

EDITORIAL

DROGAS DE REPOSICIONAMIENTO EN ENFERMEDADES REEMERGENTES: IVERMECTINA EN ARBOVIROSIS

AUTORES

Hirsch, Roberto R.* y Carvalho, Héctor E.**

*Jefe Dto. Infecciosas, Htal. Muñiz; Prof. Tit. Infectología, U.B.A.; ORCID 0000-0002-3845-603

**Prof. Adj. Medicina Interna, U.B.A.; Ex Director Htal. Ezeiza; ORCID 0000-0002-8269-4549

Buenos Aires, Argentina

<https://doi.org/10.55634/1.6.1>

RESUMEN

La enfermedad conocida actualmente como Dengue ha sido descrita hace más de 2000 años. Es una arbovirosis, siendo los mosquitos de la familia Aedes sus vectores. La incidencia del dengue va en aumento en casi todo el mundo. No se han descrito tratamientos eficaces. Las vacunas son aún experimentales y de alto riesgo. No se han desarrollado hasta la fecha una forma de profilaxis satisfactoria ni un tratamiento efectivo. En el presente trabajo, actualizamos los conocimientos sobre esta virosis, al tiempo que exponemos una alternativa eficaz, sencilla, segura y accesible para su erradicación.

ABSTRACT

Dengue is the common name of a disease that was first described over 2,000 years ago. It is an arthropode-borne disease, where mosquitos of the Aedes family are involved as vectors.

The incidence is growing almost everywhere. There are no effective treatments. Vaccines are still experimental and risky. There is not a proper prophylaxis method. In this publication, we update the knowledge of this disease, and also present an effective, simple, safe and affordable alternative tending to dengue eradication.

PALABRAS CLAVE: dengue ivermectina enfermedades re-emergentes

CONCEPTOS SOBRE ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Una enfermedad infecciosa emergente es la provocada por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial.

Las enfermedades reemergentes se definen por la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, en razón de los pocos casos registrados, ya había dejado de considerarse un problema de salud pública, pero que –ahora- provocan un retorno alarmante.

En el caso específico del Dengue, en nuestro medio –Argentina- se trata de una enfermedad reemergente, y que ya está entrando en la categoría de endemia.

ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE DENGUE

Una enfermedad que puede encuadrar en lo que hoy conocemos como dengue fue descrita en China en el Siglo III durante la dinastía Chin (aproximadamente 265-420 DC). En los siglos VI y X, correspondientes a la dinastía Tang (610 DC) y durante la dinastía Sung (992 DC), se hicieron reportes de casos similares.

En China, se la llamaba a la enfermedad “agua venenosa” debido a la asociación de fuentes fluviales e insectos.

La descripción clínica incluía fiebre, exantema, artralgias, mialgias y hemorragias.

Luego de casi siete siglos, aparecieron casos similares en la Guayanas Francesa (1635) y Panamá (1699).

Un siglo después surgieron varios casos en el Cairo, Fila-

delfia, Sevilla (“calenturas benignas de Sevilla”), etc. Se sugirió la posibilidad de una pandemia, en 1788. Esta coincidió con el auge de la navegación comercial.

Una segunda pandemia se dio desde África hasta la India y de Oceanía a las Américas, desde 1823 hasta 1916.

En 1916 se produjo el primer brote conocido de dengue en Argentina, el cual fue introducido mediante un caso importado de Paraguay.

Las campañas de control realizadas por la Organización Panamericana de la Salud en América, hacia mediados del siglo XX, dieron lugar a un retroceso del área colonizada por *A. aegypti*.

En la década de 1970, sólo se detectaban casos en el sector insular de América Central y en el extremo norte de Sudamérica.

Sin embargo, una década más tarde se produjo una reinvasión del vector hacia el sur y la enfermedad alcanzó nuevamente el territorio de Argentina.

En 1997 se registraron 20 casos de dengue importados y en 1998 se produjo un nuevo brote en la región del chaco salteño: la ciudad más afectada fue Tartagal.

Durante ese mismo año se produjeron más de 300 casos autóctonos, lo cual confirmó la presencia del vector *A. aegypti* en el territorio argentino.

En los años siguientes se registraron casos de dengue en forma ininterrumpida; el brote de dengue más importante se produjo en el del año 2004, con un 98% de los casos de origen autóctono.

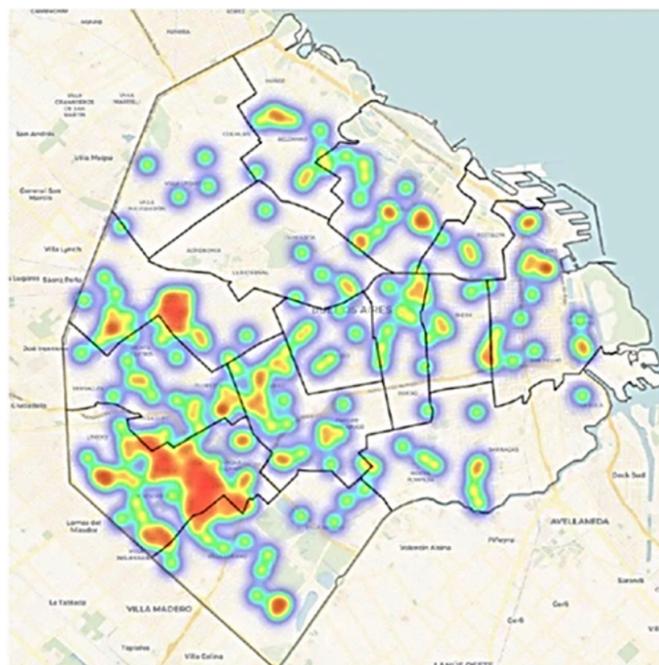
El *Aedes aegypti* fue detectado nuevamente en Argentina a partir del año 1984, y se distribuye actualmente desde el norte del país hasta las provincias de Buenos Aires, La Pampa y Mendoza.

El *Aedes albopictus* se encontró en las provincias de Misiones y de Corrientes.

DISTRIBUCIÓN DE DENGUE EN ARGENTINA, PREVIO A PANDEMIA DE SARS-COV2



AREAS METROPOLITANAS MÁS AFECTADAS POR CASOS AUTÓCTONOS

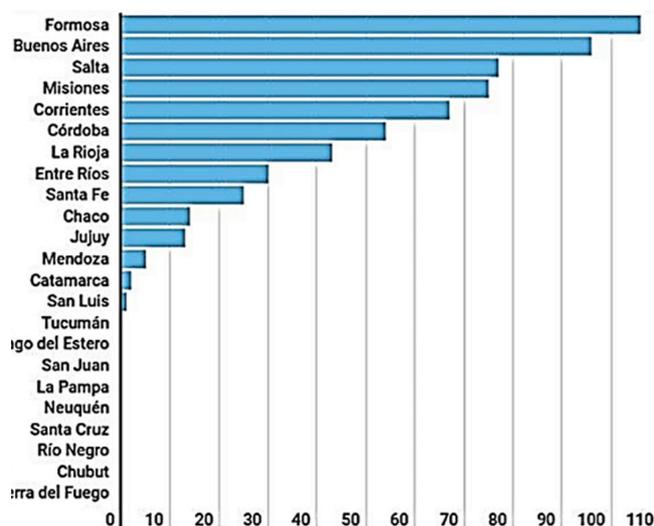


En lo que va de 2023—incluyendo marzo—se confirmaron más de 28 mil casos de dengue y más de 900 de chikungunya en todo el país, con 13 fallecimientos por la primera causa.

