



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XICOMILCO, División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-1

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	21	10	2021		22	10	2021

### Datos del Alumno

Nombre : Lizbeth Robledo de la Rosa	
Matrícula : 2153024663	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Calle Alfredo del Mazo esq. Benito Juárez s/n	
Teléfono : 5517341936	Celular : 5580212097
Correo Electrónico : rsal.1997@gmail.com	CURP : RORL970922MMCBSZ03

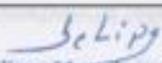
### Datos del Proyecto

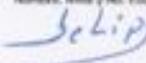
Nombre del Proyecto :	Evaluación de la inmunidad cruzada entre coronavirus (COVID-2019) y dengue en países endémicos						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Laboratorio de Biología Celular						
Dependencia :	Universidad Autónoma Metropolitana						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Coyoacán	Localidad :	Villa Quietud				
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	21	4	2021		21	10	2021

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo Tipo: 2.- Interno  
Orientación: 6.- Educación y Comunicación

### FIRMAS

  
M en C Felipe-Mendoza Pérez 7183  
Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico  
  
Lizbeth Robledo de la Rosa  
Alumno  
Nombre, firma

  
M en C María Cristina Fresan Orozco 3829  
Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico  
  
Felipe Mendoza Pérez  
Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México a 22 de octubre de 2021

**DR. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicarle a usted que la alumna **Robledo de la Rosa Lizbeth** matrícula **2153024663** concluyó el proyecto de Servicio Social titulado “**Evaluación de la inmunidad cruzada entre coronavirus (COVID-2019) y dengue en países endémicos**”, que se realizó en: UAM-X Laboratorio de Biología Experimental – en línea – del 21 de abril de 2021 al 21 de octubre de 2021 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas, que son las que marca el reglamento de Servicio Social.

Sin otro particular, le saludo cordialmente

Atentamente



**M. EN C. MARÍA CRISTINA FRESÁN OROZCO**  
No. Económico 7183

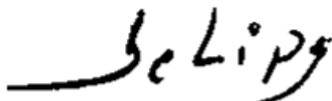
Ciudad de México a 22 de octubre de 2021

**DR. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicarle a usted que la alumna **Robledo de la Rosa Lizbeth** matrícula **2153024663** concluyó el proyecto de Servicio Social titulado “**Evaluación de la inmunidad cruzada entre coronavirus (COVID-2019) y dengue en países endémicos**”, que se realizó en: UAM-X Laboratorio de Biología Experimental – en línea – del 21 de abril de 2021 al 21 de octubre de 2021 bajo mi asesoría, cubriendo un total de 480 horas, que son las que marca el reglamento de Servicio Social.

Sin otro particular, le saludo cordialmente

Atentamente



**M. EN.C. FELIPE MENDOZA PÉREZ**  
No. Económico 7183

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Licenciatura Química Farmacéutica Biológica**

**Proyecto genérico: Evaluación de productos  
relacionados con la salud**

**Etapas: Desarrollo de reactivos analíticos y de  
diagnóstico**

**EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD CRUZADA  
ENTRE CORONAVIRUS (COVID-2019) Y DENGUE  
EN PAÍSES ENDÉMICOS**

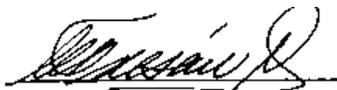
Alumna: Lizbeth Robledo de la Rosa

Matrícula: 2153024663

Asesor (es):

M. en C. Felipe Mendoza Pérez

M. en C. María Cristina Fresán Orozco



Fecha de entrega: 21-10-21

## Índice

Introducción .....	3
Marco teórico .....	4
Características biológicas de COVID-19 Y DENV .....	4
Manifestaciones clínicas de COVID-19 y DENV .....	5
Impacto mundial por pandemia de COVID-19 en el ámbito socioeconómico y ambiental .....	6
<i>Impacto socioeconómico</i> .....	6
<i>Impacto ambiental</i> .....	8
Objetivos .....	10
<i>General</i> .....	10
<i>Específicos</i> .....	10
Metodología .....	10
Resultados y análisis de resultados .....	10
Reactividad de inmunidad cruzada entre COVID-19 y DENV en áreas endémicas .....	10
Conclusiones .....	16
Objetivos y metas alcanzadas .....	16
Referencias bibliográficas .....	16

