



***IDENTIFICACIÓN DE BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA EL DENGUE. UNA
APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA***

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C MAYO DE 2026



***IDENTIFICACIÓN DE BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA EL DENGUE. UNA
APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA***

María Alejandra Collazos Amaya

Catalina Gómez Mora

ASESORES

Andrés Camilo González Gómez, M.Sc.

Asesor interno

Diana Marcela Parra Muñoz, PhD(c)

Asesora externa

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C MAYO DE 2026



***IDENTIFICACIÓN DE BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA EL DENGUE. UNA
APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA***

APROBADA _____

JURADOS _____

ASESORES:

Andrés Camilo González Gómez, M.Sc.

Diana Marcela Parra Muñoz, PhD(c)

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C MAYO DE 2026

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo, a nuestros padres y familia, por ser el pilar fundamental en nuestras vidas y el motor que nos impulsa a alcanzar nuestras metas profesionales.

Dedicamos esta investigación a las comunidades de Colombia que inspiran la búsqueda constante de mejores estrategias en salud pública. Que este esfuerzo académico contribuya, de alguna manera, a construir un país más sano.

María Alejandra Collazos Amaya: A mis abuelitos, Juan Amaya e Irenia Domínguez, quienes me regalaron mi primer uniforme al comenzar este sueño. Ese gesto, tan sencillo y lleno de amor, marcó el inicio de este camino. Abuelitos, aunque ya no están físicamente conmigo, los llevo en cada logro y en cada paso que doy. Este proyecto es y será siempre gracias a ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra alma mater, la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca: la universidad pública que nos levantó, nos abrazó, nos llenó de sueños colectivos y nos cambió para siempre. Gracias por acogernos y formarnos no solo como profesionales, sino también como personas comprometidas con la sociedad y con el conocimiento.

A nuestros guías en este hermoso proyecto, Andrés y Diana, por su acompañamiento constante, su paciencia y su compromiso incondicional. Gracias por creer en nuestro trabajo, por guiarnos en cada etapa del proceso investigativo y por no dejarnos solas en este camino, incluso en los momentos más desafiantes.

A los docentes de la carrera, quienes, desde cada asignatura, aportaron un granito de arena a nuestra formación y, de una u otra manera, contribuyeron a la construcción de este proyecto. Su enseñanza y dedicación fueron fundamentales para alcanzar esta meta.

Tabla de contenidos.

RESÚMEN	7
INTRODUCCIÓN.....	9
1. Objetivos.....	12
1.1 Objetivo general.....	12
1.2 Objetivos específicos.....	12
2. ANTECEDENTES.....	13
3. MARCO REFERENCIAL.....	18
3.1 Generalidades del dengue	18
3.1.1 Características virológicas y serotipos.....	18
3.1.2 Vectores y ciclo de vida.	18
3.2 Epidemiología en las Américas y Colombia	20
3.2.1 Situación epidemiológica en las Américas.....	20
3.2.2 Situación epidemiológica en Colombia.	20
3.3 Manifestaciones clínicas: tipos y severidad.....	22
3.3.1 Fase febril.....	22
3.3.2 Fase crítica.....	23
3.3.3 Fase de recuperación.	24
3.4 Tratamiento actual: fármacos y vacunas en Américas y Colombia.	24
3.4.1 Manejo terapéutico.	24
3.4.2 Programa de vacunación contra el dengue en Colombia.	25
3.4.3 Limitaciones: eficacia de la vacuna	26
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	27
4.1 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA.....	27
4.2 HIPÓTESIS, VARIABLES, INDICADORES	28
4.2.1 Variables del estudio.....	28
4.2.2 Hipótesis nula.....	28
4.2.3 Hipótesis alterna	28
4.2.4 Análisis estadístico.....	28
4.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	29
4.3.1 Creación del entorno computacional y herramientas de desarrollo	29
4.3.2 Obtención del set de datos y diseño experimental	29
4.3.3 Preprocesamiento y cuantificación de transcriptomas	30
4.3.4 Desarrollo del Análisis de Componentes Principales (PCA).....	30
4.3.5 Análisis de expresión diferencial de genes (DEGs).....	31
4.3.6 Análisis de enriquecimiento funcional y vías biológicas (ORA y GSEA).....	31
4.3.7 Red de interacción proteína-proteína (PPI)	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1 Análisis del PCA.....	33

5.2	Análisis de expresión diferencial	34
5.3	Análisis de enriquecimiento funcional GSEA	40
5.4	Análisis de redes de interacción Proteína-proteína (PPI).....	41
6.	DISCUSIÓN	43
7.	CONCLUSIONES.....	49
8.	RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	50
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

Índice de figuras.

Figura 1.	Ciclo biológico del A. aegypti.....	19
Figura 2.	Desarrollo de la enfermedad del dengue..	22
Figura 3.	Esquema de la metodología propuesta.	27
Figura 4.	Análisis de Componentes Principales (PCA).....	33
Figura 5.	Evolución temporal del perfil de expresión génica diferencial tras la infección por DENV.	35
Figura 6.	Evolución temporal del perfil de expresión de genes clave durante la infección por DENV	37
Figura 7.	Perfil de divergencia transcripcional de los genes con mayor diferencial de expresión a las 24 horas post-infección por DENV.....	38
Figura 8 .	Interacción proteína-proteína (PPI) de los genes regulados a la baja.....	43

Índice de Tablas.

Tabla 1.	Clasificación y manejo clínico de los casos de dengue según la OPS-OMS.....	25
Tabla 2.	Perfil de divergencia transcripcional de los genes con mayor diferencial de expresión a las 24 horas post-infección por DENV	39
Tabla 3.	Análisis de Enriquecimiento de Conjuntos de Genes (GSEA) de la respuesta transcripcional a las 24 horas post-infección por DENV.....	40



IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES BLANCOS TERAPÉUTICOS PARA EL DENGUE.

UNA APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA

RESÚMEN

El dengue representa un desafío crítico de salud pública a nivel mundial, cuyas formas graves están estrechamente vinculadas a una respuesta inflamatoria desregulada. En este trabajo se analizó la huella transcriptómica de la infección por el virus del dengue (DENV) a través de un enfoque bioinformático, con el fin de aclarar los mecanismos sistémicos de la enfermedad e identificar un posible blanco terapéutico. Mediante análisis de expresión génica diferencial y enriquecimiento funcional a nivel de sistemas (GSEA, GO, KEGG), se evaluó la cinética de la infección celular. Se evidenció una profunda alteración de la expresión génica a las 24 horas post-infección, caracterizada por la hiperactivación de vías proinflamatorias críticas (como la señalización por TNF, NF- κ B y CXCL10) que dirigen la característica tormenta de citoquinas.

En paralelo y en marcado contraste, se identificó una represión drástica de procesos biológicos dedicados al mantenimiento celular, destacando la fuerte represión de la maquinaria del ciclo celular, la reparación del ADN y de transcritos esenciales como *MATR3*. Esto evidencia una estrategia de subversión viral orientada a secuestrar la maquinaria traslacional y detener las funciones homeostáticas del huésped. Para comprender y potencialmente intervenir esta progresión patológica, se construyeron y

analizaron topológicamente redes de interacción proteína-proteína (PPI) enfocadas exclusivamente en la firma transcripcional reprimida. Este análisis permitió identificar los nodos centrales (hubs) pleiotrópicos que orquestan el “apagón” celular. En consecuencia, este estudio postula a dichos genes estratégicos como candidatos terapéuticos clave, aportando dianas moleculares sólidamente fundamentadas para futuras investigaciones orientadas a revertir el secuestro viral, restaurar la homeostasis celular y mitigar la progresión hacia el dengue grave

Palabras clave:

Dengue, Transcriptoma, Ciclo Celular, Ontología de genes, Salud pública

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue (DENV) presenta amplias manifestaciones que van desde dengue sin signos de alarma (DSSA) hasta dengue con signos de alarma (DCSA), caracterizado por hemorragias y una peligrosa fuga plasmática (1,2). En los últimos años, esta enfermedad ha resurgido como una hiperendemia global. Entre 2023 y 2024, se reportaron cifras históricas que superaron los 12,6 millones de casos, concentrándose el 90% de los contagios y el 88% de las muertes en América Latina, especialmente en países como Brasil, Argentina, México y Colombia (3).

En el contexto colombiano, la situación es crítica en los últimos años presentando desde el 2024 un incremento en el número de casos hasta la actualidad con una incidencia nacional de 41,5 casos por 100.000 habitantes, con el 13,9% de los municipios por encima de lo esperado. Además, se traen a consideración los últimos reportes epidemiológicos donde se observa una tendencia ascendente desde las últimas semanas de 2025 hasta el presente año destacando el porcentaje de dengue con signos de alarma y dengue grave del 39,1 % donde el 50,0 % de los casos son de entidades territoriales de Caldas, Caquetá, Cesar y La Guajira (4,5)

A pesar de esta crisis de salud pública, actualmente no existe un tratamiento antiviral específico; el manejo clínico es netamente de soporte y control sintomático (6).

Sumado a esto, las estrategias de inmunización enfrentan retos considerables. Las vacunas vivas atenuadas disponibles (como Qdenga® y Butantan-DV) presentan una eficacia desigual dependiendo del serotipo viral (alta protección para DENV-2, pero deficiente para DENV-3 o DENV-4). Esta asimetría implica que las personas vacunadas aún pueden contraer dengue grave, lo que representa un gran desafío para su implementación masiva en regiones endémicas (7).

Ante la ineficacia de los tratamientos actuales y las limitaciones de las vacunas, resulta relevante estudiar los mecanismos moleculares subyacentes a la infección. Para comprender cómo el dengue evoluciona hacia sus fases críticas, es necesario analizar los mecanismos de evasión y secuestro celular. Durante su ciclo, el virus altera drásticamente la expresión de genes del huésped, provocando una respuesta inflamatoria desmesurada y el colapso de funciones celulares básicas (8). Por ello, este trabajo se enfocó en el uso de datos de transcriptomas generados por RNA-seq de infecciones *in vitro* en diferentes tiempos post infección (hpi) que fueron posteriormente analizados con herramientas bioinformáticas con el fin de rastrear la evolución temporal de la infección, permitiendo priorizar aquellos genes que presentaran patrones de expresión diferencial los cuales podrían tener un mayor potencial para ser utilizados como blancos terapéuticos de alta precisión en el desarrollo de nuevas terapias.

Para abordar este objetivo, inicialmente se realizó un Análisis de Componentes Principales (PCA) el cual evidenció una divergencia drástica en la homeostasis del huésped, marcando el establecimiento definitivo de la infección a las 24 horas. Al analizar la expresión diferencial de genes en este punto crítico a través de diagramas de dispersión (*volcano plots*), los hallazgos revelaron una alteración masiva del transcriptoma: por un lado, una hiperactivación de la respuesta inmune innata asociada a la patogenia del dengue y, por el otro, la represión profunda de genes esenciales. Finalmente, al mapear estos transcritos reprimidos mediante redes de interacción proteína-proteína (PPI), se evidenció que el virus desarticula coordinadamente procesos vitales, como el ciclo celular, a través del secuestro de nodos centrales (hubs). En conjunto, la integración de estos análisis proporciona un

modelo temporal detallado de la infección y propone posibles blancos terapéuticos específicos para contrarrestar el “apagón” celular inducido por el dengue.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

Evaluar el impacto sistémico de la infección por el virus del dengue sobre los procesos biológicos e inmunológicos del huésped para aportar al entendimiento del curso de la enfermedad a nivel molecular.

1.2 Objetivos específicos

- Evaluar la dinámica transcripcional de la célula huésped a lo largo de la cinética de infección.
- Establecer el perfil de expresión diferencial en el punto temporal (horas post infección) crítico seleccionado.
- Identificar las vías de señalización celular y los procesos metabólicos modulados durante la respuesta temprana a la invasión viral
- Estructurar las redes de interacción física y funcional de los productos génicos alterados para localizar genes reguladores maestros (*hub*).