Según el reporte, se notificaron 28.235 casos de dengue, de los cuales 25.419 adquirieron la infección en el país; y se detalló además, que durante la semana epidemiológica 12 se registró un aumento de casos del 27,7% respecto de la semana anterior. También se informó que al momento, la circulación de este virus se identificó en 14 jurisdicciones correspondientes a tres regiones:

Región Centro (Buenos Aires; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Córdoba; Entre Ríos; Santa Fe); Región NEA (Corrientes; Formosa; Chaco) y Región NOA (Catamarca; Jujuy; La Rioja; Salta; Santiago del Estero y Tucumán).

DISTRIBUCIÓN TERRITORIAL DE LOS CASOS DE DENGUE



CONCEPTOS SOBRE VIRUS DEL DENGUE

El dengue es uno de los mayores problemas de salud pública ocasionados por enfermedades transmisibles en las Américas.

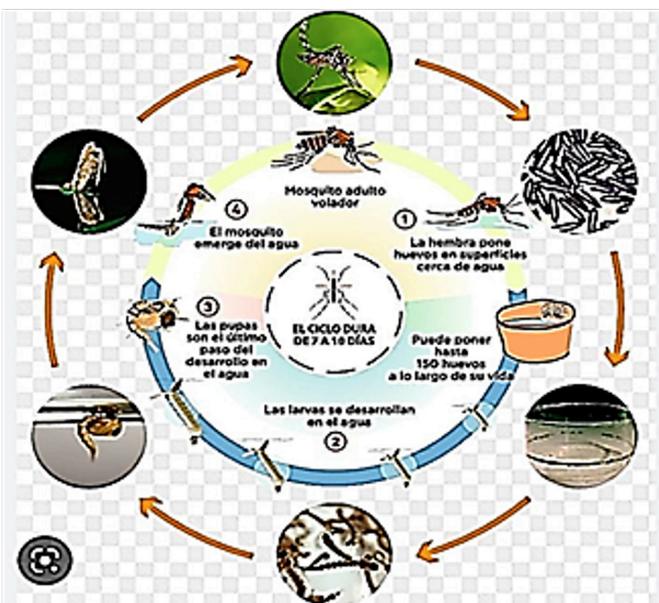
La fiebre del dengue y, más aún, la fiebre hemorrágica del dengue constituyen una carga económica para las regiones afectadas.

Los gastos directos e indirectos de cada epidemia incluyen la asistencia médica, a veces con cuidados intensivos; la pérdida en la producción por ausencia al trabajo de los enfermos adultos y de los familiares de los niños afectados y, en algunos casos, otras pérdidas también importantes, como la disminución del turismo.

Las condiciones de riesgo están dadas por:

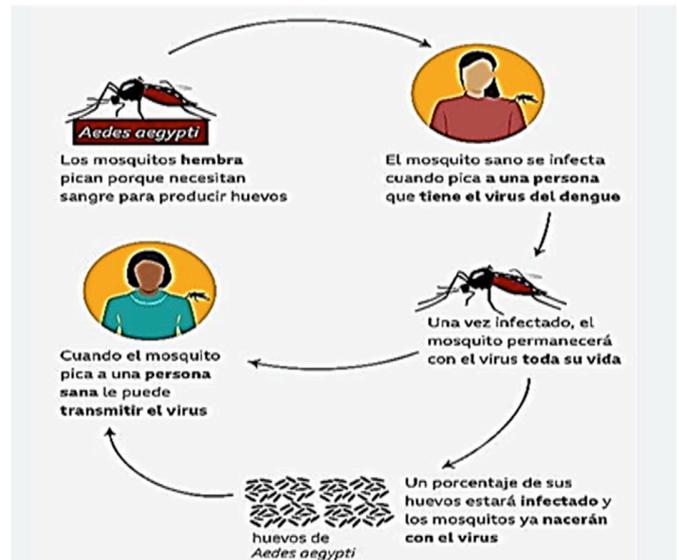
- (a) elevados niveles de infestación del Aedes;
 - (b) actividad epidémica de dengue y dengue hemorrágico en países fronterizos (Brasil: serotipos DEN1, DEN2 y DEN3, incluyendo ciudades con dengue hemorrágico y Paraguay: DEN1 y DEN2);
 - (c) elevado movimiento poblacional hacia países con transmisión activa;
 - (d) ausencia de actividades sostenidas de control del vector.
- El ciclo vital del virus involucra al mosquito (*A. aegypti*, *A. Spegazzini* y *A. Albopictus*) como huésped intermediario y vector.

CICLO VITAL DEL VIRUS DEL DENGUE



Entre los países del MERCOSUR, el caso más grave es el de Brasil, donde se registró aproximadamente el 63% de los 375.000 casos notificados en América durante 2000, con una preocupante velocidad de crecimiento de la epidemia.

FORMA DE TRANSMISIÓN DEL DENGUE



El papel del paciente asintomático como indicador de riesgo y generación de brotes

Un estudio reciente sugiere que el número de infecciones “ocultas” en un área (personas infectadas que no muestran síntomas) es el indicador clave del riesgo de dengue en la zona.

El número de mosquitos en un lugar por sí solo no predice el riesgo de infección.

En general, alrededor de 50 a 70% de los casos de dengue son asintomáticos, lo que hace que la detección por parte de los funcionarios de salud pública sea poco práctica, y el estudio actual revela que los casos asintomáticos están vinculados a un tercio de la transmisión.

En Iquitos, Perú, se recopiló información durante seis años.

El estudio involucró a 4.600 personas en dos barrios diferentes.

Se vio que los casos de los pacientes sintomáticos representarían solo la punta del iceberg de la enfermedad en el contexto de un brote.

Las personas infectadas que no desarrollan síntomas continúan con sus rutinas diarias, sin saberlo, infectando a cualquier mosquito que los pique, lo que luego puede propagar el virus a más personas.

Los sujetos participantes fueron encuestados tres veces por semana sobre su movilidad.

Estos datos se utilizaron para mapear “espacios de actividad”, como residencias, iglesias y escuelas.

Los participantes del estudio también fueron seguidos para determinar si experimentaron algún síntoma de dengue.

Los análisis de sangre confirmaron un total de 257 casos sintomáticos durante el período de estudio de seis años. Eso condujo a investigaciones de otros participantes cu-

Los espacios de actividad se superponían con los casos sintomáticos.

Los análisis de sangre confirmaron que más de 2.000 de estos contactos basados en la ubicación tenían infecciones de dengue y más de la mitad de ellos informaron que no tenían ningún síntoma perceptible.

También los resultados identifican el papel de los “súper propagadores” asintomáticos en un brote de dengue.

Un pequeño número de los espacios donde se realizaba actividad (8%), se vinculó con más de la mitad de las infecciones y la mayoría de los casos asociados con esos lugares fueron pacientes asintomáticos.

El estudio también desglosó las infecciones por serotipo de virus.