## Introducción

El surgimiento de la pandemia en diciembre de 2019, por un nuevo virus de la familia *coronaviridae*, hoy conocido como el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad respiratoria llamada coronavirus de 2019 (COVID-19), se ha extendido en regiones tropicales y subtropicales donde existen infecciones que son endémicas, convirtiéndose en una amenaza para la población, por lo que el sistema de salud se ha enfrentado al desafío adicional de las posibles coinfecciones con otras enfermedades tropicales como el dengue, que tienen el potencial de complicar el curso de la enfermedad. Aunque, en los dos últimos años (2019-2020), países con importantes brotes de dengue presentaron tasas más bajas de infección por coronavirus y un crecimiento más lento.

El virus del dengue (DENV) pertenece a la familia *flaviviridae*, y ha persistido como la enfermedad viral central transmitida por vectores como *Aedes aegypti*, afectado significativamente a las regiones de Asia-Pacífico y América Latina durante la última década. Por lo que, se esperan múltiples implicaciones, considerando la epidemiología regional de enfermedades endémicas. Actualmente, la coinfección de DENV y COVID-19 todavía son escasos, y sólo pocos informes describen una posible reactividad de inmunidad cruzada generando falsos positivos. Además, ambos virus comparten hallazgos clínicos, como fiebre, mialgia, fatiga, dolor de cabeza, exantema y estudios de laboratorio, lo que hace que, en áreas endémicas o en viajeros de procedencia, sea más complicado distinguir entre ambas afecciones y diagnosticarse erróneamente, provocando graves consecuencias, ya que cada enfermedad tiene un manejo clínico diferente (Mejía y col., 2021). Por lo tanto, se acentúa la importancia de conocer todos los factores que conllevan a esta respuesta inmunológica para comprender el impacto en la salud humana, además de, desarrollar un diagnóstico certero y oportuno, con la finalidad de brindar un tratamiento correcto a los pacientes, así como, tener las precauciones correctas de contacto, ayudando a reducir la transmisión de persona a persona, prevenir brotes y retrasar la propagación de la pandemia de COVID-19.

Sin embargo, esto se está volviendo cada vez más difícil, ya que la infraestructura necesaria para detectar y tratar tan solo la infección de COVID-19 de acuerdo con las directrices de la OMS no existe en muchas partes del mundo, especialmente en los países en desarrollo, debido a la falta de instalaciones de laboratorio y personal capacitado o la falta de análisis por recursos o reactivos limitados. Además, con la economía global inestable para países en desarrollo y economías emergentes, que se contrajo un 2,8% en 2020, el escenario es aún más severo (Giri & Rana, 2020).

## Marco teórico

### Características biológicas de COVID-19 Y DENV

Los coronavirus pertenecen a la familia *coronaviridae* (subfamilia *Orthocoronavirinae*) son un grupo de virus de RNA de cadena positiva, de los cuales se han descrito siete cepas capaces de infectar al ser humano, incluida la insuficiencia respiratoria aguda grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). El genoma de este betacoronavirus se distribuye en una molécula de ARN que codifica cuatro proteínas estructurales: pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y la replicación del virus, de las cuales la mayoría de estas proteínas comparten una identidad de secuencia genómica del 79% con el SARS-CoV y el 50% con MERS-CoV, y difieren principalmente en la secuencia del gen que codifica la proteína S, la cual es una proteína clave, ya que inicia la fusión de la envoltura viral con la membrana citoplasmática de la célula hospedera a través de la interacción del dominio de unión al receptor (RBD) y el dominio enzimático de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual se encuentra en la superficie de células hospederas del miocardio (7,5%), en células epiteliales del íleo (30%) y del esófago (>1%), en células de los túbulos proximales del riñón (4%) y en células uroteliales de la vejiga (2,4%), para que posteriormente sea hidrolizada por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e ingresar a la célula huésped (Zhang y *col.*, 2020). Sin embargo, estudios realizados durante el año 2020 informaron el aislamiento de varias cepas de SARS -CoV-2 de pacientes con mutaciones en el RBD donde se especula que algunas de estas mutaciones aparentemente tienen mayores afinidades de unión a RBD. Además, las cepas mutadas parecen estar distribuidas de manera desigual a nivel mundial con distintas características de tropismo viral e infectividad.