2. ANTECEDENTES

El dengue al ser un desafío de salud pública debido a su capacidad de progresar hacia formas graves caracterizado por una respuesta sistémica compleja, presenta síntomas que involucran dolores óseos, articulares y musculares, cefaleas, leucopenia y exantema, hasta fiebre intensa, hemorragia, hepatomegalia y en casos graves insuficiencia circulatoria, pueden desarrollar choque hipovolémico como consecuencia de una fuga plasmática grave(9).

La reciente reemergencia global de las formas graves del dengue en los últimos años ha mostrado una hiperendemia en zonas tropicales como urbanas en donde en el 2023, hubo un repunte global en la transmisión en cuanto a número y escala de casos (6), además de los múltiples brotes, se identificaron serotipos que no habían circulado por varios años en algunas áreas siendo esto, un reporte histórico desde 1980, ya que muestra que debe ser evaluada esta condición al contar con más de 4,1 millones de nuevos contagios.

El virus del dengue (DENV) es el arbovirus más extendido en la región de las Américas, donde aproximadamente 500 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad. Su incidencia ha mostrado un aumento alarmante y sostenido en los últimos años. Según estimaciones epidemiológicas recientes, de un total de 1.936.226 de casos sospechosos reportados, el 39% fueron confirmados por laboratorio y el 0,1% se clasificaron como dengue grave, registrando una letalidad del 0,042% equivalente a 804 muertes (10).

Esta tendencia al alza alcanzó niveles históricos durante el año 2024, cuando se reportaron más de 12,6 millones de casos, cifra que casi triplica los registros del año anterior. Esta carga epidemiológica se concentró de manera desproporcionada en Argentina, Brasil, Colombia y México, países que agruparon el 90% de los contagios

y el 88% de las muertes a nivel regional, siendo Brasil el territorio con la mayor tasa de mortalidad (6).

La complejidad de este panorama epidemiológico se agrava significativamente por la diversidad del patógeno. El virus del dengue se presenta en cuatro serotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Actualmente, existe una circulación simultánea de estos cuatro serotipos en diversos países de las Américas, habiéndose detectado con mayor frecuencia las variantes DENV-3 y DENV-4 durante el 2023 (11). Esta circulación concurrente representa un factor de riesgo crítico, ya que las infecciones secundarias por un serotipo diferente aumentan la probabilidad de desarrollar formas severas de la enfermedad. Como reflejo de esta dinámica, la gravedad clínica de las infecciones ha mostrado un incremento alarmante respecto a los últimos cinco años; además de las altas cifras de mortalidad regionales, naciones como Colombia han registrado picos críticos alcanzando los 1.425 casos exclusivos de dengue grave, una tendencia de agravamiento que también afecta directamente a países como Perú y Bolivia(11).

En Colombia durante el 2026, según los reportes de la semana epidemiológica, se resalta el registro de 25.378 casos de los cuales 15. 444 (60,9 %) son sin signos de alarma, 9 694 (38,2 %) con signos de alarma y 240 (0,9 %) de dengue grave. En los departamentos con mayor incidencia se registran tasas superiores a 180 casos por 100.000 habitantes donde la mayor incidencia se observa en menores de 17 años con 109,7 casos por 100.000 habitantes. Así mismo, el 16,4 % de los municipios en situación de riesgo, se encuentran por encima de lo esperado y aquellos con población mayor a 100 000 habitantes en riesgo para dengue el 33,3 % se sitúan por encima de lo esperado, comparado con su comportamiento histórico. Adicionalmente, se han notificado 72 muertes probables por dengue las cuales se han confirmado siete casos,

se han descartado 25 casos y se encuentran en estudio 40 casos, de los cuales dos casos proceden del exterior. A la fecha, la letalidad nacional por dengue es de 0,03 %, inferior a la meta establecida (4).

Actualmente no se cuenta con un tratamiento específico para el dengue, suele tratarse con acetaminofén para controlar el dolor. Se evitan los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno y la aspirina, ya que pueden aumentar el riesgo de sangrado y las personas con dengue hemorrágico (DH) a menudo necesitan hospitalización (12)

A pesar de los avances significativos en el desarrollo de vacunas, actualmente no existe una opción que ofrezca una protección completa y duradera. Se han desarrollado diversos tipos de vacunas incluyendo vacunas vivas atenuadas, inactivadas, de ADN, de subunidades recombinantes, basadas en péptidos y en ARNm que han mostrado diferentes niveles de eficacia y seguridad. Sin embargo, su efectividad es variable según el serotipo del virus, el estado inmunológico previo del individuo (seropositivo o seronegativo) y la edad (13).

Recientemente Colombia inició en febrero de 2026 la introducción escalonada de la vacuna tetravalente Qdenga® en su esquema nacional de inmunización, priorizando inicialmente a niños de 9 años, personal vacunador y equipos de control vectorial (14). Aunque este biológico ofrece una eficacia demostrada de entre el 60 % y el 97%, brindando mayor protección a personas con infecciones previas, su implementación enfrenta importantes limitaciones y restricciones clínicas, principalmente, la vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas, en periodo de lactancia y en pacientes inmunosuprimidos (7).

Acorde a esta información, sobre las nuevas terapias, su poco uso y eficacia en la región de las Américas, además de considerar las otras alternativas farmacológicas

brindadas para la resolución de la enfermedad, surge la necesidad de proponer posibles blancos terapéuticos, lo que impactaría en la disminución de la mortalidad. Para comprender los mecanismos moleculares subyacentes a la infección por el virus del dengue y su impacto en la calidad de vida en zonas endémicas, el análisis de Expresión Génica Diferencial (DEG) se ha consolidado como una herramienta fundamental. Diversos estudios han empleado esta aproximación transcriptómica para caracterizar la respuesta del huésped e identificar posibles blancos terapéuticos. Entre estos destaca un metaanálisis de Plaça y colaboradores (15) que integró masivamente datos transcriptómicos de múltiples plataformas de microarreglos y ensayos clínicos alojados en la base de datos pública GEO (tales como las cohortes GSE146658, GSE152255, entre otras). Este estudio comparó la expresión diferencial en casos de dengue, COVID-19 e influenza. Sus resultados evidenciaron una fuerte regulación a la baja de genes como *IFIT5*, *ISG15* y *HERC5* durante la fase aguda tardía del dengue, mientras que transcritos como *SPATS2L*, *OAS2*, *ZBP1* e *IFI44L* mostraron una regulación a la alta. Asimismo, identificaron que genes clave de la inmunidad adaptativa (*AIM2*, *OAS1*, *SIGLEC1* e *IFIH1*) son fundamentales para la adaptación del virus al hospedero.

Enfocándose en la progresión clínica, un estudio realizado por Zhong y colaboradores (16) evaluó perfiles de expresión diferencial para contrastar casos de dengue clásico (DF) y dengue hemorrágico (DHF). Mediante la reevaluación de conjuntos de datos públicos, encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de genes como *ESR1*, *AKT1*, *CAV1*, *FBXO6* y *MAGED1*. Este último, en conjunto con *STAT* e *IL12A*, fue asociado directamente con la progresión hacia dengue hemorrágico, proporcionando una aproximación clara de cómo la evolución hacia estadios graves está impulsada por genes determinantes.

En la misma línea de disrupción celular, Suppiah y colaboradores (17) realizaron un análisis transcriptómico comparativo entre pacientes infectados y controles sanos, donde destacó una alteración profunda en la expresión de genes relacionados con la matriz extracelular y las uniones celulares. Este estudio identificó perfiles de expresión diferencial asociados a la replicación viral, el estrés oxidativo y la activación de linfocitos T (hiperactivación de *CAPRINI*, *USP18*, *OAS2* y *RRBP1*), al mismo tiempo que documentó la represión de genes como *TNFRSF25*, *RALGPS1* y *CDIC*. Estos resultados confirmaron una alteración sistémica del microambiente celular durante el curso de la infección.

Complementando los hallazgos clínicos, el análisis de la cinética de infección en modelos *in vitro* ha resultado esencial para diseccionar las respuestas transcripcionales tempranas del huésped en un ambiente controlado. En este contexto, destaca una investigación reciente (2025) desarrollada en Colombia por el Grupo de Biología y Control de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Antioquia (18). En este estudio, los autores evaluaron la modulación de la respuesta antiviral y proinflamatoria en macrófagos derivados de monocitos humanos infectados con DENV-2. Mediante el uso de secuenciación masiva de ARN (RNA-seq) a lo largo de una rigurosa escala temporal (1.5, 3, 5.5, 10 y 24 horas post-infección), caracterizaron una huella transcripcional que evidencia la activación progresiva de vías inmunológicas, citoquinas y receptores tipo Toll (TLR), y demostraron cómo dichos genes tempranos pueden ser modulados por factores externos para evitar una inflamación exacerbada. Cabe destacar que la altísima resolución temporal de la respuesta celular aportada por este estudio y la disponibilidad pública de su conjunto de datos transcriptómicos (GSE297386), lo convirtieron en el modelo de base idóneo para la presente investigación, permitiendo emplear sus datos crudos para reevaluar

computacionalmente el comportamiento sistémico y priorizar las redes de los genes más profundamente reprimidos por el virus.

3. MARCO REFERENCIAL

3.1 Generalidades del dengue

3.1.1 Características virológicas y serotipos

El virus del dengue (DENV) es un virus de ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva, clasificado dentro del género *Orthoflavivirus* de la familia Flaviviridae (19).

Hay cuatro serotipos antigénicamente distintos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, los cuales son capaces de causar enfermedad en humanos, los cuatro serotipos pueden causar dengue severo, el riesgo de enfermedad severo aumenta notablemente durante una infección secundaria con un serotipo heterólogo, sin embargo, el dengue severo (SD) también puede ocurrir durante infecciones primarias o posteriores, influenciado por el estado inmunitario del huésped, la edad, las comorbilidades y los factores de virulencia viral.

3.1.2 Vectores y ciclo de vida.

La transmisión y el mantenimiento del virus del dengue en las poblaciones humanas dependen de un ciclo epidemiológico continuo que involucra indispensablemente a un vector. El principal agente transmisor es el mosquito *Aedes aegypti* el cual se ha adaptado bien a entornos urbanos y muestra una marcada preferencia por alimentarse de sangre humana durante el día. Este vector desempeña un papel crucial en el ciclo de transmisión de la enfermedad, adquiriendo el virus al alimentarse de individuos

virémicos y transmitiéndolo posteriormente a nuevos hospedadores tras un período de incubación. Esta eficiente interacción vector-hospedador facilita la propagación (20).

A. aegypti se propaga de manera acelerada por varios factores: el crecimiento desordenado de la población, la mala gestión de residuos que se acumulan y promueven criaderos, el almacenamiento de agua en recipientes a la intemperie y factores climáticos. Su expansión se debe también al traslado de personas y objetos que van de un lugar a otro.

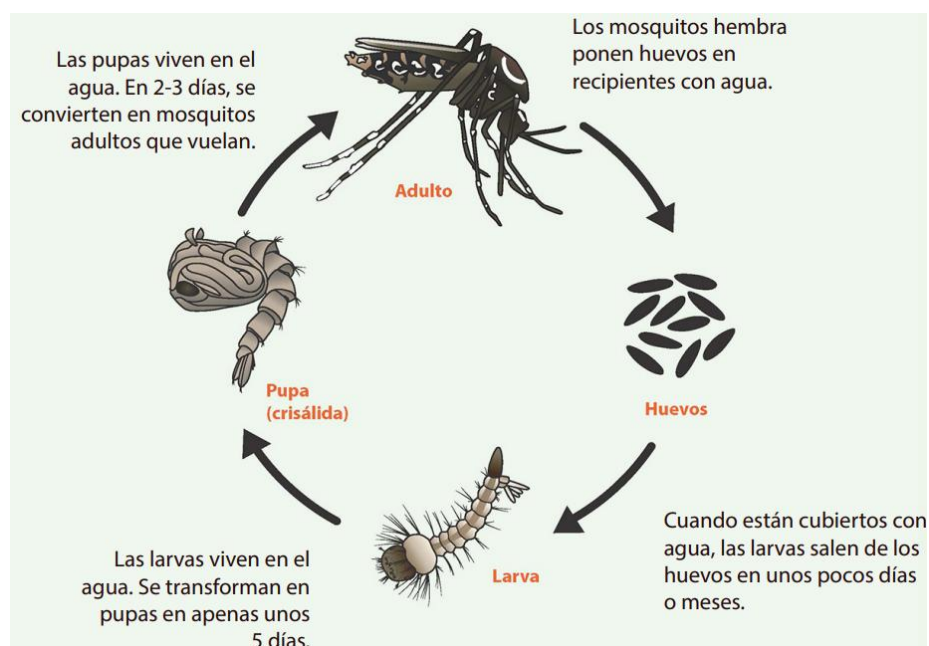


Figura 1. Ciclo biológico del *A. aegypti*. Fuente: adaptado de CDC, 2023 (21)

Aedes albopictus también conocido como “tigre asiático” coexiste con *A. aegypti* y se considera el segundo vector más importante en el continente americano. Esta especie es propia de los límites de los bosques donde se adapta a ambientes rurales, suburbanos y urbanos. Deposita sus huevos y se desarrolla en criaderos naturales y en recipientes artificiales en las áreas urbanas. El virus puede ser transmitido por vía transovárica y sexual (22).