Además, midió la cantidad de mosquitos en los espacios de actividad.

A partir de este estudio, se pudo concluir que la predicción del riesgo para un lugar requiere una cascada de circunstancias:

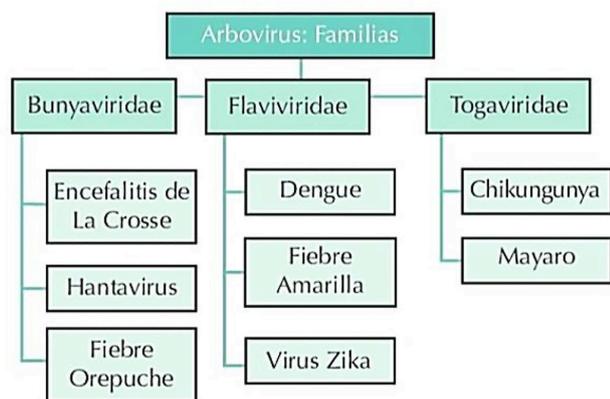
Una gran cantidad de casos asintomáticos que frecuentan el lugar combinado con altos niveles de mosquitos y

Un gran número de personas que no son inmunes al serotipo particular del virus del dengue que está circulando.

Taxonomía.

El virus del dengue pertenece a la familia Flaviviridae.

FAMILIAS DE VIRUS CLASIFICADOS DENTRO DE LAS ARBOVIROSIAS



Existen cuatro variantes, los serotipos 1, 2, 3 y 4.

La inmunidad es serotipo-específica por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga).

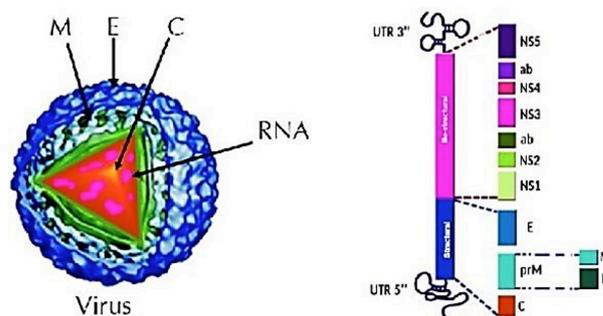
El virus del Dengue (DENV), se subdivide clásicamente en 4 serotipos bien descritos (DENV 1, 2, 3 y 4).

Sin embargo desde octubre del 2013, se menciona en la literatura el serotipo 5 (DENV 5), sin relevancia epidemio-

lógica por el momento.

Presenta un genoma ARN de 11 kb que codifica diez proteínas que formarán el virus: tres estructurales y siete no estructurales.

ESTRUCTURA DEL VIRUS DEL DENGUE



Las estructurales son la proteína de Cápside (C), Proteína de Membrana (M), y proteína de Envoltura (E).

Las proteínas no estructurales (NS) son NS1, NS2A, NS2B, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5.

Proteínas estructurales.

El virus presenta una nucleocápside formada por la Proteína C, que cubre el genoma.

Dicha estructura está rodeada por una bicapa lipídica donde se encuentran las proteínas M y E.

La proteína M se forma a partir de un precursor (prM), que participa en la regulación de la fusión viral y plegamiento de la proteína E.

La glicoproteína E de membrana tiene parte en la fusión de membrana, la morfogénesis del virión y unión al receptor.

La Proteína E es la que establece el serotipo, con similitud de 60-70% en la secuencia de aminoácidos entre los cuatro DENV.

Proteínas no estructurales

La glicoproteína NS1 presenta 3 categorías: Residentes del retículo endoplasmático, ancladas a membrana y la forma secretada (que puede estar en el espacio extracelular, con lo cual puede estimular el sistema inmune).

En el suero de pacientes con DENV se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas contra esta proteína.

Las Inmunoglobulinas contra la NS1 (in vitro) pueden provocar lisis mediada por complemento y dependiente de anticuerpos en células infectadas y no infectadas, lo que explica en parte el daño al endotelio, y sus consecuencias fisiopatológicas.

NS2A es una proteína integral de membrana que participa en la replicación del ARN, por medio

de un mecanismo aún no bien definido establece si el ARN va a servir como plantilla para la producción de componentes virales o si va a ser envuelto y formar parte de un nuevo virión.

NS2B es un cofactor de la proteasa NS3.

La NS3 tiene relación con funciones de trifosfatasa de nucleósidos y helicasa durante la síntesis de ARN viral.

NS4A es una proteína integral crítica para la formación de vesículas.

NS4B es supresor de interferón gamma y beta.

NS5 juega un papel importante en la síntesis de ARN y en el bloqueo de interferón, actúa como polimerasa en la transcripción y replicación viral.

Tanto en las células de mamíferos como en las del mosquito vector el ciclo inicia con el acercamiento del DENV a la superficie de la célula.

La proteína E interactúa con proteínas y proteoglicanos (como el heparán sulfato) de la membrana celular, con lo que se media la unión y endocitosis.

Los proteoglicanos -por su alta carga negativa- favorecen el acercamiento de la partícula viral.

Hay evidencia que sugiere que el receptor para laminina LAMR1 interactúa específicamente con la proteína E, y que este es el que probablemente promueve la endocitosis.

Se mencionan en la literatura otras proteínas que posiblemente actúen como receptores como la ICAM-3 y la DC-SIGN (Dendritic Cell Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non integrin, CD209).

La vesícula endocítica pasa a ser endosoma temprano, tardío y posteriormente se fusiona con un lisosoma, que reduce el pH, lo cual induce un cambio conformacional en la proteína E que favorece la liberación de la nucleocápside al citoplasma.

El mecanismo mediante el cual se da la replicación del ARN viral aún no está esclarecido en su totalidad, sin embargo, se sabe que dicho nucleótido traduce un polipéptido completo, que es procesado a nivel del retículo endoplasmático por proteasas propias de la célula y por la NS3.

Con la actividad de estas últimas se liberan las proteínas estructurales y no estructurales, las cuales son ensambladas en el mismo retículo.

Posteriormente se da un proceso de maduración que involucra al aparato de Golgi.

Cuando el virus es liberado por medio de exocitosis, la proteína E adquiere su conformación final favorecida por el pH neutro extracelular, con lo que puede ser reconocida por nuevas células y así iniciar nuevamente el ciclo viral.

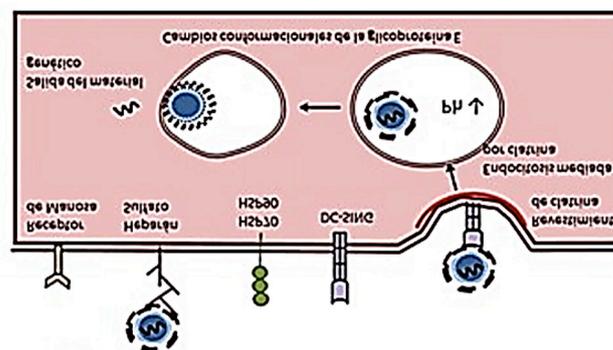
PATOGÉNESIS

Tropismo celular

Las células a las cuales clásicamente se ha postulado que infecta el virus son: monocitos, macrófagos, células den-

dríticas, queratinocitos y linfocitos CD4+ y CD8+, sin embargo se ha demostrado que también puede hacerlo en: hepatocitos, endotelio, fibroblastos, neuronas y plaquetas, en esta última inclusive se ha demostrado que pueden llegar a completar su ciclo viral. Las células dendríticas y los queratinocitos son los sitios primarios de infección, ya que tienen contacto directo con la inoculación viral por parte del artrópodo. De aquí el virus migra a los ganglios linfáticos, donde se amplifica y disemina la infección, con el eventual compromiso de todas las células mencionadas, una vez alcanzado el sistema circulatorio.