El SARS-CoV-2 se puede encontrar en murciélagos y pangolines malayos, que son huéspedes naturales importantes de alfacoronavirus y betacoronavirus. Recientemente se ha detectado un coronavirus cercano al SARS-CoV-2 en el murciélago *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, China, llamado 'RaTG13', cuya secuencia del genoma de longitud completa es 96,2% idéntica a la del SARS-CoV-2 (Hu y *col.*, 2021).

Por otro lado, el virus del dengue pertenece a la familia *flaviviridae* del género flavivirus, existen cuatro serotipos antigénicamente distintos denominados: DENV - 1, DENV - 2, DENV - 3 y DENV - 4, los cuales son transmitidos por artrópodos hematófagos llamados "arbovirus" como los mosquitos hembra. Aunque *Aedes aegypti* es el principal transmisor, otras especies del género *Aedes*, como *Aedes albopictus*, pueden ser vectores de la enfermedad, lo que representa un problema de salud mundial, ya que más del 50% de la población mundial vive en regiones tropicales y subtropicales. El virus del dengue tiene un genoma de RNA de cadena positiva con aproximadamente 10,700 nucleótidos, distribuidos en una poliproteína

que codifica tres proteínas estructurales: la cápside (C), la envoltura (E) y las proteínas precursoras de la membrana (prM) y siete no estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 que participan en la replicación viral u otros procesos. La entrada viral inicial comienza con la unión del virus a los receptores de la célula huésped y la endocitosis en el que se encuentran implicados varias proteínas como TIM1 y AXL junto con una posterior acidificación endosómica tardía para la fusión de las membranas hospederas y viral.

Durante las infecciones, la molécula NS1 es la única proteína secretada continuamente por las células infectadas y se encuentra en altos niveles circulantes en la sangre de los individuos infectados, por lo que se ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico (Martínez y *col.*, 2020).

### **Manifestaciones clínicas de COVID-19 y DENV**

El DENV y COVID-19 son patógenos zoonóticos que se originan en ciclos de transmisión enzoótica que involucran animales salvajes que sirven como amplificadores y/o reservorios, causando enfermedades con múltiples manifestaciones clínicas. Algunos autores sugieren que estas enfermedades presentan similitudes significativas en cuanto a eventos, signos y síntomas fisiopatológicos. En este sentido, los síntomas clínicos que comparten SARS-CoV-2 y DENV incluyen principalmente un cuadro febril, el cual suele ser de varios días de evolución, mialgia, cefalea, exantema y fatiga. Al inicio de estas infecciones, el perfil hematológico se caracteriza por presentar leucopenia, en algunos casos coagulopatía y trombocitopenia. Sin embargo, durante el transcurso de la enfermedad, la discrepancia entre ambas infecciones radica en la aparición de otras manifestaciones clínicas. El período de incubación del coronavirus suele ser de 7 a 14 días en el que puede presentarse neumonía con signos y síntomas respiratorios superiores significativos, que incluyen hemorragia nasal, estornudos o dolor de garganta, o daños en el tracto respiratorio inferior causando principalmente reacciones inflamatorias profundas en las vías respiratorias y daño alveolar. Algunos pacientes también pueden presentar dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, disnea, linfocitopenia, que produce una desmedida producción de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, lo que a menudo conduce a una tormenta de citocinas y la activación de otros mediadores inflamatorios, como IL-1, TNF e IFN- $\gamma$ , que contribuyen no solo a la pérdida de plasma sino también a otros trastornos vasculares, incluida la permeabilidad vascular y la coagulación intravascular diseminada (CID), lo que explicaría el rol de la respuesta hiperinflamatoria en la patogénesis de la COVID-19 y, por último, aunque poco probable, síntomas gastrointestinales (Hilmy y *col.*, 2021).