Actualmente *A. albopictus* se convierte en un vector eficiente por su facilidad para moverse entre ambientes urbanos y selváticos, e interactuar constantemente con la diversidad viral de la fauna silvestre. Dada la capacidad de madurar huevos sin requerir alimentación previa con sangre y de ovopositar entre 32 y 80 huevos por ciclo gonotrófico una hembra estaría en capacidad de producir, aproximadamente, 280 huevos por mes, ya que cada ciclo gonotrófico tiene una duración promedio de tres días. La duración del ciclo gonotrófico es un factor importante: se sabe que *A. aegypti* tarda cerca de cuatro días en completarlo y *A. albopictus*, tres días. Al presentar este último un ciclo más corto, el número de picaduras sobre el huésped aumenta, lo que podría generar un incremento en la capacidad vectorial (23).

3.2 Epidemiología en las Américas y Colombia

3.2.1 Situación epidemiológica en las Américas.

En el 2024, en las américas se reportaron más de 12,6 millones de casos siendo esto, casi el triple de casos con respecto al año anterior. Los países con mayor concentración fueron Argentina, Brasil, Colombia y México. Por otro lado, la mortalidad en estos países está entre el 88%, los cuales se concentran principalmente Brasil (6). Su incidencia ha venido aumentando con un reporte total de 1.936.226 casos sospechosos, de los cuales el 39% fueron confirmados por laboratorio y el 0,1% fueron clasificados como dengue grave, sin embargo, la letalidad ha sido del 0,042% con un registro de 804 muertes (10).

3.2.2 Situación epidemiológica en Colombia.

En Colombia, la vigilancia epidemiológica del dengue, coordinada a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y el Instituto Nacional

de Salud (INS), evidencia que la enfermedad mantiene un comportamiento endémico con picos epidémicos recurrentes, afectando de manera desproporcionada a poblaciones vulnerables. Históricamente, la mayor carga de morbilidad se concentra en grupos etarios jóvenes y adultos (entre los 10 y 39 años), impactando predominantemente a poblaciones de estratos socioeconómicos bajos y comunidades con regímenes de salud subsidiados (24).

La dinámica de transmisión en el país genera una alta presión sobre el sistema hospitalario. Una gran proporción de los pacientes que progresan a dengue con signos de alarma y dengue grave requieren hospitalización inmediata. Durante los años recientes (2025 y principios de 2026), el país ha mantenido tasas de incidencia marcadamente elevadas, superando los cientos de miles de casos notificados anuales. Este panorama se agrava por la confirmación de la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus (DENV-1 a DENV-4) y una tendencia al alza en la propagación territorial, afectando gravemente a departamentos de diversas regiones geográficas (4,5)

La persistencia y el incremento en la incidencia del dengue en el territorio nacional están estrechamente relacionados con la variabilidad climática. Los periodos cálidos exacerbados por el cambio climático y el Fenómeno del Niño facilitan la proliferación del vector. A estos factores ambientales se suman determinantes sociodemográficos críticos, como la urbanización desordenada, el crecimiento demográfico, la migración y la alta movilidad poblacional. Adicionalmente, el panorama entomológico se ha complejizado por la expansión territorial de vectores secundarios como *A. albopictus*, el cual ha aumentado su presencia en los municipios del país en el último periodo, elevando el riesgo de transmisión concurrente (5,25)

Desde el punto de vista clínico, la progresión hacia desenlaces fatales está fuertemente ligada a complicaciones sistémicas y manifestaciones hemorrágicas. Las características clínicas asociadas a un mayor riesgo de mortalidad incluyen acumulación de líquidos, hipotensión y alteraciones neurológicas, como somnolencia o irritabilidad. Esto subraya la necesidad de un reconocimiento temprano de los signos de alarma. Sin embargo, el control de la morbilidad enfrenta barreras estructurales; los análisis de salud pública indican que la baja percepción del riesgo por parte de la población retrasa la búsqueda oportuna de atención médica, lo que dificulta las acciones de promoción, prevención y el manejo clínico temprano (22)

3.3 Manifestaciones clínicas: tipos y severidad.

La enfermedad presenta un curso dinámico que evoluciona a través de tres etapas fisiopatológicas bien definidas: la fase febril, la fase crítica y la fase de recuperación (figura 2).

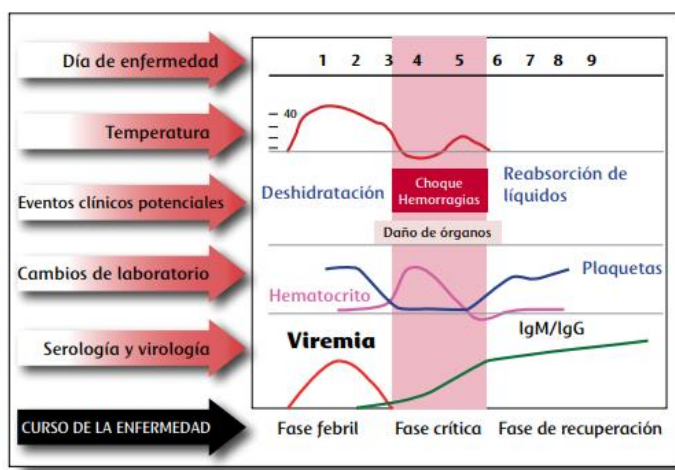


Figura 2. Desarrollo de la enfermedad del dengue. Fuente: adaptado de OPS, 2015 (8).

3.3.1 Fase febril.

Se presenta con fiebre alta y repentina, puede ser bifásica. Dura de 2 a 7 días acompañada de enrojecimiento facial, eritema, dolor corporal generalizado, mialgia,

artralgia, cefalea y dolor retro orbitario junto con manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel. Asimismo, puede haber un aumento del tamaño del hígado, que puede ser doloroso a la palpación. A nivel clínico, la primera anomalía del hemograma es una disminución progresiva del recuento total de glóbulos blancos. Una prueba (PT) positiva en esa fase indica un aumento de la probabilidad de que los pacientes tengan dengue(8).

3.3.2 Fase crítica.

Entre los 3 y 7 días de desarrollo de la enfermedad, la temperatura desciende y se mantiene a 37,5 °C o menos, por lo general, puede haber un aumento de la permeabilidad capilar e incremento en los niveles del hematocrito repercutiendo en la hemodinámica del paciente manifestándose en una alteración de la presión arterial acompañada de taquicardia y de otros signos iniciales de choque, sin caída de la tensión arterial. Hay extravasación de plasma, que por lo general dura de 24 a 48 horas y suele preceder leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15% a 20% de formas atípicas, seguida de una rápida disminución del recuento de plaquetas. Puede cursar con descompensación hemodinámica, a su vez, si el período de choque es prolongado o recurrente, produce hipoperfusión de órganos, con hipoxia y deterioro progresivo del paciente. Puede, entonces, presentarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico múltiple, que se acompañan de acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Los pacientes que mejoran después de la caída de la fiebre se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Los pacientes que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma son casos de dengue con signos de alarma, que, en algunos casos durante las diferentes etapas de la enfermedad, son los que evolucionan a las formas graves de la enfermedad(8).

3.3.3 Fase de recuperación.

Tras superar el periodo crítico de extravasación, el paciente ingresa a la fase de recuperación, un proceso que suele extenderse entre 48 y 72 horas. En estos casos, mejora el estado general y el estado hemodinámico aumentando la diuresis. El hematocrito se estabiliza o puede ser más bajo debido al efecto de dilución causado por el líquido reabsorbido. El número de glóbulos blancos comienza a subir con el aumento de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos. La recuperación del número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos (8).

3.4 Tratamiento actual: fármacos y vacunas en Américas y Colombia.

3.4.1 Manejo terapéutico.

Las acciones individuales van dirigidas al diagnóstico, manejo y seguimiento del paciente de acuerdo con lo dispuesto en la guía de atención integral del paciente con dengue el cual expresa que los datos de la anamnesis y el examen físico serán utilizados para la estratificación de casos y para orientar las medidas terapéuticas pertinentes. Teniendo presente la dinámica de la enfermedad y que el paciente puede evolucionar de un estadio a otro rápidamente. El manejo adecuado de los pacientes depende del reconocimiento precoz de los signos de alarma, el continuo monitoreo y Re-estratificación de los casos y el inicio oportuno de la reposición hídrica. Es por esto por lo que se clasifica en tres grupos teniendo como criterios de clasificación área endémica, síntomas con temporalidad y comorbilidades.

Tabla 1. Clasificación y manejo clínico de los casos de dengue según la OPS-OMS

	Grupo A	Grupo B1	Grupo B2	Grupo C
Clasificación de gravedad	dengue sin signos de alarma	dengue sin signos de alarma	dengue con signos de alarma	dengue grave
Criterios de grupo	Buena tolerancia a líquidos por vía oral, micción una vez cada seis horas, sin riesgo social ni comorbilidad	Con comorbilidad (hipertensión, diabetes mellitus, entre otras) o algún riesgo social	Pacientes con caídas de fiebre y con signos de dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargo, irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia y aumento progresivo del hematocrito	Paciente con una o más manifestaciones de choque o dificultad respiratoria, sangrado y compromiso graves de órganos (daño hepático, miocarditis, entre otros)
Nivel de atención para manejo	Nivel primario (Tratamiento en casa)	Posible remisión a hospital requiere observación por comorbilidad asociada	Remisión a hospital y administración de líquidos vía intravenosa	Unidad de cuidados intensivos

3.4.2 Programa de vacunación contra el dengue en Colombia.

En respuesta a la alta carga epidemiológica y en cumplimiento de la Ley 2406 de 2024, a partir del 14 de febrero de 2026, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia inició la introducción escalonada de la vacuna contra el dengue en el esquema nacional de inmunización. Esta política de salud pública, respaldada por las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los planes estratégicos globales frente a enfermedades tropicales, posiciona a Colombia como el cuarto país suramericano en adoptar dicha medida. No obstante, la autoridad sanitaria enfatiza que la vacunación constituye una estrategia complementaria a las acciones ininterrumpidas de control vectorial, atención clínica y vigilancia epidemiológica (14).

El biológico a implementar es la vacuna tetravalente Qdenga®, la cual está precalificada por la OMS y cuenta con registro del Invima. Esta protege contra los cuatro serotipos del virus (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) y tiene una eficacia demostrada de entre el 60 % y el 97 %, ofreciendo una mayor protección en personas que han padecido la enfermedad previamente (14).

3.4.3 Limitaciones: eficacia de la vacuna

El uso del biológico Qdenga® reporta las siguientes limitaciones y contraindicaciones de acuerdo con su perfil de seguridad y eficacia:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier dosis previa; inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluyendo terapias inmunosupresoras (p. ej., quimioterapia o el uso de corticoides sistémicos ≥ 20 mg/día durante 4 semanas o más); infección sintomática por VIH o asintomática con deterioro inmunológico evidente; así como durante el embarazo y el periodo de lactancia (26).

Poblaciones con datos limitados o no estudiadas: No se dispone de datos suficientes de seguridad y eficacia en niños menores de 4 años, adultos mayores de 60 años ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática (7,26).