RECEPTORES INVOLUCRADOS EN LA ENTRADA DEL VIRUS



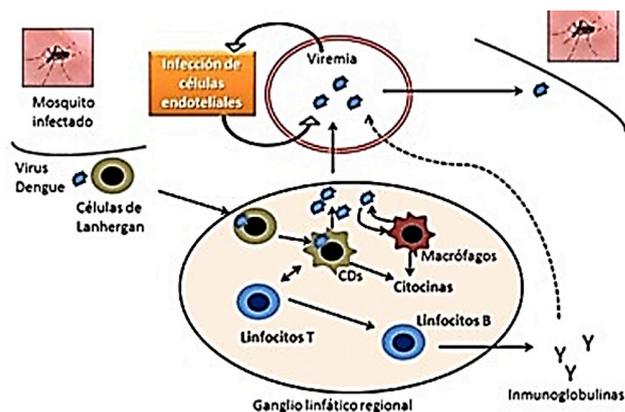
Respuesta inmune en la primoinfección

La glicoproteína E es la que presenta mayor exposición en el virus; se ha observado que la inmunidad contra el DENV es mediada principalmente por anticuerpos neutralizantes contra dicha proteína, aunque también en menor grado contra prM, C y las no estructurales. La proteína NS1 ha cobrado relevancia en investigaciones recientes como factor altamente inmunogénico.

Inicialmente, al establecerse la infección, existe una respuesta con secreción de interferones (IFN) de tipo I, además de activación del sistema del complemento.

De manera paralela por reconocimiento de las células presentadoras de antígenos y de las células infectadas, se produce un estímulo a los linfocitos Natural Killer, y se inicia la formación de una compleja cascada defensiva.

EVENTOS EN LA PRIMER ETAPA



La activación de estas células inmunes, y en especial de los linfocitos T CD8+, genera un estado antiviral y proinflamatorio, se da una producción y liberación aumentada de interleucinas, donde destacan: IL-1", IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL13, IL-18, TGF-1", TNF-! e IFN de tipo II (#).

La respuesta inmune adaptativa ante una primo infección corresponde a la producción por parte de las células B de IgM contra los antígenos virales, y a continuación IgG, en especial IgG1 e IgG3.

Los IgM se detectan hacia el quinto o sexto día por medio de ELISA, y pueden permanecer positivos de 2 a 3 meses, lo cual es una consideración importante a la hora de realizar un diagnóstico serológico.

Respuesta inmune en segunda infección

En una segunda infección por DENV se observa una respuesta IgG acelerada en contraste a una IgM disminuida. Se ha visto que en una primera infección por determinado serotipo se induce inmunidad homotípica prolongada, y además provee inmunidad transitoria contra serotipos heterólogos, lo cual se ha explicado en parte por la similitud conformacional de la glucoproteína E entre los DENV, como se describió anteriormente.

Esto significa en términos generales que una segunda infección por el serotipo homólogo por lo tanto, es poco probable.

Una segunda infección por un serotipo heterólogo, en cambio, puede causar una respuesta intensificada anticuerpo dependiente (AED por sus siglas en inglés antibody dependent enhancement), lo cual a su vez traduce inflamación exacerbada, con consecuencias fisiopatológicas deletéreas.

Se postula que esta AED se da porque a pesar de que en la primo infección hay producción de anticuerpos neutralizantes (capacidad que permanece en el tiempo gracias a las células B de memoria), cuando se da la infección por un serotipo heterólogo, los IgG secretados no logran neutralizar este virus de características molecularmente distintas.

Estos anticuerpos en vez de producir una adecuada opsonización y supresión, se unen al virus heterólogo, posteriormente al macrófago o monocito a través del receptor Fc#, que en vez de generar la eliminación del patógeno, favorece su endocitosis sin inactivarlo, con lo que potencia su capacidad de realizar su ciclo.

La reacción inflamatoria exacerbada que se mencionó, tiene un componente de inmunidad celular.

RELACION ENTRE DENGUE Y DENGUE GRAVE (COMPLICADO)



SIGNOS DE ALARMA EN DENGUE

- Dolor abdominal interno y sostenido (o la palpación)
- Vómitos persistentes
- Sangramiento de mucosas o hemorragias espontáneas
 - Petequias, equimosis, hematomas
 - Gingivorragia, sangrado nasal
 - Vómitos con sangre
 - Heces negruzcas o con sangre evidente
 - Menstruación excesiva / sangrado vaginal
- Acumulación clínica de líquidos (ascitis, derrame pleural)
- Cambio de fiebre a hipotermia con sudoración profusa, postración o lipotimia
- Cambios del estados mental: Letargia / intranquilidad
- Dolor precordial
- Hepatomegalia > 2cm (adultos)
- Trombocitopenia < 100.000/mm³

Se ha postulado que las células T CD8+ de memoria ante infección por serotipos homólogos a su primera exposición mantiene una respuesta adecuada.

Sin embargo, con los serotipos heterólogos presenta secreción aumentada de interleucinas, que no es tan efectivo para la eliminación del virus y perpetúa el ciclo proinflamatorio.

Activación del complemento y autoanticuerpos.

El sistema del complemento confiere una primera línea de defensa contra los patógenos.

Su activación está presente tanto en la primera como en las subsecuentes infecciones.

En pacientes son síndrome de Shock por Dengue, durante el tiempo de defervescencia, cuando clínicamente empieza a ser evidente el escape capilar y la redistribución de líquidos, se ha demostrado niveles altos de productos de C3a y C5a en plasma, seguido de un consumo acelerado y una reducción marcada del complemento.

Se han postulado diferentes mecanismos, uno de los más importantes la activación directa por la proteína no estructural 1.

Se ha demostrado que la proteína NS1 tiene acción directa sobre el complemento, generando activación del com-

plejo de ataque a membrana, tanto en su fase secretada como cuando es expresada por las células infectadas.

Esta proteína no sólo tiene efectos a nivel del complemento. Se ha determinado que la reacción inmunológica que desencadena anticuerpos específicos anti NS1 puede resultar en ataque a elementos propios del huésped.

El endotelio y las plaquetas son los que se ven mayormente afectados por este proceso, ya que en su membrana expresan antígenos con similitudes estructurales a dicha proteína.

Una vez que se produce infección de estos elementos celulares, el ataque del sistema inmune se justifica también en reconocimiento de antígenos virales, por lo tanto la "autoinmunidad" no es el único proceso participando.

Aumento de permeabilidad capilar y extravasación

La permeabilidad capilar característica de los cuadros clínicos severos por Dengue tiene un origen multifactorial. Existe evidencia que sugiere que hay una activación endotelial, con vacuolización y hendiduras en las uniones interendoteliales, como consecuencia de la infección por DENV 1.

