos los serotipos del virus del dengue en comparación con el control, que fue mayor en los serotipos DENV2 y DENV4 ($p < 0,01$) en comparación con DENV1 y DENV3⁽²⁹⁾.

El día en que se inició un estudio con tetraciclina en 35 pacientes con dengue, doxiciclina en 45, y ningún tratamiento en 34, sus niveles de citoquinas y receptores/antagonistas de citoquinas eran muy elevados. IL-6, IL-1 β y TNF permanecieron o se incrementaron más en los no tratados, pero disminuyeron tanto en los con tetraciclina o doxiciclina. Para los días 3 y 7 con doxiciclina, los niveles de IL-1RA y TNF-R1 habían aumentado significativamente ($P < 0,01$) en comparación con los niveles del día 0 de los tres grupos de estudio. La doxiciclina fue más efectiva para modular los niveles de citoquinas y receptores/antagonistas de citoquinas que la tetraciclina. Los autores del artículo indican que la doxiciclina puede proporcionar un beneficio clínico en el tratamiento del dengue al modular la cascada de citoquinas⁽³⁰⁾.

De 120 pacientes con dengue trombocitopénico, 55 pacientes con leucocitos normales fueron los controles y 65 pacientes con leucopenia se consideraron casos, tratados con doxiciclina los con 50001 a 150000 plaquetas y los con menos de 50001 plaquetas con doxiciclina con carga papaya. Hubo una mejora significativa tanto del recuento medio de plaquetas como el de los leucocitos en el cuarto y séptimo día en orden creciente de controles < grupo de doxiciclina < grupo de

doxiciclina con carga papaya. La duración media de la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de control (9,1 días), seguida del grupo de doxiciclina (8,2 días) y del grupo de doxiciclina con carga papaya (7,3 días)⁽³¹⁾.

Ciento dieciséis pacientes con dengue hemorrágico, con fiebre, trombocitopenia ($<100 \times 10^9$ por litro) y evidencia de fuga de plasma (hematocrito $>20\%$, derrame pleural o albúmina sérica baja), al azar recibieron tratamiento estándar más doxiciclina oral y 115 solo lo recomendado por OMS, presentando los primeros una mortalidad un 46% menor que la observada en el grupo no tratado (11,2% [13/116] vs 20,9% [24/115], $p=0,05$), y además una disminución ($p<0,01$) de TNF e IL-6 versus los controles durante el seguimiento (días 3, 5 y 7). Los pacientes que murieron en ambos grupos poseían niveles ($p<0,01$) más altos de TNF e IL-6 en comparación con los que sobrevivieron en todos los momentos. Los hallazgos anteriores sugieren que la doxiciclina puede proporcionar un beneficio clínico a los pacientes con dengue con alto riesgo de complicaciones. Este efecto podría estar mediado por la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias⁽³²⁾.

Las tetraciclinas fueron colocadas en el grupo D de la clasificación de 1979 de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA del inglés Food and Drug Administration)⁽³³⁾, no recomendándose usar durante el embarazo y durante los primeros siete años de vida^(34,35). Por ello se desarrollaron nuevas tetraciclinas como la doxiciclina, cuyo uso prenatal no se asoció con manchas dentales, retrasos en el crecimiento o toxicidad hepática materna, lo que sugiere que es probable que estos riesgos sean bajos. Hubo una baja prevalencia de paladar hendido (11/10.000 nacidos vivos), con un posible factor de confusión por la enfermedad febril materna, por lo que es probable que este riesgo también sea bajo⁽³⁶⁾. En el 2015, la FDA cambió a una Norma de Etiquetado sobre Embarazo y Lactancia (PLLR del inglés Pregnancy and Lactation Labeling Rule), en que el uso de medicamentos durante el embarazo debe individualizarse y realizarse después de consultar con un médico⁽³⁷⁾. Las restricciones a la doxiciclina podrían levantarse para el tratamiento dirigido o empírico durante la primera mitad del embarazo y para niños menores de 8 años, si la dosis diaria no excede los 200 mg/día durante una duración máxima de 14 días⁽³⁸⁾.