Viremia transitoria: Se ha detectado en el 49 % de los individuos seronegativos tras la primera dosis. Generalmente, se presenta durante la segunda semana posterior a la aplicación y tiene una duración media de 4 días (26).

Reacciones adversas frecuentes: Las manifestaciones más comunes incluyen dolor en el sitio de inyección (≈ 50 %), cefalea (≈ 35 %), mialgia (≈ 31 %), eritema y fiebre (≈ 11 %). En su mayoría, estos eventos son de intensidad leve a moderada y suelen aparecer en los dos días posteriores a la inmunización (7,26).

Eficacia variable: La protección contra el dengue grave muestra un intervalo de confianza amplio (IC del 70 %: 31.5 - 86.9 %). Asimismo, la eficacia en pacientes seronegativos es menor para los serotipos DENV-3 y DENV-4, sin que exista evidencia clara de protección cruzada para dichos serotipos (7,26).

Ausencia de datos en población adulta: La eficacia clínica en adultos de 17 a 60 años se extrapola de los estudios realizados en población pediátrica, dado que no existen ensayos clínicos directos en este rango etario.

4. DISEÑO METODOLÓGICO.

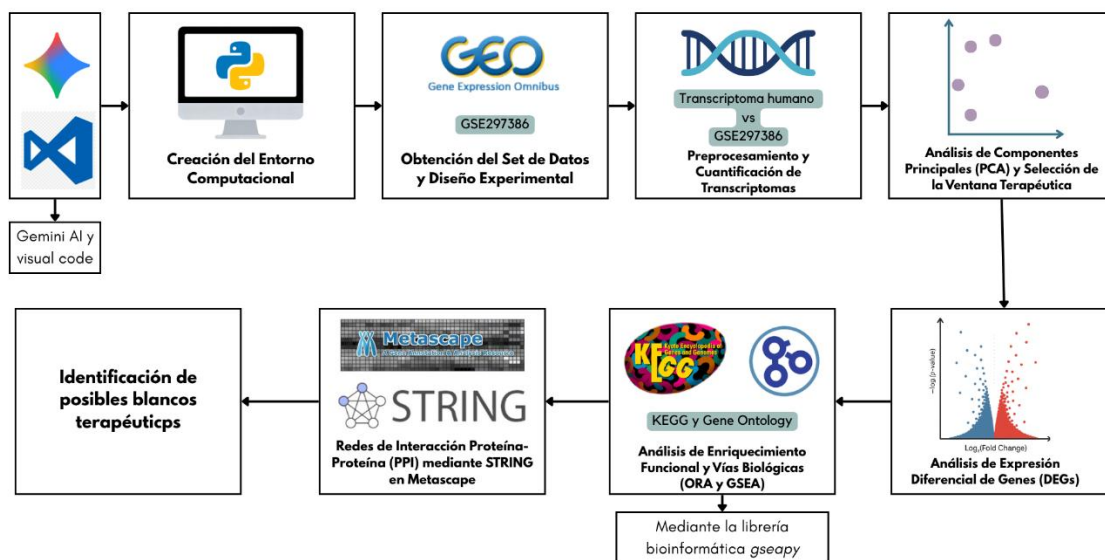


Figura 3. Esquema de la metodología propuesta. **Elaboración propia.**

4.1 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo son los perfiles transcripcionales de células humanas infectadas por dengue, la población es el conjunto de datos de secuenciación masiva de ARN (RNA-seq) de modelos *in vitro* de infección por el virus del dengue y la muestra es el set de datos del repositorio Gene Expression Omnibus con número de acceso GSE297386 (27) donde se analizaron en conjunto dando prelación a los datos de 24 horas post-infección.

4.2 HIPÓTESIS, VARIABLES, INDICADORES

4.2.1 Variables del estudio.

Se evaluó la variable independiente (cinética temporal de la infección por el virus del dengue en intervalos de 1, 3, 5.5, 10 y 24 horas post-infección) y una dependiente (perfil de expresión génica y modulación de vías biológicas de la célula huésped).

4.2.2 Hipótesis nula

La infección por el virus del dengue no induce cambios significativos en el perfil transcripcional ni en la activación de rutas biológicas de las células huésped post-infección, en comparación con las células control.

4.2.3 Hipótesis alterna

La infección por el virus del dengue induce cambios significativos en el perfil transcripcional y en la activación de rutas biológicas de las células huésped post-infección, en comparación con las células control.

4.2.4 Análisis estadístico.

Se llevó a cabo un análisis de los resultados obtenidos a partir de herramientas bioinformáticas y modelos matemáticos de reducción de dimensionalidad como el PCA, utilizando librerías de Python como scikit-learn, statsmodels y pandas. La significancia estadística de los genes diferencialmente expresados se determinó mediante el cálculo del p-valor ajustado ($< 0,05$) y el Log2 Fold Change. Para el análisis de enriquecimiento funcional (ORA y GSEA), se utilizaron algoritmos de la librería gseapy con 1000 permutaciones empíricas

para validar la representatividad de las rutas biológicas de KEGG y Gene Ontology.

4.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

4.3.1 Creación del entorno computacional y herramientas de desarrollo

Para garantizar la estandarización, reproducibilidad y el aislamiento de las dependencias de software, el flujo de trabajo bioinformático se diseñó sobre una arquitectura basada en Linux. Se utilizó el Subsistema de Windows para Linux (WSL 2) ejecutando la distribución Ubuntu 22.04 LTS.

La gestión de paquetes y la creación de entornos virtuales dedicados para cada fase del análisis se realizó mediante el gestor Conda (<https://www.anaconda.com/download>). Todo el proceso de programación, ejecución de scripts, manejo de terminales y revisión de resultados fue desarrollado principalmente utilizando el Entorno de Desarrollo Integrado (IDE) - Visual Studio Code (VS Code) (<https://code.visualstudio.com/>). El uso de VS Code permitió la integración fluida entre terminales *Bash* para la ejecución de herramientas de línea de comandos y notebooks o scripts nativos para el análisis estadístico y visualización.

4.3.2 Obtención del set de datos y diseño experimental

El conjunto de datos crudos de secuenciación masiva de ARN (RNA-seq) se obtuvo de un modelo *in vitro* de infección por el virus del dengue, alojado en el repositorio público Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) con el número de acceso GSE297386 (27).

El diseño experimental original abarcó un estudio de cinética temporal (curso de infección). El set de datos incluyó muestras de células infectadas con dengue y sus respectivos controles sanos (Mock) extraídas a diferentes intervalos de tiempo post-infección (hpi) (1,5, 3, 5,5, 10 y 24 hpi). Esta estructura de datos permitió evaluar la evolución y el comportamiento progresivo de la respuesta transcripcional del huésped frente al virus.

4.3.3 Preprocesamiento y cuantificación de transcriptomas

El mapeo y la cuantificación de la expresión génica a partir de las lecturas crudas de secuenciación (*reads*) para todas las horas evaluadas se realizó utilizando la herramienta Salmon (28), proceso que se ejecutó en lenguaje de consola de comandos (Bash) y se automatizó mediante *shell scripts* (.sh) ejecutados directamente desde la terminal de Ubuntu integrada en VS Code. A través de este entorno, Salmon llevó a cabo una cuantificación cuasi-mapeada (*quasi-mapping*) contra el transcriptoma humano de referencia [GRCh38.p14], generando así archivos de conteo de transcritos de alta precisión y mitigando los sesgos técnicos inherentes al proceso de secuenciación.

4.3.4 Desarrollo del Análisis de Componentes Principales (PCA)

Para comprender el comportamiento global de la infección a lo largo del tiempo y evaluar la variabilidad biológica entre las réplicas, se programó en Python (v3.x) dentro de VS Code un Análisis de Componentes Principales (PCA) utilizando los datos de expresión de todas las horas post-infección, manejando la importación y estructuración de la matriz de conteos con *pandas* y las transformaciones matriciales con *numpy*. El modelo matemático de reducción de dimensionalidad se ejecutó utilizando la clase PCA del módulo

de descomposición de la librería de aprendizaje automático *scikit-learn* (27), y su proyección bidimensional de la varianza, visualizada mediante *seaborn* y *matplotlib* reveló la trayectoria transcripcional de la infección evidenciando que a las 24 horas post-infección (24 hpi) se producía un punto de inflexión crítico donde el perfil de las células infectadas divergía significativamente de los controles Mock; con base en este comportamiento, se seleccionó el punto de las 24 hpi como la ventana óptima para realizar los análisis posteriores de expresión diferencial.

4.3.5 Análisis de expresión diferencial de genes (DEGs)

A partir de la selección de las 24 hpi, la identificación de los Genes Diferencialmente Expresados (DEGs) se procesó computacionalmente mediante scripts en Python ejecutados en VS Code, contrastando exclusivamente el grupo infectado a las 24 horas frente a su respectivo control. Para este fin, se empleó *pandas* y el motor *openpyxl* en la limpieza estructural y el filtrado de las tablas de expresión, apoyando los cálculos estadísticos en *statsmodels* y *numpy*, finalmente, para destacar la significancia biológica ($\text{Log2 Fold Change absoluto} > [1,5]$) y estadística ($\text{p-valor ajustado} < 0,05$), se construyeron diagramas de dispersión tipo Volcano Plot utilizando *matplotlib* y *seaborn* estratificando los DEGs resultantes en genes regulados al alza (UP) y a la baja (DOWN).

4.3.6 Análisis de enriquecimiento funcional y vías biológicas (ORA y GSEA)

Para contextualizar biológicamente las listas de DEGs a las 24 hpi, se programaron en Python dentro de VS Code algoritmos para el Análisis de Sobre-representación (ORA) y el Análisis de Enriquecimiento de Conjuntos

de Genes (GSEA), utilizando como motor central para la consulta de bases de datos KEGG, Gene Ontology y la librería bioinformática *Gseapy*. En el enfoque ORA, las listas filtradas y preparadas con *pandas* se analizaron a través de la API de enriquecimiento integrada en *Gseapy*, mientras que para el GSEA se generó un ranking métrico de todo el transcriptoma a las 24 hpi utilizando *pandas* y *numpy* para posteriormente ejecutar la función prerank de *Gseapy* con 1000 permutaciones empíricas.

4.3.7 Red de interacción proteína-proteína (PPI)

Con el objetivo de traducir la respuesta transcripcional observada a las 24 hpi a un contexto de interacción proteica e identificar los genes centrales (hubs) responsables del colapso homeostático, el análisis de topología de redes se enfocó exclusivamente en los genes diferencialmente expresados a la baja. La curación de los identificadores genómicos de esta subpoblación, la eliminación de duplicados y la exportación de la lista de genes candidatos se realizó en el lenguaje Python, utilizando los métodos de manipulación de *DataFrames* de la librería *pandas* en el entorno de desarrollo VS Code. Posteriormente, esta lista depurada de transcritos reprimidos fue suministrada a la plataforma web Metascape, la cual emplea la base de datos STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*, v12.0) para la construcción, mapeo y visualización de la red de interacción proteína-proteína (PPI).

5. RESULTADOS

5.1 Análisis del PCA

El análisis de componentes principales (PCA) permitió reducir la dimensionalidad de los datos transcriptómicos demostrando una trayectoria clara y secuencial de la respuesta celular frente a la infección por el virus del Dengue donde se obtuvieron dos componentes principales (PC1 y PC2) los cuales representan las transiciones biológicas clave durante el curso de la infección (**figura 4**).