La afección del endotelio per se, juega un papel importante por la inmunidad citotóxica dirigida hacia las células infectadas, con consecuente apoptosis o necrosis que favorece la disrupción de la integridad capilar.

El glucocálix tiene como función la selección restrictiva de moléculas, de acuerdo a su carga, tamaño y forma.

La tormenta de citoquinas genera modificación del glucocálix y de las uniones estrechas, con lo cual favorecen la hiper permeabilidad y la eventual fuga capilar.

Además, durante el dengue puede observarse hipoalbuminemia y proteinuria, lo cual junto con el aumento de la permeabilidad del glucocalix favorece la extravasación de líquido.

Todos estos procesos juntos son los responsables de formación de terceros espacios (ascitis, derrame pleural), y edema (intestinal, pulmonar, cerebral), y consecuentemente de hipoperfusión tisular.

Trombocitopenia y alteración de homeostasia de la coagulación.

La trombocitopenia es un fenómeno consistente tanto en episodios clínicos leves como severos.

Se debe a dos mecanismos principalmente.

El primero la supresión de la médula ósea (lo cual también explica parte de la leucopenia), y segundo el efecto autoinmune por reacción cruzada con los anticuerpos contra la proteína NS1.

NS1 tiene la capacidad de unirse a la protrombina, disminuyendo su activación y provocando alteración de la homeostasia de la coagulación, además de que puede desencadenar transducción de señales en algunas células, con lo que aumentan la secreción de citoquinas y generan un mayor estado proinflamatorio.

Alteraciones gastrointestinales

La noxa hepática se ha visto que tiene relación a procesos de apoptosis en hepatocitos inducida por DENV, más que a fenómenos de necrosis.

Esto genera un aumento de las transaminasas sin elevación importante de las bilirrubinas.

La ascitis que se presenta en los casos de Dengue severo y síndrome de Shock por Dengue se debe más a la extravasación por aumento de la permeabilidad capilar que a la hepatitis propiamente, ya que no suele ser tan severa.

De igual manera la coagulopatía tiene más relación con los fenómenos inflamatorios, la interacción de la protrombina con la NS1, que con la afección hepática.

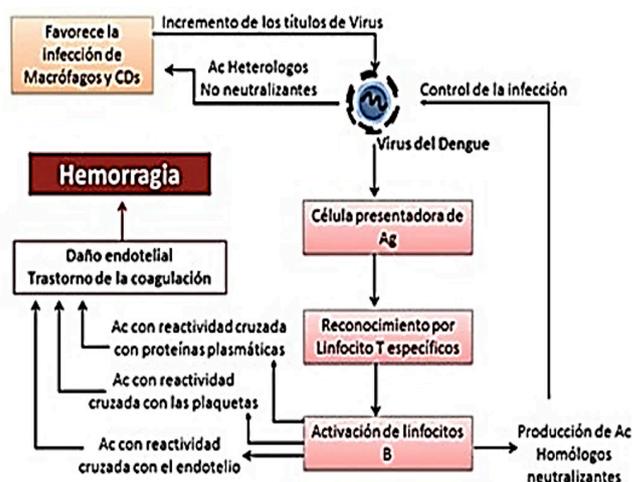
No sólo genera afección a nivel hepático, ya que las manifestaciones gastrointestinales están presentes en el 70% de pacientes con infección sintomática por Dengue.

De ellas las más frecuentes son náuseas y vómitos, sin embargo se presentan otras como diarrea y dolor abdominal, y en casos más excepcionales, pancreatitis y colecistitis.

Se ha determinado que en adultos estos síntomas tienen relación con hemorragia en el tubo digestivo alto; en cambio en niños, las manifestaciones gastrointestinales tienen relación con la gravedad del cuadro, son más frecuentes en dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue.

Sin embargo esta es una correlación epidemiológica, aún no se describe en la literatura ninguna teoría fisiopatológica.

EFFECTOS INMUNOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN POR DENGUE



Alteraciones neurológicas

Las alteraciones neurológicas por el virus del dengue son raras, sólo presente en un 1% a 5% en algunas series.

A pesar de que desde 1976 ya se reportaban casos de alteraciones neurológicas con relación a infección por DENV, y que desde la década de 1990 se encontró evidencia indirecta como producción intratecal de inmunoglobulinas específicas contra el virus, fue hasta el 2007

que se demostró por ensayo biológico el neurotropismo del DENV como causante directo de leptomeningitis y encefalitis en ratones.

Las hipótesis establecidas por la literatura involucran tres mecanismos patogénicos principales.

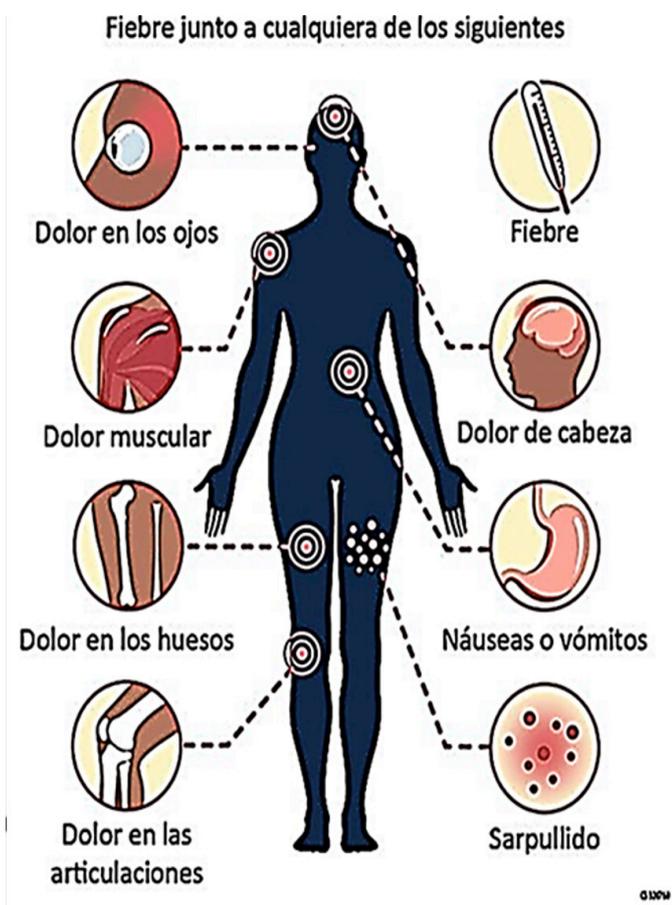
El neurotropismo que se mencionó anteriormente, como responsable de la encefalitis, meningitis, miositis y mielitis.

Las complicaciones sistémicas resultantes en encefalopatía y parálisis hipokalémica, como hipotensión, edema cerebral, hemorragia microvascular o franca, hiponatremia y falla fulminante hepática.