Inflamación

En infecciones las citoquinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 β y TNF, causan la mayoría de los síntomas, como fiebre, malestar y coagulopatías. El grado de desequilibrio entre citoquinas y sus homólogos anti-inflamatorios puede ser el principal indicador pronóstico del resultado de la enfermedad⁽⁴⁰⁾.

En el caso del dengue, los pacientes con dengue hemorrágico tenían niveles 25 veces más altos de IL-10 que aquellos con solo dengue febril, y al inicio de la enfermedad estos niveles elevados son indicadores de una respuesta antiviral alterada que potencialmente contribuye a la gravedad de la enfermedad⁽⁴¹⁾.

Esteroides

En un ensayo controlado doble ciego en 98 niños con síndrome de shock por dengue ocurrieron nueve muertes entre los 48 (tasa de letalidad del 18,75%) que recibieron una dosis única de 25 mg/kg hidrocortisona intravenosa, seguida de 15 mg/kg el día 2, y 10 mg/kg el día 3; y hubo 22 muertes en los 50 casos (tasa de letalidad del 44%) en el grupo sin esteroides, siendo la diferencia estadísticamente significativa⁽⁴¹⁾.

De once de los niños con síndrome de choque por dengue (DSS) severo que recibieron 10 a 30 mgr/Kgr/dosis de metilprednisolona (MP) sobrevivieron 9, mientras que los 11 que recibieron solo reemplazo con salino y plasma fallecieron todos. En los que recibieron MP hubo aumento de la presión del pulso de 20.14 mmHg a 40.50 mmHg ($p<0.005$), disminución de la frecuencia cardíaca de 139 a 102 latidos por minuto ($p<0.001$), un incremento de la presión venosa central de 6.9 a 14.4 cmH₂O ($p<0.001$), decremento de 52 a 30 respiraciones por minuto ($p<0.05$), disminución de la circunferencia abdominal a nivel umbilical de 53.5 a 50.5 cms ($p<0.005$) y desaparición de los síntomas cerebrales (inquietud, somnolencia, coma). El reemplazo de líquidos también fue menor pues los niños en MP recibieron 37.56 ml/Kgr mientras que los que solo estaban en soporte 144-28 ml/Kgr ($p<0.001$). Los dos niños que recibiendo MP fallecieron tenían un DSS bien establecido con pulmón de choque con hemorragia pulmonar y derrame pleural masivo⁽⁴²⁾.

Los resultados encontrados en estudios en humanos con dengue con doxiciclina demuestran que esta tetraciclina lleva a una reducción de la replicación viral en las células infectadas, ya que la doxiciclina impide el ingreso del virus en la célula humana al bloquear que le proteína E del virus adquiera su estructura trimérica y al interferir además con la proteasa del virus del dengue⁽⁴³⁾. Pero es necesario realizar trabajos controlados doble ciego multicéntricos en que se pueda evaluar si tiene un efecto real en los pacientes con dengue y esperar, si los resultados son buenos, a que las autoridades de la OMS y del CDC decidan si este es un tratamiento que impacta en la evolución de estos pacientes. Igual debemos decir sobre el empleo de pulsos de esteroides en síndrome de shock por dengue, pues los estudios se han hecho en población pediátrica, y se necesita se efectúen en estudios aleatorizados multicéntricos con enfermos de todas las edades, para poder los expertos mundiales decidir si tienen algún efecto en estos pacientes.

En conclusión, el dengue es la enfermedad viral transmitida por vectores más frecuente, con una baja letalidad que aumenta varias veces cuando el paciente presenta un segundo cuadro por un serotipo diferente al inicial. La OMS y el CDC no reconocen ningún tratamiento farmacológico, pero en la búsqueda de algún medicamento en segunda indicación que pueda ser efectivo se ha encontrado que la doxiciclina, usado millones de veces y durante varios meses por distintas indicaciones, como el acné, con un margen grande de seguridad, podría ser una alternativa cuyo efecto real debe ser profundizado en estudios doble ciego. Para los pacientes en quienes la enfermedad ha llegado hasta la tormenta de

citoquinas, manifestada por plaquetopenia y compromiso sistémico, el empleo de pulsos de esteroides podría tener indicación, pero se necesitan estudios de suficiente tamaño

multicéntricos aleatorizados que por ahora no existen. Es por ello que la OMS y el CDC no recomiendan ninguno se estos tratamientos