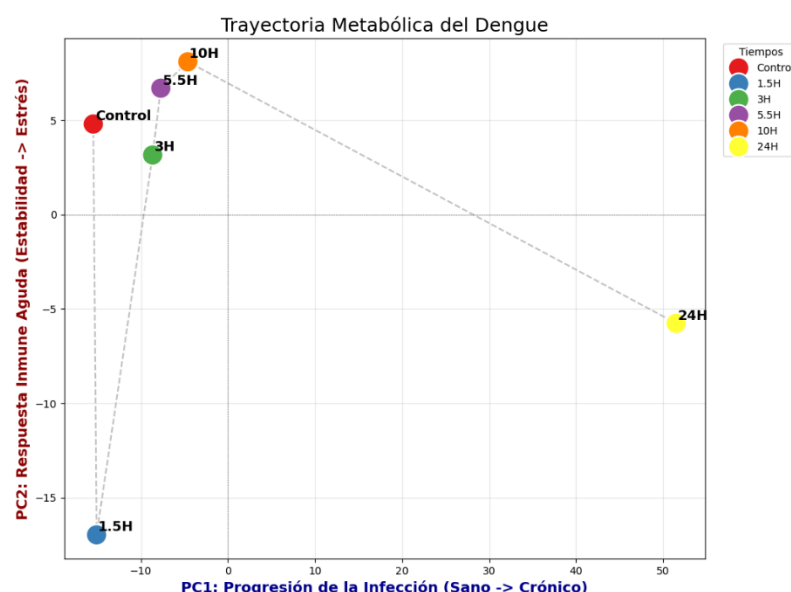


Figura 4. Análisis de Componentes Principales (PCA). El gráfico bidimensional representa la variabilidad conjunta de los perfiles de expresión génica en los diferentes tiempos evaluados. Cada nodo de color representa el estado global de la célula en un punto temporal específico (Control, 1.5H, 3H, 5.5H, 10H y 24H post-infección). La línea discontinua ilustra la trayectoria cronológica del estado celular.

La trayectoria demuestra cómo el estado basal inicia con el grupo control (Sano) en donde al empezar la infección, se observa un desplazamiento hacia el punto 1,5 horas, representando la fase inicial de incubación del virus, caracterizada por una reprogramación transcriptómica súbita tras la entrada del virus y el reconocimiento de patrones asociados a patógenos (PAMPs). Posteriormente, entre las 3 y 10 horas post-

infección se observa un ascenso constante en el PC2 entendiéndose como una respuesta inmune aguda y el desarrollo del estrés celular. La cercanía relativa entre los puntos 3 H, 5,5 H y 10 H sugiere una progresión coordinada donde la célula intenta recuperar la homeostasis o montar una defensa antiviral alcanzando un pico a las 10 horas.

Finalmente, el cambio más significativo se observa entre los puntos 10 H y 24 H por el desplazamiento hacia la derecha a lo largo del eje PC1 entendiéndose como una divergencia respecto al estado saludable, marcando una fase de infección establecida, en este punto, está el mayor estrés celular a partir de la replicación viral masiva resultando en un perfil de expresión génica drásticamente alterado.

5.2 Análisis de expresión diferencial

En el perfil de expresión diferencial reflejado en los *Volcano Plots* (**Figura 5**), se visualiza simultáneamente la magnitud del cambio biológico de cada gen expresado diferencialmente como Log2 Fold Change (eje X) y su significancia estadística como Log10 P-value (eje Y). En comparación con las células infectadas por el virus del Dengue (DENV) contra el control sano.

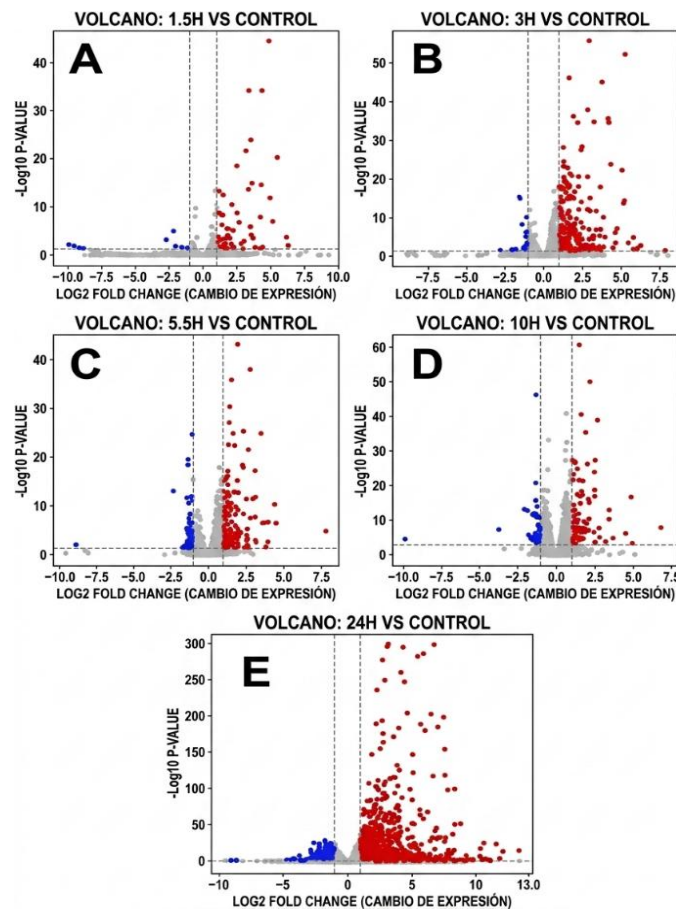


Figura 5. Evolución temporal del perfil de expresión génica diferencial tras la infección por DENV. Los paneles A - E presentan gráficos de volcanes que visualizan la expresión génica diferencial global entre células infectadas con el virus del Dengue (DENV) y controles no infectados en cinco puntos cronológicos cronológicos: 1,5 H, 3 H, 5,5 H, 10 H y 24 H post-infección. En cada gráfico, el eje X muestra el Log_2 Fold Change (magnitud del cambio de expresión) y el eje Y muestra el $-\text{Log}_{10}$ P-value (significancia estadística).

Durante la progresión temporal comprendida en la figura 5 entre el Panel A (1,5 h) y el Panel C (5,5 h), la dispersión de los datos se mantiene baja. Se registra una cantidad reducida de genes, tanto con expresión a la baja como al alza, que logran superar los umbrales establecidos.

Posteriormente, a las 10 horas (panel D) , se evidencia un incremento moderado en la densidad de la expresión diferencial hacia ambos extremos de los umbrales, lo que demuestra una mayor separación entre el grupo de genes expresados a la baja y el grupo de genes expresados a la alta.

Finalmente, la alteración drástica se evidencia en la distribución de los datos consolidados a las 24 horas (panel E). En este punto se destacan dos diferencias fundamentales respecto a las fases anteriores, caracterizadas principalmente por una predominancia de la expresión a la alta.

Para visualizar y validar la evolución temporal de los transcritos más representativos durante la infección (**Figura 6**), se realizó un mapa de calor (heatmap) basado en los niveles de expresión normalizados (*Z-score*). Este análisis evidenció que, durante las primeras horas post-infección (1,5H a 10H), la mayoría de los genes clave mantienen niveles de expresión cercanos a los basales. No obstante, en esta etapa inicial se logran capturar dinámicas de respuesta temprana y transitoria, evidenciadas por genes como *CXCL2*, el cual alcanza su pico máximo de inducción a la hora 1.5 post-infección para luego ser rápidamente atenuado.

Sin embargo, el comportamiento transcripcional experimenta un cambio drástico al alcanzar las 24 horas, confirmando este punto temporal como el punto máximo de la reprogramación genómica inducida por el DENV. En esta fase tardía, el mapa de calor demuestra que, por un lado, se observa el "encendido" abrupto y coordinado del módulo proinflamatorio y antiviral, visualizado mediante la fuerte sobreexpresión simultánea de la quimiocina *CXCL10* y los efectores estimulados por interferón (*IFNL1*, *ISG20* e *IFITM1*).

En marcado contraste, y de forma paralela a esta activación defensiva, el gráfico ilustra una fuerte caída en los niveles de expresión de factores críticos para el mantenimiento de la homeostasis celular de genes como *AUNIP* y *SLC35F3*.

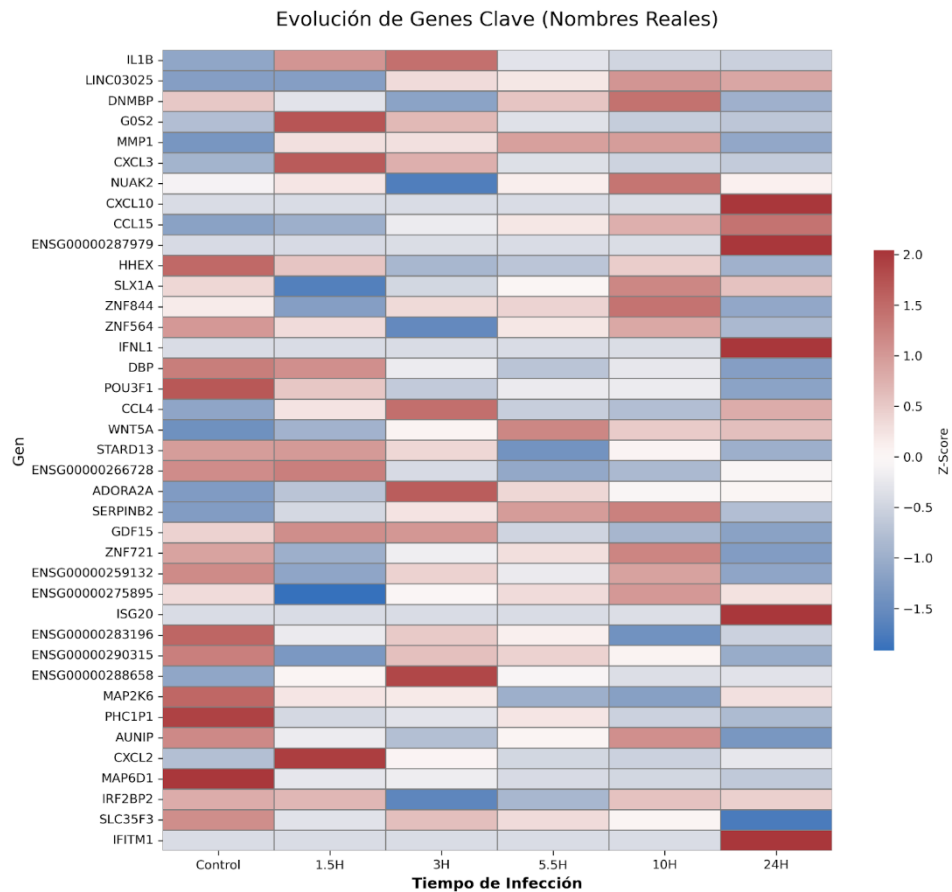


Figura 6. Evolución temporal del perfil de expresión de genes clave durante la infección por DENV. El mapa de calor (heatmap) representa los niveles de expresión normalizados (Z-score) de transcritos representativos, evaluados desde la fase temprana (1.5 horas) hasta la fase tardía (24 horas) post-infección, en comparación con el control.

El análisis del perfil transcripcional de las células infectadas a las 24 horas post-infección clasifica los transcritos con mayor magnitud de cambio en dos dominios funcionales: genes sobreexpresados y genes reprimidos (**Figura 7**). Esto demuestra cómo la dinámica de expresión génica y la progresión de la infección varían a lo largo del tiempo.

Dentro del grupo de transcritos sobreexpresados, se presume que la célula huésped destina sus recursos a montar una respuesta inmune exacerbada. En este bloque, el gen CXCL10 destaca con un *Log2 Fold Change* de 13.3, lo que denota una potente activación de las rutas quimiotácticas, las cuales son representativas de la fase grave del dengue (29) En paralelo, la sobreexpresión de factores esenciales para el

establecimiento del estado antiviral, tales como IFITM1 (12.0), IFNL1 (11.8), ISG20 (11.5), IL27 (10.7) y CCL8 (10.6), refleja la consolidación de una cascada de citoquinas fundamental para la evolución de la enfermedad. El significado biológico detallado y la función inmunológica de estos principales efectores inducidos se resumen en la Tabla 2.

Asimismo, el dominio de genes reprimidos exhibe un perfil que sugiere el abandono de las funciones preventivas y de mantenimiento celular en respuesta a los procesos virales. Dentro de los transcritos con represión más significativa se encuentra MATR3, con un *Log2 Fold Change* de -9. Dado que esta proteína es crítica para la estabilización del ARN mensajero endógeno(30), su drástica caída sugiere una estrategia orquestada por el dengue para desestabilizar el ARN de la célula huésped. Esto permite reducir la competencia traslacional, asegurando que los ribosomas celulares se dediquen de manera prioritaria a la síntesis de proteínas virales (39).