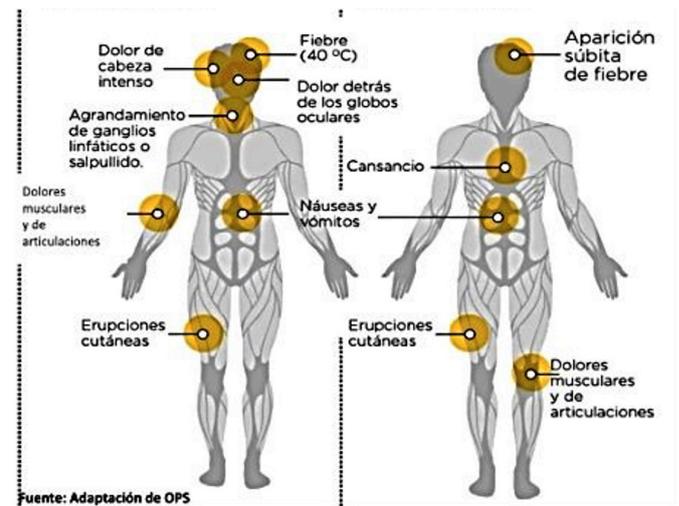
Además, se podría presentar un cuadro de encefalomyelitis postinfecciosa con mediación inmune, que incluye también al síndrome de Guillain Barré y la neuritis óptica. Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo.

Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

HALLAZGOS CLÍNICOS EN DENGUE

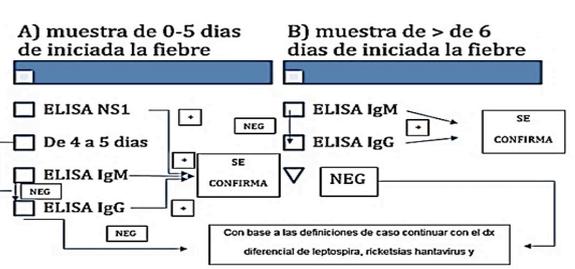
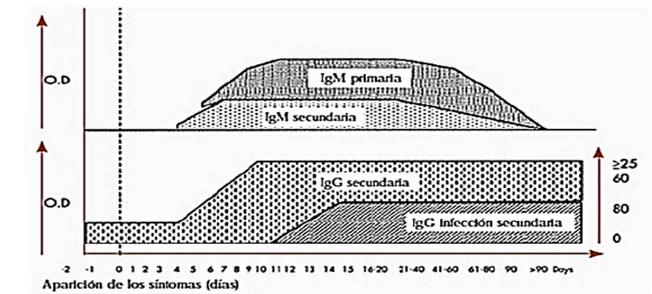


SIMILITUDES Y DIFERENCIAS ENTRE LA CLÍNICA DE DENGUE (IZQ.) Y CHIKUNGUNYA (DER.)



Fuente: Adaptación de OPS

SECUENCIA DE APARICIÓN DE ANTICUERPOS SECUENCIA DE HALLAZGOS DE LABORATORIO



Dengue y vacunas

Como ya explicamos, la inmunamplificación es la causa de los casos de dengue complicado/grave (shock por dengue y dengue hemorrágico).

La misma se produce cuando un individuo, con Ac. contra un serotipo de dengue, entra en contacto con alguno de los demás serotipos.

Esto fue puesto en el tapete –en lo referente al riesgo de vacunas experimentales polivalentes- cuando Sanofi probó la vacuna Dengvaxia.

El estudio de fase III fue duramente cuestionado por no mencionar los riesgos potenciales y eliminarlos del

listado de efectos secundarios graves.

A pesar de ello, la vacuna fue aceptada por la O.M.S., como “teóricamente promisorio”, y se aprobó su uso en Filipinas (2019).

Allí, se detectaron más de 600 muertes en niños que recibieron la vacuna, por lo que la misma fue prohibido permanentemente en ese país, y el caso sigue siendo investigado por la Fiscalía Pública.

CONCEPTOS SOBRE IVERMECTINA

La ivermectina es un antiparasitario (endodectocida), con propiedades nematocidas y ectoparasiticidas.

Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodectocidas y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.

Fue descubierta en 1960 en Japón por Satoshi Omura.

En 1981, William C. Campbell inició los estudios que permitieron su uso veterinario.

Ambos recibieron el premio nobel en Fisiología y Medicina en 2015.

En 1985, los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis en Africa.

Fue aprobada en 1997 por la FDA para estrongilidiasis y en escabiosis costrosa, en pacientes afectados de SIDA.

La Ivermectina es un análogo semisintético de la Avermectina B1a (Abamectina).

Está compuesta de una mezcla que contiene como mínimo 80%-90% de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10%-20% de 22,23-dihidroavermectina B1b.

Los dos homólogos (B1a y B1b) difieren únicamente por un grupo metilo (CH₂).

La Ivermectina es 22,23-dihidroavermectina B1.

Hoy en día se conocen varias avermectinas:

- Ivermectina
- Abamectina
- Doramectina
- Moxidectina
- Emamectina
- Nemadectina
- Eprinomectina
- Selamectina

De todas ellas, la única indicada y probada en humanos es la Ivermectina.

La Ivermectina es un polvo cristalino blanco a blanco amarillento insoluble en agua, pero soluble en metanol y etanol al 95%.⁽⁸⁾

En Medicina Humana, ha sido usada en niños desde los 5 años de edad en adelante, para el manejo de ecto y enteroparasitosis.

La Ivermectina por lo general es bien tolerada y las reacciones adversas son generalmente menores y raras.

La mayoría de las reacciones adversas han sido asociadas al tratamiento de las filariasis que podrían ser relacionadas a una reacción inmunológica debida a la muerte de los parásitos, como sucede con la reacción de Mazzotti en oncocercosis.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y placebo controlado en 68 adultos, se probaron dosis de 30 a 60 mg de Ivermectina tres veces en una semana en un grupo y en otro grupo, dosis de 90 a 120 mg en una sola dosis, sin que se observaran efectos colaterales significativos, demostrándose la tolerancia y seguridad de la medicación.

Precauciones pediátricas

La mayoría de los estudios recomiendan no usar Ivermectina en niños que pesen menos de 15 kilos o que sean menores de dos años de edad, dado que la barrera hematoencefálica puede estar menos desarrollada que en niños de más edad.

Sin embargo, en otros estudios la Ivermectina ha sido usada desde el año de edad o en niños de más de 10 kilos de peso sin tener efectos colaterales significativos.

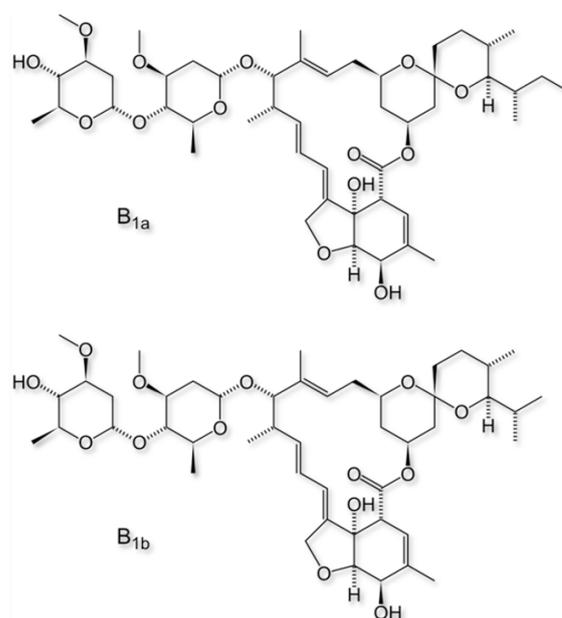
Muchos estudios han demostrado que la seguridad y eficacia de la administración de Ivermectina en niños son similares a las observadas en adultos.