Referencias bibliográficas

- Suchanti S, Stephen BJ, Chaurasia TP, Raghuwanshi AP, Singh G, Singh A, Mishra R. In-Silico CLEC5A mRNA expression analysis to predict Dengue susceptibility in cancer patients. *Biochem Biophys Rep.* 2023 Jun 26; 35:101501. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101501. PMID: 37415850; PMCID: PMC10320400.
- Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, Pigott DM, Shearer FM, Johnson K, Earl L, Marczak LB, Shirude S, Davis Weaver N, Gilbert M, Velayudhan R, Jones P, Jaenisch T, Scott TW, Reiner RC Jr, Hay SI. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol.* 2019 Sep;4(9):1508-1515. doi: 10.1038/s41564-019-0476-8. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31182801; PMCID: PMC6784886.
- World Health Organization. Dengue and Dengue Severe <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (2023, accessed 15 December 2023).
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud del Perú. Sala situacional del dengue. <https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/#grafico01>
- Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275124871>.
- Geiss BJ, Stahla H, Hannah AM, Gari AM, Keenan SM. Focus on flaviviruses: current and future drug targets. *Future Med Chem.* 2009 May;1(2):327-44. doi: 10.4155/fmc.09.27. PMID: 20165556; PMCID: PMC2822355.
- Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLoS One.* 2016 May 23;11(5):e0154760. doi: 10.1371/journal.pone.0154760. PMID: 27213782; PMCID: PMC4877104.
- World Health Organization (WHO) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1
- Tricou V, Vu HT, Quynh NV, Nguyen CV, Tran HT, Farrar J, Wills B, Simmons CP. Comparison of two dengue NS1 rapid tests for sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *BMC Infect Dis.* 2010 May 28;10:142. doi: 10.1186/1471-2334-10-142. PMID: 20509940; PMCID: PMC2895602.
- Kulkarni R, Modak M, Gosavi M, Wani D, Mishra AC, Arankalle VA. Comparative assessment of commercial enzyme-linked immunosorbent assay & rapid diagnostic tests used for dengue diagnosis in India. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):71-78. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_613_18. PMID: 32134017; PMCID: PMC7055168.
- <https://www.vacunas.org/tag/vacuna-frente-al-dengue/>
- <https://www.ambito.com/informacion-general/llego-la-vacuna-contrala-dengue-cuanto-cuesta-y-partir-cuando-se-aplicara-n5868590>
- Farias KJ, Machado PR, de Almeida Junior RF, de Aquino AA, da Fonseca BA. Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. *Microbiol Immunol.* 2014 Jun;58(6):318-26. doi: 10.1111/1348-0421.12154. PMID: 24773578; PMCID: PMC7168487.
- Borges MC, Castro LA, Fonseca BA. Chloroquine use improves dengue-related symptoms. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013 Aug;108(5):596-9. doi: 10.1590/s0074-02762013000500010. PMID: 23903975; PMCID: PMC3970591.
- Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, Tran HT, Simmons CP. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Aug 10;4(8):e785. doi: 10.1371/journal.pntd.0000785. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jun;6(6). doi:10.1371/annotation/8683caec-b309-46d7-bc47-dc9cc27108e4. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jun;6(6). doi:10.1371/annotation/c5c14905-8792-4d2e-8179-f8c70064e773. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Jun;6(6). doi:10.1371/annotation/e00ee8fb-4ab9-46db-be8e-3696bb362db4. PMID: 20706626; PMCID: PMC2919376.
- Farias KJ, Machado PR, Muniz JA, Imbeloni AA, da Fonseca BA. Antiviral activity of chloroquine against dengue virus type 2 replication in Aotus monkeys. *Viral Immunol.* 2015 Apr;28(3):161-9. doi: 10.1089/vim.2014.0090. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25664975; PMCID: PMC4390208.
- Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, Angkasekwina N, Niwattayakul K, Yamasmith E, Saleh-Arong FA, Songjaeng A, Prommool T, Tangthawornchaikul N, Puttikhunt C, Hunnangkul S, Komoltri C, Thammapalo S, Malasit P. Ivermectin Accelerates Circulating Nonstructural Protein 1 (NS1) Clearance in Adult Dengue Patients: A Combined Phase 2/3 Randomized Double-blinded Placebo Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 May 18;72(10):e586-e593. doi: 10.1093/cid/ciaa1332. PMID: 33462580.
- Eakkawit Yamasmith1 Fadhil A-hamad Saleh-arong1 Panisadee Avirutnan2 Nasikarn Angkasekwina1 Dumrong Mairiang2 Ekkarat Wongsawat 1 Sawalee Tanrumluk1 Usanee Fongsril Yupin Suputtamongko. Efficacy and Safety of Ivermectin against Dengue Infection: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. The 34th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand 'Internal Medicine and One Health' 26th - 28th April 2018, PEACH Royal Cliff Beach Resort, Pattaya, Chonburi, Thailand.
- Allison SL, Schalich J, Stiasny K, Mandl CW, Kunz C, Heinz FX. Oligomeric rearrangement of tick-borne encephalitis virus envelope proteins induced by an acidic pH. *J Virol.* 1995 Feb;69(2):695-700. doi: 10.1128/JVI.69.2.695-700.1995. PMID: 7529335; PMCID: PMC188630.
- Weissenhorn W, Dessen A, Calder LJ, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. Structural basis for membrane fusion by enveloped viruses. *Mol Membr Biol.* 1999 Jan-Mar;16(1):3-9. doi: 10.1080/096876899294706. PMID: 10332732.
- Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC. A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A. 2003 Jun 10;100(12):6986-91. doi: 10.1073/pnas.0832193100. Epub 2003 May 20. PMID: 12759475; PMCID: PMC165817.
22. **Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC.** Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. *Nature*. 2004 Jan 22;427(6972):313-9. doi: 10.1038/nature02165. PMID: 14737159.
23. **Yang JM, Chen YF, Tu YY, Yen KR, Yang YL.** Combinatorial computational approaches to identify tetracycline derivatives as flavivirus inhibitors. *PLoS One*. 2007 May 9;2(5):e428. doi: 10.1371/journal.pone.0000428. PMID: 17502914; PMCID: PMC1855430.
24. **Ghosh S, Nie A, An J, Huang Z.** Structure-based virtual screening of chemical libraries for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. 2006 Jun;10(3):194-202. doi: 10.1016/j.cbpa.10.1016/j.cbpa.2006.04.002. Epub 2006 May 3. PMID: 16675286.
25. **Yang JM, Chen YF, Tu YY, Yen KR, Yang YL.** Combinatorial computational approaches to identify tetracycline derivatives as flavivirus inhibitors. *PLoS One*. 2007 May 9;2(5):e428. doi: 10.1371/journal.pone.0000428. PMID: 17502914; PMCID: PMC1855430.
26. **Orth P, Schnappinger D, Hillen W, Saenger W, Hinrichs W.** Structural basis of gene regulation by the tetracycline inducible Tet repressor-operator system. *Nat Struct Biol*. 2000 Mar;7(3):215-9. doi: 10.1038/73324. PMID: 10700280.
27. **Yang JM, Chen YF, Tu YY, Yen KR, Yang YL.** Combinatorial computational approaches to identify tetracycline derivatives as flavivirus inhibitors. *PLoS One*. 2007 May 9;2(5):e428. doi: 10.1371/journal.pone.0000428. PMID: 17502914; PMCID: PMC1855430.
28. **Erbel P, Schiering N, D'Arcy A, Renuat M, Kroemer M, Lim SP, Yin Z, Keller TH, Vasudevan SG, Hommel U.** Structural basis for the activation of flaviviral NS3 proteases from dengue and West Nile virus. *Nat Struct Mol Biol*. 2006 Apr;13(4):372-3. doi: 10.1038/nsmb1073. Epub 2006 Mar 12. PMID: 16532006.
29. **Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, Rahman NA, Yusof R.** Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. *Arch Virol*. 2014 Apr;159(4):711-8. doi: 10.1007/s00705-013-1880-7. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24142271.