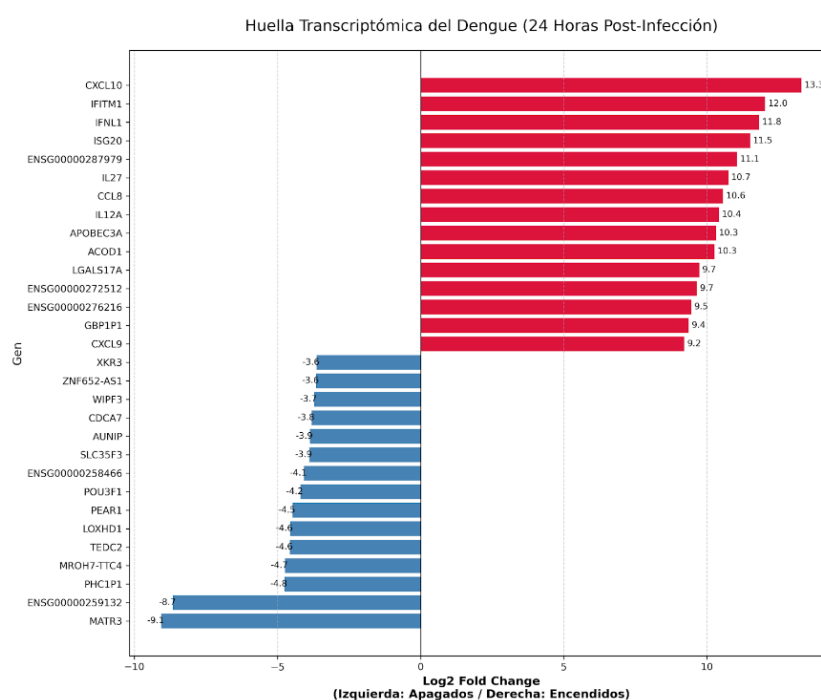


Figura 7. Perfil de divergencia transcripcional de los genes con mayor diferencial de expresión a las 24 horas post-infección por DENV. El gráfico de barras divergentes representa los transcritos con los cambios de magnitud más extremos (*Log2 Fold Change*) en el genoma de la célula huésped. Las barras rojas (orientadas hacia la derecha) ilustran los genes más

significativamente sobreexpresados (regulados al alza). En contraste, las barras azules (orientadas hacia la izquierda) muestran los genes más profundamente reprimidos (regulados a la baja).

Tabla 2. Perfil de divergencia transcripcional de los genes con mayor diferencial de expresión a las 24 horas post-infección por DENV

Gen	Estado	<i>Log2 Fold Change</i>	Significado Biológico en el Contexto del Dengue
<i>CXCL10</i>	Sobre-expresado	13.3	Quimiocina crucial que atrae macrófagos y linfocitos T. Su activación es un marcador clásico de la "tormenta de citoquinas" en infecciones severas por Dengue.
<i>IFITM1</i>	Sobre-expresado	12.0	Proteína transmembrana inducida por interferón. Actúa como restricción celular directa contra la entrada y fusión de virus de ARN.
<i>IFNL1</i>	Sobre-expresado	11.8	Citoquina antiviral (Interferón tipo III) que establece un estado de defensa celular de primera línea en superficies epiteliales.
<i>ISG20</i>	Sobre-expresado	11.5	Exonucleasa estimulada por interferón que degrada directamente el ARN viral, en un intento desesperado de la célula por frenar la replicación del DENV.
<i>IL27</i>	Sobre-expresado	10.7	Citocina inmunomoduladora pleiotrópica celular que regula la respuesta inflamatoria entre células T y células innatas.
<i>CCL8</i>	Sobre-expresado	10.6	Proteína quimioatrayente de monocitos, fuertemente vinculada a la cascada proinflamatoria sistémica.
<i>MATR3</i>	Expresado a la baja	-9.1	Proteína nuclear de unión a ARN. Su represión masiva sugiere que el virus dismantela la estabilización normal del ARN del huésped para priorizar la traducción de sus propias proteínas.
<i>PHC1P1</i>	Expresado a la baja	-4.8	Pseudogén asociado a la regulación transcripcional. Su silenciamiento podría indicar una alteración en los complejos represores celulares.
<i>TEDC2</i>	Expresado a la baja	-4.6	Gen asociado a la formación de microtúbulos y el citoesqueleto celular, cuya represión facilita los rearrreglos intracelulares que el DENV requiere para formar sus vesículas de replicación.
<i>LOXHD1</i>	Expresado a la baja	-4.6	Su fuerte caída indica la pérdida de funciones celulares secundarias no esenciales, derivando toda la energía hacia la respuesta al estrés.

5.3 Análisis de enriquecimiento funcional GSEA

Para evaluar la respuesta celular a nivel sistémico, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento de Conjuntos de Genes (GSEA). Este enfoque permitió identificar vías biológicas, redes metabólicas y procesos celulares (referenciados en la base de datos KEGG) que llegaron a tener una sobreexpresión o expresión a la baja de forma coordinada en respuesta a la infección por el virus del dengue.

La tabla 3 revela una concentración en la maquinaria celular del huésped, evidenciando un contraste entre los procesos inmunológicos activados y la disminución de funciones de mantenimiento celular.

En el espectro de modulación activada/UP, se observa una hiperactivación estadísticamente significativa ($FDR = 0,000$) de las redes de inmunidad innata y reconocimiento de patógenos caracterizado por vías de señalización de los receptores tipo Toll (TLR), NOD (NLR) y RIG-I (RLR), así como la vía de detección de ADN citosólico. En contraste, el estado de modulación reprimida/DOWN refleja una supresión generalizada de los procesos asociados a la homeostasis y proliferación celular evidenciando una caída en los mecanismos de estabilidad genómica, afectando negativamente la replicación del ADN, el ciclo celular y los sistemas de reparación de daños genéticos (como la escisión de bases y la reparación de apareamientos erróneos).

Tabla 3. Análisis de Enriquecimiento de Conjuntos de Genes (GSEA) de la respuesta transcripcional a las 24 horas post-infección por DENV. La tabla resume las principales vías biológicas (términos de KEGG) significativamente alteradas durante la infección. El Puntaje de Enriquecimiento Normalizado (NES, por sus siglas en inglés) indica la magnitud y dirección de la modulación transcripcional: los valores positivos representan vías activadas (UP) en respuesta al virus, mientras que los valores negativos denotan vías reprimidas (DOWN) o secuestradas en la célula huésped. La robustez estadística de los hallazgos se evaluó mediante la Tasa de Falsos Descubrimientos (FDR q-val), considerando como biológicamente significativas aquellas vías con un $FDR < 0.25$, de acuerdo con los parámetros estándar del algoritmo GSEA.

Estado de Modulación	Vía Biológica (Término KEGG)	NES	FDR q-val
Activada (UP)	Vía de señalización de los receptores tipo Toll (TLR)	2.421	0.000
	Vía de respuesta antiviral tipo Influenza A	2.385	0.000
	Vía de señalización de los receptores tipo NOD (NLR)	2.333	0.000
	Vía de señalización de los receptores tipo RIG-I (RLR)	2.316	0.000
	Vía de detección de ADN citosólico	2.311	0.000
Reprimida (DOWN)	Reparación de ADN por escisión de bases (BER)	-1.781	0.138
	Replicación del ADN	-1.765	0.078
	Digestión y absorción de vitaminas	-1.601	0.224
	Ciclo celular	-1.549	0.251
	Reparación de apareamientos erróneos del ADN (MMR)	-1.531	0.230

5.4 Análisis de redes de interacción Proteína-proteína (PPI)

Considerando que las vías expresadas a la alta están ampliamente dominadas por la respuesta inmune innata, el análisis de interacción proteína-proteína (PPI) se enfocó exclusivamente en el subconjunto de vías reprimidas (reguladas a la baja) con el fin de esclarecer la arquitectura funcional de las maquinarias celulares que sufren la mayor represión durante la infección por dengue.

Para ello, se construyó una red de interacción proteína-proteína (PPI) empleando la plataforma *Metascape* a través del módulo STRING. La red resultante se presenta en la Figura 8A que destaca la coloración por módulos biológicos enriquecidos, y la Figura 8B, que representa la misma topología coloreada en función de la significancia estadística (valor p) se revela la densidad topológica y la abundancia de nodos interconectados reflejando la complejidad de respuestas celulares.

El análisis conjunto de ambas figuras evidencia que la ejecución de una vía biológica específica, tal como el ciclo celular y la mitosis, demanda la orquestación simultánea de redes de interacción génica. Asimismo, la densa interconectividad observada entre clústeres de distintas categorías funcionales resalta el carácter pleiotrópico de las proteínas involucradas. Esta topología de red indica que un transcrito o proteína individual no limita su actividad a un proceso biológico aislado, sino que funciona como un nodo integrador (*hub*) que modula múltiples rutas de manera concurrente.

La focalización en esta arquitectura reticular resulta fundamental para la patogénesis viral, tomando que los virus dirigen su ataque preferencialmente hacia estos nodos centrales para maximizar la desestabilización global del huésped (31). La robustez estadística de este secuestro se corrobora en la Figura 8B, donde los módulos biológicos críticos —reparación del ADN, ciclo celular y la vía de Rb— exhiben la mayor intensidad en el gradiente colorimétrico. Esta representación visual se traduce en valores *p* significativos (entre 10^{-10} y 10^{-20}), confirmando que la represión coordinada de estos procesos constituye un evento sistémico determinista impulsado por la infección, descartando por completo el efecto de variaciones estocásticas.

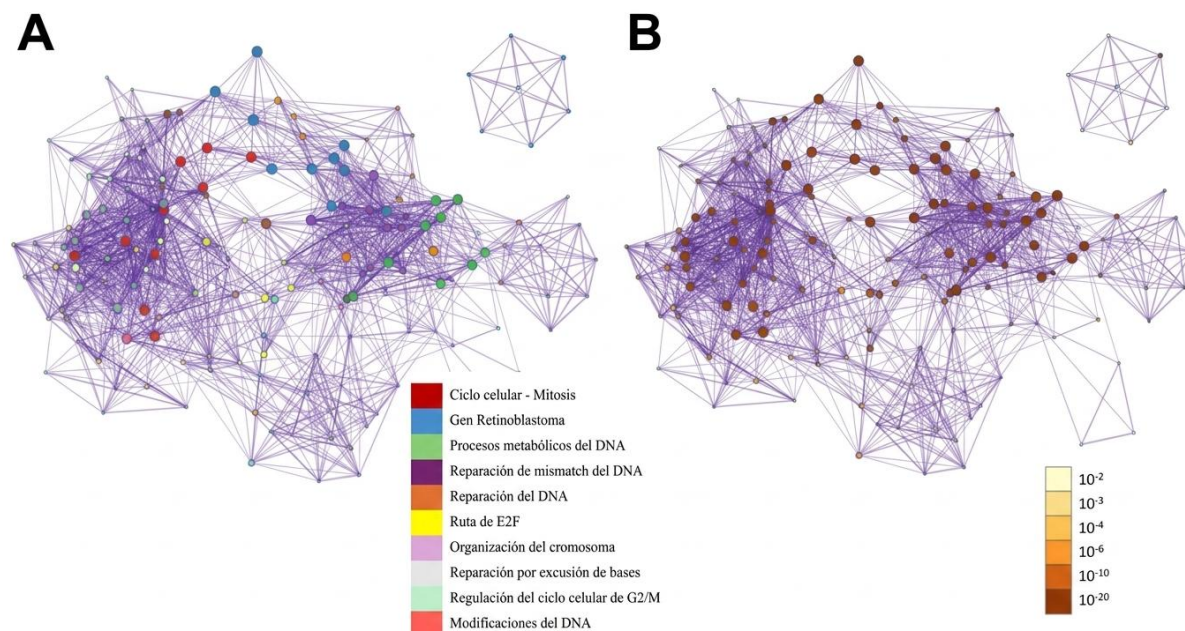


Figura 8 . Interacción proteína-proteína (PPI) de los genes regulados a la baja. (A) Red de interacción proteína-proteína (PPI) de los genes regulados a la baja. Generada a través de la base de datos STRING y visualizada en Metascape. Los nodos representan proteínas individuales y las aristas indican interacciones validadas. Los colores denotan el enriquecimiento funcional de subredes específicas. (B) Red de interacción proteína-proteína (PPI) con topología idéntica a la del panel A, donde la coloración de los nodos refleja el nivel de significancia estadística (valor p) del análisis de enriquecimiento para cada proteína.