Precauciones geriátricas

No hay muchos estudios que incluyan pacientes mayores de 65 años; sin embargo, cuando se tratan pacientes con escabiosis en geriátricos que fueron tratados con terapias tópicas convencionales sin mejoría, se pudo usar Ivermectina oral con éxito y con mínimos efectos colaterales que pudieran adjudicarse al uso de la medicación.

No ha sido demostrado aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos que estén recibiendo tratamiento con Ivermectina oral.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS AVERMECTINAS



Oralmente, y en humanos, no atraviesa la barrera hemoencefálica.

Está contraindicada en el embarazo.

Recientemente, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre flavivirus: Dengue, Zika, Chikungunya, etc.

El virus del Chikungunya (VCH) es un arbovirus del género *Alfavirus*, que ha infectado a millones de personas desde su re-emergencia en la última década.

Para testear la eficacia de alrededor de 3000 compuestos, se usó una réplica estable de VCH incluida en una línea celular BHK, con un luciferasa utilizada como reporte.

La ivermectina (EC₅₀=0.6 microM) inhibió la replicación viral en forma dosis-dependiente.

También se mostraron activas contra el flavivirus causal de la malaria.

En estudios realizados en animales de granja, la administración de ivermectina causó la muerte de los mosquitos que las afectan, en forma dosis-dependiente.

Lo anterior es aplicable a mosquitos del género *Anopheles*, *Culex* y *Aedes*.

El estado actual de la ivermectina sigue sorprendiendo y entusiasmando a los científicos.

Se ha confirmado que la ivermectina está estrechamente relacionada con el sistema inmunitario, actuando como agente inmunomodulador.

Reutilización y reposicionamiento de la ivermectina

Ha demostrado controlar una gama completamente nueva de enfermedades.

Por ejemplo, miasis orbitaria, triquinosis, paludismo, leishmaniasis, tripanosomiasis africana, asma, epilepsia, virusis (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], dengue, encefalitis), enfermedades bacterianas (tuberculosis y úlcera de Buruli), enfermedades oncológicas (cáncer de mama, leucemia, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, melanoma y cáncer de pulmón).

La ivermectina puede convertirse en una droga excepcional en el futuro, ya que podrá ser efectiva para:

Enfermedades metabólicas (diabetes, hipercolesterolemia, insulino resistencia, obesidad, hipertrigliceridemia e hiperglucemia).

Enfermedades mediadas por el receptor X del farnesoide NR1H4 (aterosclerosis), hígado graso, colestasis y cálculos biliares, inflamación y cáncer.

Virus como el VIH, el citomegalovirus humano (HCMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus del papiloma humano (HPV), etc.

Ivermectina y Dengue

La ivermectina ya ha demostrado su eficacia en la reducción de la carga viral del dengue, de forma dosis-dependiente.

La ivermectina tiene un efecto antiviral comprobado contra otros virus de ARN de cadena única como el dengue o la fiebre amarilla, ante los cuales ha logrado inhibir su replicación in vitro.

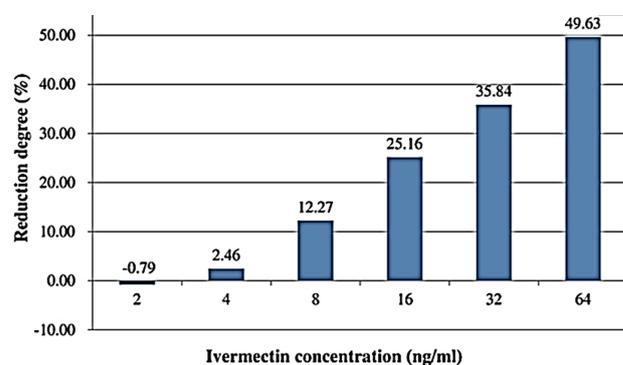
Además, tiene un papel inmunomodulador que es interesante evaluar, ya que se ha visto que uno de los grandes problemas del virus del dengue es la inmunoamplificación. La desaparición del cuadro clínico –cuando es administrada precozmente- se produce en menos de 72 horas. Asimismo, los sujetos que reciben dosis profilácticas de IVM no contraerán dengue, aún siendo inoculados a través de la picadura de los mosquitos *Aedes*, lo cual confirma el efecto viricida del compuesto.

Lo que es más, estos mosquitos morirán tras dicha picadura, a una velocidad 6 veces mayor que su ciclo normal de vida.

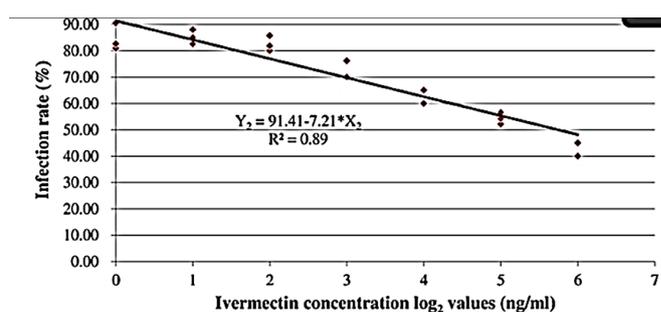
Esto se observó en animales de granja, que recibían IVM para evitar las enfermedades transmitidas por mosquitos (*Culex*, *Anopheles*, *Aedes*, etc.).

Ante este hallazgo, se replicó el efecto en voluntarios humanos, con igual éxito.

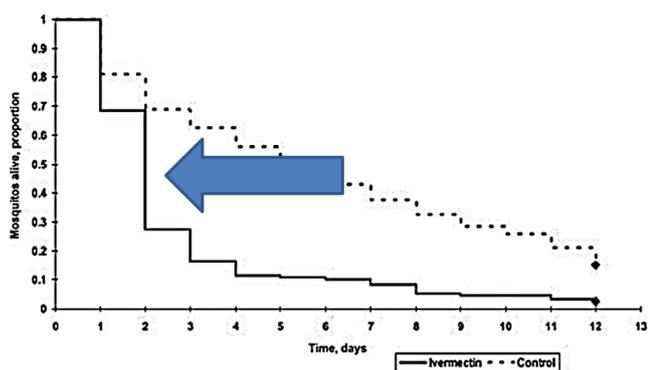
CORRELACIÓN REGRESIVA ENTRE ÍNDICES DE INFECCIÓN Y VALORES LOG2 DE CONCENTRACIÓN DE IVM



COMPARACIÓN ENTRE ADMINISTRACIÓN DE IVM A MOSQUITOS, Y REDUCCIÓN DE RNA DE DENGUE SEROTIPO 2



SOBREVIDA DE LOS MOSQUITOS TRAS ALIMENTACIÓN A PARTIR DE PERSONAS CON Y SIN IVM



Su uso es económico, su respuesta es extremadamente satisfactoria (tanto en profilaxis como en tratamiento), y su seguridad se halla probada en billones de dosis administradas en otros continentes.

Por todo lo antedicho, enfatizamos el uso de ivermectina (según los esquemas propuestos más arriba), para superar este flagelo.