30. **Castro JE, Vado-Solis I, Perez-Osorio C, Fredeking TM.** Modulation of cytokine and cytokine receptor/antagonist by treatment with doxycycline and tetracycline in patients with dengue fever. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:370872. doi: 10.1155/2011/370872. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21461372; PMCID: PMC3065216.
31. **Pambhar V, Mathur N, Mehta A, Mathur M, Kumawat DC, Mangalia R, Verma A, Patyal A.** Effect of doxycycline and doxycycline with carica papaya on thrombocytopenia and leucopenia in acute dengue fever patients. *J Family Med Prim Care*. 2022 Jun;11(6):3270-3275. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_53_22. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119216; PMCID: PMC9480729.
32. **Fredeking TM, Zavala-Castro JE, González-Martínez P, Moguel-Rodríguez W, Sanchez EC, Foster MJ, Diaz-Quijano FA.** Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed Lower Mortality Associated to a Reduction in IL-6 and TNF Levels. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2015;10(1): 51-8. doi: 10.2174/1574891x10666150410153839. PMID: 25858261.
33. **FDA Pregnancy Categories.** <https://www.drugs.com/pregnancy/> - <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
34. **Smilack JD.** The tetracyclines. *Mayo Clin Proc*. 1999ul;74(7): 727-9. doi: 10.4065/74.7.727. PMID: 10405705.
35. **FDA Pregnancy Categories.** <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
36. **Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, Zotti ME, Hutchings Y, Bower WA, Treadwell TA, Jamieson DJ.** Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013 Oct;122(4):885-900. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a5fdfd. PMID: 24084549; PMCID: PMC4710136.
37. **Jin J.** Safety of Medications Used During Pregnancy. *JAMA*. 2022 Aug 2;328(5):486. doi: 10.1001/jama.2022.8974. PMID: 35916845.
38. **Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH.** Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):367-82. doi: 10.1517/14740338.2016.1133584. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26680308; PMCID: PMC4898140.
39. **van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M.** Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998 Mar 28;351(9107):950-3. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60606-X. PMID: 9734942.
40. **Dayarathna S, Jeewandara C, Gomes L, Somathilaka G, Jayathilaka D, Vimalachandran V, Wijewickrama A, Narangoda E, Idampitiya D, Ogg GS, Malavige GN.** Similarities and differences between the 'cytokine storms' in acute dengue and COVID-19. *Sci Rep*. 2020 Nov 16;10(1):19839. doi: 10.1038/s41598-020-76836-2. PMID: 33199778; PMCID: PMC7670444.
41. **Min M, U T, Aye M, Shwe TN, Swe T.** Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1975 Dec;6(4):573-9. PMID: 131976.
42. **Futrakul P, Vasanauthana S, Poshyachinda M, Mitrakul C, Cherdboonchart V, Kanthirat V.** Pulse therapy in severe form of dengue shock syndrome. *J Med Assoc Thai*. 1981 Oct;64(10):485-91. PMID: 7310249.
43. **Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, Rahman NA, Yusof R.** Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. *Arch Virol*. 2014 Apr;159(4):711-8. doi: 10.1007/s00705-013-1880-7. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24142271.

Contribución de autoría: El autor participó en la concepción y diseño del trabajo; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de su versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Accinelli RA. El dengue: Son necesarios estudios multicéntricos aleatorizados con las medicinas que en segunda indicación podrían ser efectivas. *Diagnóstico (Lima)*. 2024;63(3).

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v63i3.533>

Autor Corresponsal: Roberto Alfonso Accinelli.

Correo electrónico: roberto.accinelli@upch.pe

Dirección: Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería. Lima, Perú 15102 **Teléfono:** 998-119480