6. DISCUSIÓN

Caracterizar el perfil transcriptómico de células humanas infectadas por el virus del dengue mediante una aproximación bioinformática de RNA-seq, permite identificar genes diferencialmente expresados (DEGS) a lo largo del ciclo de infección para entender cómo el virus logra secuestrar la maquinaria celular y altera la expresión génica para proponer nuevos biomarcadores de severidad y posibles blancos terapéuticos. Esta identificación es fundamental, dado que la fase de dengue con signos de alarma puede desencadenar un colapso sistémico en el paciente, por lo que comprender la respuesta celular temprana y tardía mejora las perspectivas de intervención clínica y mitiga las complicaciones asociadas a la infección severa.

En la literatura actual sobre la infección por este virus, muchos estudios transcriptómicos se limitan a evaluar un único punto temporal tardío (frecuentemente a las 24 o 48 horas post-infección); lo que limita la comprensión de la dinámica inicial del virus. Se espera que, al integrar información de múltiples tiempos (desde la hora 1,5 hasta la 24), se pueda comprender la evolución inmunológica basal y los mecanismos de evasión viral. Por lo tanto, la escasez de análisis de trayectoria temporal dificulta identificar el momento exacto en que la célula pierde la homeostasis. En este sentido, este estudio aporta una visión dinámica de la infección, destacando que el secuestro transcriptómico no es un proceso lineal.

La trayectoria transcriptómica evidenciada en el Análisis de Componentes Principales (PCA) mostró una progresión que concuerda estrechamente con la dinámica temporal descrita por Zanini y colaboradores (32); donde evaluaron el comportamiento de la infección de dos flavivirus (DENV-2 y ZIKV) infectando hepatocitos Huh7 con esos flavivirus y luego recolectaron células a las 4, 12, 24 y 48 h post-infección. En la figura 4 se evidencia la alerta temprana de las primeras horas, donde luego el ascenso progresivo en el eje PC2 alcanzó un pico a las 10 horas post-infección, reflejando una fase aguda de estrés celular. Esta ventana de transición se correlaciona de manera directa con el punto de 12 horas reportado por Zanini y colaboradores (32), caracterizado por el aumento sostenido del ARN viral, evidenciando el pulso crítico entre la maquinaria de defensa del huésped y las crecientes demandas metabólicas del virus.

No obstante, el cambio biológico y estadístico más drástico ocurre a las 24 horas, donde el PCA revela un desplazamiento extremo hacia la derecha en el eje PC1, donde marca el establecimiento definitivo de la infección y la replicación viral masiva. Este comportamiento corrobora exactamente el umbral crítico identificado

por Zanini y colaboradores (32) para este mismo punto temporal (24 h). De acuerdo con los hallazgos reportados por los autores, es en esa hora cuando la carga viral supera las 1,000 lecturas por millón, desencadenando el colapso de la homeostasis. Así, el salto macroscópico observado en la figura 4 a las 24 horas constituye el reflejo directo de esta reprogramación masiva, confirmando el secuestro inminente de la maquinaria celular.

Continuando con el análisis de expresión diferencial a las 24 horas, el perfil transcripcional demostró que la célula huésped destina agresivamente sus recursos a montar una respuesta de defensa desmesurada. Dentro de este grupo, el gen *CXCL10* destaca con un *Log2 Fold Change* de 13,3, denotando una activación aguda de rutas quimiotácticas. Otros genes fuertemente inducidos incluyen efectores antivirales y metabólicos como *IFITM1* (12.0), *IFNL1* (11.8) e *ISG20* (11.5), así como mediadores de la cascada de citoquinas como *IL27* (10.7), *CCL8* (10.6) e *IL12A* (10.4). Estos hallazgos concuerdan estrechamente con lo reportado por Solórzano y colaboradores (29), quienes demostraron en cohortes clínicas la elevación drástica de *CXCL10* ya que es una quimiocina implicada en el reclutamiento de células inmunitarias, como las células asesinas naturales (NK) activadas y los linfocitos T, hacia los focos de infección. En el contexto de la infección por el virus del dengue, el estudio demostró que los niveles plasmáticos de *CXCL10* están significativamente elevados en pacientes con dengue en comparación con controles sanos, y que estos niveles se correlacionan positivamente con los niveles del antígeno NS1, lo que sugiere su participación en la respuesta inmunitaria al dengue. Los niveles elevados de *CXCL10* también podrían contribuir a los mecanismos inmunitarios patogénicos durante el dengue, limitando potencialmente la propagación viral al competir con el DENV por los sitios de unión en los hepatocitos (33) y otras citoquinas proinflamatorias es un

biomarcador determinante en la progresión hacia la fase grave del dengue. Esta respuesta inmunológica hiperactiva conocida como “tormenta de citoquinas” explica por qué la reacción de la célula huésped, aunque inicialmente defensiva, termina exacerbando la fisiopatología de la enfermedad, promoviendo el daño tisular y la permeabilidad vascular característica de las etapas críticas.

En contraste con la hiperactivación inmunológica, el análisis del grupo de genes expresados a la baja revela cómo el virus secuestra la maquinaria básica del huésped. El gen más suprimido fue *MATR3*, con un *Log2 Fold Change* de -9.1. Dado que este gen codifica para una proteína de la matriz nuclear esencial para la estabilización del ARN mensajero (ARNm) endógeno (29) sugiriendo una estrategia por parte del dengue para desestabilizar el transcriptoma de la célula huésped. Al reducir la competencia traslacional, el virus asegura que los ribosomas celulares se dediquen de manera prioritaria a sintetizar proteínas virales. De manera análoga, investigaciones previas han demostrado que el virus anexa selectivamente la maquinaria de traducción del huésped, sacrificando la síntesis proteica celular para maximizar la eficiencia replicativa del virus (34). De manera análoga, investigaciones como la de Roth y colaboradores (35) describen cómo los flavivirus inducen un "apagón" generalizado de la traducción del huésped (host shutoff) manipulando el procesamiento de ARN para desviar los recursos metabólicos a su favor. Adicionalmente, el silenciamiento simultáneo de genes estructurales y de regulación como *PHC1P1*, *TEDC2* y *LOXHD1* evidencia un abandono forzado de las funciones celulares de mantenimiento preventivo. En conjunto, estos genes apagados confirman que, a las 24 horas, la célula ha sacrificado su integridad estructural y metabólica basal, cediendo el control total al ciclo de replicación viral.

La evaluación de la respuesta celular a nivel sistémico mediante el Análisis de Enriquecimiento de Conjuntos de Genes (GSEA) evidenció una drástica polarización en la maquinaria transcripcional del huésped a las 24 horas post-infección. Por un lado, nuestros resultados documentan una hiperactivación robusta y estadísticamente significativa ($FDR = 0,000$) de las redes de inmunidad innata, caracterizada por el encendido de las vías de señalización de receptores tipo Toll (TLR), NOD (NLR), RIG-I (RLR) y la detección de ADN citosólico. Esto concuerda con la literatura, la cual postula que la infección por dengue es detectada tempranamente por estos sensores celulares, desencadenando cascadas proinflamatorias y una potencial "tormenta de citoquinas" en un esfuerzo del huésped por establecer un estado antiviral y frenar la diseminación del patógeno (36).

En marcado contraste con esta respuesta inmunológica, el espectro de modulación reprimida (DOWN) en nuestro GSEA reveló una supresión generalizada de los procesos asociados a la homeostasis celular, afectando negativamente el ciclo celular, la replicación del ADN y los sistemas críticos de reparación de daños genéticos (como la escisión de bases y la reparación de apareamientos erróneos). Al comparar esta caída en los mecanismos de estabilidad genómica con estudios previos, los hallazgos de este estudio respaldan la hipótesis de un secuestro celular activo. Investigaciones han demostrado que los virus del dengue no alteran estas vías al azar, sino que manipulan específicamente las fases del ciclo celular de la célula infectada para crear un entorno bioquímico que favorezca exclusivamente su propia replicación viral (37).

La integración de ambos espectros transcriptómicos (la hiperactivación inmune versus el colapso homeostático) consolida un modelo de subyugación metabólica por parte del virus. Al forzar el silenciamiento de las funciones de mantenimiento y proliferación, el dengue se asegura de no competir por los recursos energéticos y

nucleótidos de la célula. Este fenómeno de dominación funcional concuerda de manera precisa con lo demostrado por Reid y colaboradores, quienes comprobaron mediante secuenciación y perfilado ribosomal que el virus secuestra selectivamente la maquinaria de traducción del huésped, sacrificando la síntesis de proteínas celulares para maximizar la producción de su propia progenie (34).

En concordancia, el análisis de interacción proteína-proteína (PPI) enfocado en el subconjunto de vías reprimidas esclarece la arquitectura funcional de las maquinarias celulares que sufren el mayor impacto durante la infección por dengue donde se refleja la complejidad de las respuestas celulares subyugadas por el virus. El análisis de esta topología evidencia que la ejecución de vías biológicas específicas, tales como el ciclo celular y la mitosis, no opera de forma lineal ni aislada. Asimismo, la densa interconectividad observada entre clústeres de distintas categorías funcionales subraya el marcado carácter pleiotrópico de las proteínas reprimidas. Esta estructura de red indica que un transcrito o proteína individual actúa como un nodo integrador (*hub*), capaz de modular múltiples rutas de manera concurrente. La vulnerabilidad intrínseca de esta arquitectura reticular resulta un elemento central para comprender la patogénesis viral. Tal como lo han documentado en análisis bioinformáticos de interacciones virus-huésped, los patógenos virales han evolucionado para dirigir sus ataques físicos preferencialmente hacia estos *hubs*. Al focalizarse en estos nodos centrales, el virus logra maximizar la desestabilización global de la red celular empleando un mínimo esfuerzo genómico (38). Esta estrategia se corrobora con los datos topológicos obtenidos en esta investigación (Figura 8B), donde los módulos biológicos más críticos (reparación del ADN, ciclo celular y la vía de Rb) exhiben la mayor intensidad en el gradiente colorimétrico.

Esta representación visual se traduce en valores p extremadamente significativos validando estadísticamente la profunda supresión de estas redes. Por otra parte, este colapso de los nodos centrales con hallazgos virológicos contemporáneos, comprueban que el virus modula activamente la red de la célula humana forzando el freno del ciclo celular como un requerimiento estricto para su replicación (39) donde se confirma categóricamente que la represión coordinada de estos procesos no es producto de variaciones estocásticas o del azar experimental, sino que constituye un evento sistémico determinista y una estrategia evolutiva implacable del dengue para asegurar la subyugación celular.

7. CONCLUSIONES

- La evaluación de la expresión diferencial de genes evidenció una profunda asimetría transcripcional inducida por el virus del dengue a las 24 horas post-infección. Por un lado, se identificó una hiper inducción masiva de genes proinflamatorios, liderada por la quimiocina *CXCL10*, dando una respuesta inmunológica exacerbada que subyace a la fisiopatología de la permeabilidad vascular y la progresión a estados graves de la enfermedad. En contraparte, se demostró un silenciamiento drástico de transcritos esenciales para el huésped, como *MATR3*, evidenciando que el dengue ejecuta un desmantelamiento activo de la maquinaria celular endógena para priorizar la traducción y replicación viral.
- La caracterización funcional y el análisis de enriquecimiento (ORA) revelaron que la alteración de las rutas metabólicas y biológicas del huésped no es estática, sino que obedece a una cinética temporal estrictamente controlada por el virus. Durante las fases tempranas, el patógeno asegura su infiltración al suprimir la regulación del proceso apoptótico y secuestrar la transcripción dependiente de ADN. Así mismo, el

modelo experimenta una supresión pleiotrópica de vías de mantenimiento, destacando la inhibición de la maquinaria de reparación del daño en el ADN y la paralización del ciclo celular. Este secuestro consolida el colapso homeostático, negándole a la célula la capacidad de repararse o de inducir una muerte programada oportuna.

8. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se recomienda la creación e integración de repositorios de datos que incluyan perfiles transcriptómicos provenientes de muestras directas de pacientes colombianos. Dado que esta investigación se basó en un modelo de células infectadas *in vitro*, los resultados podrían presentar un sesgo biológico al no capturar la complejidad sistémica y la interacción multicelular de un organismo vivo. Es fundamental contrastar estas firmas moleculares con muestras clínicas locales para validar la relevancia de los genes *hubs* en el escenario epidemiológico real del país.
- Aunque las herramientas bioinformáticas y topológicas utilizadas (como Metascape y STRING) son robustas, las predicciones presentan limitaciones inherentes en su capacidad para evaluar la dinámica real y multidimensional de las proteínas en el sistema inmunológico humano. Además, el estudio está condicionado por la disponibilidad de datos transcriptómicos crudos en repositorios públicos (GEO), lo que puede limitar la representatividad de los resultados frente a cepas o aislamientos clínicos menos secuenciados.
- El estudio se centró en condiciones controladas y tiempos de infección específicos (como el punto de corte a las 24 hpi y serotipos particulares de DENV), excluyendo otras dinámicas temporales o líneas celulares, cuya

variabilidad en la respuesta al virus podría influir en los perfiles de expresión diferencial.

- La variabilidad genética de los pacientes, sumada a determinantes epidemiológicos críticos como el historial de infecciones previas por otros serotipos (infecciones secundarias), influyen fuertemente en la modulación de las vías biológicas y la gravedad de la enfermedad, factores sistémicos que no se pueden predecir completamente a partir de análisis bioinformáticos *in vitro*.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INS. Protocolo de vigilancia en salud pública: Dengue [Internet]. 2025 Jul [cited 2025 Oct 28]. Available from: <https://doi.org/10.33610/JQVP8800>
doi:10.33610/JQVP8800
2. OPS. Algoritmos para el manejo clínico de los casos de dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 28]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/algoritmos-para-manejo-clinico-casos-dengue>
3. OPS. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. 2023 [cited 2025 May 28]. Emergencia Grado 3 por brote multi-país de dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/dengue/brote-dengue-multi-pais-grado-3>
4. INS, Sivigila. Boletín Epidemiológico semana 11 [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 1]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2026_Boletin_epidemiologico_semana_11.pdf
5. Actualización Epidemiológica dengue en la Región de las Américas - 18 de febrero del 2026 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2026 Apr 1]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-region-americas-18-febrero-2026>
6. OPS. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. 2024 [cited 2025 May 28]. Dengue: Síntomas, Prevención y Tratamientos - OPS/OMS. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
7. IDT Biologika GmbH, Takeda GmbH. QDENGGA [Internet]. 2023 [cited 2026 Mar 1]. Available from:

[https://content.takeda.com/?contenttype=PI&product=QDEN&language=ESP
&country=ARG&documentnumber=1](https://content.takeda.com/?contenttype=PI&product=QDEN&language=ESP&country=ARG&documentnumber=1)

8. OPS, OMS. Dengue: Guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas (2ª Edición) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2nd ed. 2015 [cited 2026 Mar 28]. Available from:
<https://www.paho.org/es/documentos/dengue-guias-para-atencion-enfermos-region-americas-2a-edicion>
9. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 Dec 1;53(6):963–78.
doi:10.1016/j.jmii.2020.03.007 PubMed PMID: 32265181.
10. OPS. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. 2025 [cited 2025 May 28]. p. 1–3. Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas. Available from: www.paho.org/plisa.
11. PAHO. Pan American Health Organization (PAHO) [Internet]. 2023 [cited 2025 May 28]. p. 1–15. Risk Assessment for public health related to Dengue in the Americas Region. Available from:
<https://www.paho.org/sites/default/files/2023-12/2023decemberrradenguepheen.pdf>
12. WHO. World health organization [Internet]. 2024 [cited 2025 May 28]. Dengue and severe dengue. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

13. Lee MF, Long CM, Poh CL. Current status of the development of dengue vaccines. *Vaccine X*. 2025 Jan 1;22:100604.
doi:10.1016/J.JVACX.2024.100604
14. Colombia inició la introducción escalonada de la vacuna contra el dengue [Internet]. [cited 2026 Mar 1]. Available from:
<https://www.minsalud.gov.co/CC/Noticias/2026/Paginas/inicio-introduccion-escalonada-de-la-vacuna-contra-dengue.aspx>
15. Praça DR, Fonseca DLM, Marques AHC, Zaki Pour S, Usuda JN, Baiocchi GC, et al. Immunological signatures unveiled by integrative systems vaccinology characterization of dengue vaccination trials and natural infection. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1282754 PubMed PMID: 38444851.
16. Zhong XL, Liao XM, Shen F, Yu HJ, Yan WS, Zhang YF, et al. Genome-wide profiling of mRNA and lncRNA expression in dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *FEBS Open Bio*. 2019 Mar 1;9(3):468–77.
doi:10.1002/2211-5463.12576
17. Suppiah J, Md Sani SS, Hassan SS, Nadzar NIF, Ibrahim N ‘Izzah, Thayan R, et al. Unraveling potential gene biomarkers for dengue infection through RNA sequencing. *Virus Genes*. 2024 Feb 1. doi:10.1007/s11262-024-02114-2
PubMed PMID: 39397194.
18. Tamayo-Molina YS, Valdés-López JF, Fernandez GJ, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D enhances antiviral responses in dengue virus-infected macrophages by modulating early-response gene expression. *PLoS One*. 2025 Aug 1;20(8):e0330751. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0330751 PubMed PMID: 40839599.

19. Yang ZS, Baua AD, Hemdan MS, Assavalapsakul W, Wang WH, Lin CY, et al. Dengue virus infection: A systematic review of pathogenesis, diagnosis and management. *J Infect Public Health*. 2025 Dec 1;18(12):102982. doi:10.1016/J.JIPH.2025.102982
20. Kavipriya MR, Prabha AML. Dengue virus and *Aedes aegypti*. *Aedes aegypti*. 2025 Jan 1;43–51. doi:10.1016/B978-0-443-21461-5.00008-0
21. Ciclo de vida de los mosquitos *Aedes* | Mosquitoes | CDC [Internet]. [cited 2026 Apr 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about-mosquito-bites/ciclo-de-vida-de-los-mosquitos-aedes.html>
22. Padilla Julio César, Rojas Diana Patricia, Sáenz-Gómez Roberto. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia [Internet]. 2012 [cited 2026 Mar 28]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INV/Dengue%20en%20Colombia.pdf>
23. Canizales CC, Carranza JC, Vallejo GA, Urrea DA. Distribución de *Aedes albopictus* en Ibagué: potencial riesgo de brotes de arbovirosis. *Biomédica*. 2023 Dec 1;43(4):506–19. doi:10.7705/BIOMEDICA.7010 PubMed PMID: 38109139.
24. INS. Dengue situación epidemiológica Colombia [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 1]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojOTIxMzE4MGItNjg4MC00ZmUyLWIwMzctODhlOWFjNzMyZmVlIiwidCI6ImE2MmQ2YzdiLTlmNTktNDQ2OS05MzU5LTM1MzcxNDc1OTRiYiIsImMiOiR9>
25. Rojas Álvarez Diana Patricia, Padilla Rodríguez Julio Cesar, Escobar Vasco Jose Pablo, Montoya Araujo Roberto, Mendez Rico Jairo Andres, Parra Saad

- Edgar, et al. GUÍA PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL DEL PACIENTE CON DENGUE [Internet]. 2010 [cited 2025 Oct 28]. Available from:
<https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica%20integral%20del%20paciente%20con%20dengue.pdf>
26. IPP CCDS 3.0 Qdenga [Internet]. 2023 [cited 2026 Mar 1]. Available from:
<https://www.takedapro.com.co/sites/default/files/2024-05/IPP%20CCDS%203.0%20Qdenga.pdf>
 27. Visor de accesos GEO [Internet]. [cited 2026 Mar 29]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE297386>
 28. Patro R, Duggal G, Love MI, Irizarry RA, Kingsford C. Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. *Nat Methods*. 2017;14(4):417–9. doi:10.1038/nmeth.4197 PubMed PMID: 28263959.
 29. Solórzano VEF, Faria NR da C, Dos Santos CF, Corrêa G, Cipitelli M da C, Ribeiro MD, et al. Different Profiles of Cytokines, Chemokines and Coagulation Mediators Associated with Severity in Brazilian Patients Infected with Dengue Virus. *Viruses* 2021, Vol 13, Page 1789. 2021 Sep 8;13(9):1789. doi:10.3390/V13091789 PubMed PMID: 34578370.
 30. De Ruiter A, Zagrovic B. Absolute binding-free energies between standard RNA/DNA nucleobases and amino-acid sidechain analogs in different environments. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan 30;43(2):708–18. doi:10.1093/NAR/GKU1344 PubMed PMID: 25550435.

31. Halehalli RR, Nagarajaram HA. Molecular principles of human virus protein–protein interactions. *Bioinformatics*. 2015 Apr 1;31(7):1025–33.
doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTU763 PubMed PMID: 25417202.
32. Zanini F, Pu SY, Bekerman E, Einav S, Quake SR. Single-cell transcriptional dynamics of flavivirus infection. *Elife*. 2018 Feb 16;7.
doi:10.7554/eLife.32942 PubMed PMID: 29451494.
33. Solórzano VEF, Faria NR da C, Dos Santos CF, Corrêa G, Cipitelli M da C, Ribeiro MD, et al. Different Profiles of Cytokines, Chemokines and Coagulation Mediators Associated with Severity in Brazilian Patients Infected with Dengue Virus. *Viruses* 2021, Vol 13, Page 1789. 2021 Sep 8;13(9):1789.
doi:10.3390/v13091789 PubMed PMID: 34578370.
34. Reid DW, Campos RK, Child JR, Zheng T, Chan KWK, Bradrick SS, et al. Dengue Virus Selectively Annexes Endoplasmic Reticulum-Associated Translation Machinery as a Strategy for Co-opting Host Cell Protein Synthesis. *J Virol*. 2018 Apr;92(7). doi:10.1128/JVI.01766-17;WEBSITE:WEBSITE:ASMJ;WGROU:STRING:PUBLICATION
PubMed PMID: 29321322.
35. Roth H, Magg V, Uch F, Mutz P, Klein P, Haneke K, et al. Flavivirus infection uncouples translation suppression from cellular stress responses. *mBio*. 2017 Jan 1;8(1). doi:10.1128/mBio.02150-16 PubMed PMID: 28074025.
36. Ghosh A, Mondal S, Sadhukhan S, Sadhukhan PC. Dengue Virus and the Host Immune System: A Battle of Immune Modulation, Response and Evasion. *Pathogens* 2025, Vol 14, Page 1132. 2025 Nov 7;14(11):1132.
doi:10.3390/PATHOGENS14111132

37. Ahlquist P, Noueiry AO, Lee WM, Kushner DB, Dye BT. Host Factors in Positive-Strand RNA Virus Genome Replication. *J Virol.* 2003 Aug;77(15):8181. doi:10.1128/JVI.77.15.8181-8186.2003 PubMed PMID: 12857886.
38. Halehalli RR, Nagarajaram HA. Molecular principles of human virus protein–protein interactions. *Bioinformatics.* 2015 Apr 1;31(7):1025–33. doi:10.1093/BIOINFORMATICS/BTU763 PubMed PMID: 25417202.
39. Tose LV, Weisbrod CR, Michalkova V, Nouzova M, Noriega FG, Fernandez-Lima F. Author Correction: Following de novo triglyceride dynamics in ovaries of *Aedes aegypti* during the previtellogenic stage. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1):16319. doi:10.1038/S41598-021-95696-Y PubMed PMID: 34354221.