Yang S et al., identificaron que la molécula de ivermectina puede impedir la entrada al núcleo de importantes factores del ciclo de replicación viral; por ejemplo, en el caso del HIV, se observó que la ivermectina inhibe la entrada de la integrasa al núcleo celular.

En el dengue, la ivermectina podría inhibir el ingreso de la proteína NS5 del dengue al núcleo del huésped.

Subsecuentemente, estos investigadores reportaron el punto preciso de impacto de la ivermectina.

Para impedir el paso de la integrasa y NS5 al núcleo celular, la ivermectina se dirigiría a una proteína del huésped, situada en el citoplasma de las células, la proteína IMP α / β 1, que es responsable del transporte de estas moléculas hacia el núcleo de la célula del huésped.

ESQUEMA DE PROFILAXIS CON IVERMECTINA

IVM, 0,3 mg por kilo de peso, después de una comida rica en grasas. Repetir este esquema dos veces por semana.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON IVERMECTINA

CASOS	DOSIS	FRECUENCIA	DURACIÓN
Leves	0,4 mg/Kg	1 vez por día	5 días
Severos	0,6 mg/kg	1 vez por día	7 días

CONCLUSIONES / RECOMENDACIONES

El dengue y sus arbovirosis emparentadas (Zika y Chikungunya) continúan en aumento en las Américas.

El peso económico que implican se hace cada vez más alto, así como asciende el número de víctimas fatales (no misibles en términos monetarios).

No existía –hasta la fecha, ninguna medida de protección más que la descacharrización y el uso de repelentes.

El ingreso a escena del A. Albopictus ha reducido la eficacia de los cuidados peridomiciliarios, así como de la incidencia estacional.

La ivermectina ya se ha probado –con éxito- en este tipo de patologías.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1)Hirsch Roberto, Carvalho Héctor: SARS COV2, Emerging, Re-emerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina J Virol Infect Dis. (2021), Volume 2 Issue 1, pp 13-17.
- 2)Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev Méd Urug.2016; 32:1.
- 3)Morens DM, Folkers G.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature.2004; 430: 242-249.
- 4)Rogiervan Doorn H. Emerging infectious diseases. Medicine. 2014;42(1):60-63.
- 5)Mayer J. Geography, ecology and emerging infectious diseases. Soc Sci Med. 2000; 50 (7-8):937-952.
- 6)Corteguera RR. Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al siglo XXI. Rev Cubana Pediatr. 2002; 74:1.
- 7)https://www.researchgate.net/publication/270901162_BIOENSA-YO_DE_IVERMECTINA_CONTRA_LARVAS_DE_AEDES_AEGYPTI_ALTERNATIVA_PARA_CONTROL_DEL_DENGUE_EN_ECUADOR
- 8)file:///C:/Users/dinfecciosas/Documents/Downloads/admin,+Efectos_de_la_ivermectina_sobre_Aedes_aegypti_despu%C3%A9s_de_la_administraci%C3%B3n_oral_en_humanos.pdf
- 9)<https://www.bibliotecasdelecuador.com/Record/oai:localhost:28000-2702/Description>
- 10)<https://coe.tucuman.gov.ar/novedades/ver/653>
- 11)Heidary F, Gharebaghi R (2020), Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen, J Antibiot (Tokyo). Jun 12:1-10. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z
- 12)Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM et al. (2002), Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. J Clin Pharmacol. 2002 Oct;42(10):1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731
- 13)Levy M, Martin L, Bursztein AC, Chiaverini C, Miquel J, Mahé E et al. (2019), Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study British Journal of Dermatology, doi: 10.1111/bjd.18369
- 14)Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, Geary TG, Homeida MMA, Williams JF (1996), Ivermectin Distribution in the Plasma and Tissues of Patients Infected with Onchocerca Volvulus, Eur J Clin Pharmacol (1996) 50: 407–410, doi: 10.1007/s002280050131
- 15)González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ (2008), The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review, The AAPS Journal, Vol. 10, No. 1, March, doi: 10.1208/s12248-007-9000-9
- 16)Simmons C Farrar J van Vih Chau N. Dengue. N Engl J Med. 2012; 36: 1423-1432 2. OMS. Dengue y Dengue grave. Nota descriptiva N° 117. 2015. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- 17)González M. Datos de análisis serológicos y serotipos circulantes de Dengue Costa Rica, enero- diciembre, 2014. INCIENSA. 2015: 1-10. Disponible en <http://www.inciensa.sa.cr>
- 18)Islam R Salahuddin M Salahuddin MA et al. Dengue epidemiology and pathogenesis: images of the future viewed through a mirror of the past. Virologica Sinica. 2015; 30 (5): 326-343
- 19)Mustafa MS Rasotgi V Jain S Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. Medical Journal Armed Forces India. 2015; 71: 67-70
- 20)Velandia ML Castellanos JE. Virus del Dengue: Estructura y Ciclo Viral. Infectio. 2011; 15 (1): 33-43
- 21)Murphy B Whitehead S. Immune Response to Dengue Virus and Prospects for a Vaccine. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 587-619
- 22)Simon A Sutherland M Prydzial E. Dengue virus binding and replication by platelets. Blood. 2015; 126 (3): 378-385
- 23)Mortina B Koraka P Osterhaus A. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated view. Clinical Microbiology Reviews. 2009; 22 (4): 564-581
- 24)Chuang Y Wang S Lin Y Chen H Yeh T. Re-evaluation of the pathogenic roles of nonstructural protein 1 and its antibodies during dengue virus infection. Journal of Biomedical Science. 2013; 20: 42
- 25)Montes de Oca M Martín P Monsalvo M Ruiz E. Infecciones víricas endémicas: dengue, fiebre del Nilo, otras. Medicine. 2014; 11 (50): 2965-2972
- 26)Sosothikul D Seksarn P Pongsewalak S Thisyakorn U Lusher J. Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with Dengue virus infection. Thromb Haemostasis 2007, 97:627–634.
- 27)Ooi E Ganesananthan S Anil R Kwok FY Sinniah M. Gastrointestinal Manifestations of Dengue Infection in Adults. Med J Malaysia. 2008; 63 (5): 401-405
- 28)Ramos A Remes J González M et al. Síntomas abdominales y gastrointestinales del dengue. Análisis de una cohorte de 8.559 pacientes. Gastroenterol Hepatol. 2011; 34 (4): 245-247
- 29)Puccioni-Sohler M, Rosadas C, CabralCastro MJ. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. Arq Neuropsiquiatr 2013; 71:667-671.
- 30)Bordignon J Strottmann D Mosimann A et al. Dengue neurovirulence in mice: identification of molecular signatures in the E and NS3 helicase domains. J Med Virol 2007; 79:1506-1517.
- 31)Verma R, Sharma P, Garg RK, Atam V, Singh MK, Mehrotra HS. Neurological complications of dengue fever: Experience from a tertiary center of north India. Annals of Indian Academy of Neurology. 2011;14(4):272-278
- 32)Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. Finny S. Varghese a 1, Pasi Kaukinen a 1, Sabine Gläsker b, Maxim Bespalov c, Leena Hanski d, Krister Wennerberg c, Beate M. Kümmerer b, Tero Ahola Antiviral Research Volume 126, February 2016, Pages 117-124