Por otro lado, las infecciones por dengue tienen un período de incubación de 3 a 14 días y se dividen en dengue no grave que incluye además de la fiebre, cefalea,

mialgias, artralgias, dolor ocular, náusea, vómito y, en algunos casos, exantema y en un bajo porcentaje de los casos como dengue grave, que suelen presentar manifestaciones que ponen en riesgo la integridad del paciente como múltiples fallas de órganos y fuga de plasma, la cual es un factor crucial para la fisiopatología del dengue y está mediada principalmente por la respuesta inmunológica del huésped, en el que se asocian varios inmunomediadores, incluidas las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 6 (IL-6), el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y las quimiocinas, así como, la función plaquetaria alterada y niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) (Wang y col., 2020).

### **Impacto mundial por pandemia de COVID-19 en el ámbito socioeconómico y ambiental**

El coronavirus infeccioso recientemente identificado (SARS-CoV-2), se ha convertido en una emergencia de salud global y ha obligado a países de todo el mundo a implementar medidas para reducir eficazmente la tasa de transmisión del virus, que incluyen, entre otras, restricciones de viajes internacionales, cierres fronterizos y de empresas, prohibición de reuniones públicas y privadas a gran escala y cuarentenas obligatorias. Sin embargo, como consecuencia, estas políticas han tenido grandes repercusiones económicas, sociales y ambientales (Verschuur y col., 2021).

#### *Impacto socioeconómico*

El brote de COVID-19 afectó el estilo de vida de todos los sectores de la sociedad, debido al confinamiento y el distanciamiento social, lo cual ha causado un aumento en los niveles de violencia doméstica, que incluye abuso físico, emocional y sexual, afectando principalmente a grupos sociales vulnerables (como las personas que viven en la pobreza, personas mayores, con discapacidad, jóvenes, pueblos indígenas y minorías étnicas).

Refuge, una de las organizaciones benéficas de abuso doméstico del Reino Unido, ha informado un aumento del 25% en las llamadas de ayuda desde que inició el confinamiento (Mofijur y col., 2021).

Sin duda, la pandemia ha tenido un efecto perjudicial en la movilidad social, lo cual se ha reflejado en el sector educativo, debido a que uno de los cambios más inmediatos fue el cierre de instituciones educativas, donde surgió la necesidad de introducir nuevos métodos de enseñanza para la impartición de educación en línea. Sin embargo, estas medidas han tenido consecuencias en la vida estudiantil, ya que la reducción de los ingresos familiares, el acceso limitado a los recursos digitales y el alto costo de la conectividad a internet han interrumpido la vida académica de los estudiantes, aunado a esto, los trastornos de ansiedad, de pánico y la fobia social han ido en aumento (Chaturvedi y col., 2021).

Por otro lado, existe una gran cantidad de investigaciones en curso sobre la estimación del impacto económico de COVID-19, tanto en países emergentes como desarrollados, ya que cada país ha tomado diversas medidas de acuerdo con la demanda de seguridad sanitaria y los requisitos de sustento de su población. Sin embargo, las medidas de protección adoptadas han afectado gravemente a las economías de todo el mundo, debido a los cierres de empresas generalizados, interrumpiendo las cadenas de suministro y reduciendo la productividad, lo que genera un aumento espectacular de las tasas de desempleo y pobreza.

De acuerdo con el informe del Banco Mundial, estimó que 49 millones de personas se encuentran inmersas en la pobreza extrema (viviendo con menos de 1,90 dólares al día), al analizar el efecto de la pandemia en las comunidades pobres de cuatro continentes, así mismo, la economía estadounidense se vio afectada, donde el producto interno bruto (PIB) cayó 4.8% en el primer trimestre y entró en recesión en 2020, con una contracción de 5.0% (Buheji y col., 2020).

Además, la Comisión Europea informa que su economía se redujo un 7,25% en 2020, y se espera que todos los países entren en recesión. En este sentido, los países en desarrollo como del sudeste asiático también son vulnerables a la perturbación económica mundial de la pandemia debido a la disminución del comercio, la inversión extranjera y el turismo. Según el Fondo Monetario Internacional (FMI), mencionó que la Asociación de Naciones del Sureste Asiático (ASEAN-5), que está formada por Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam, disminuyó un 0,6% en 2020, debido a la reducción de las remesas de los países de ingresos altos a los países de ingresos bajos y medios, impactando significativamente a muchos países, como Nepal o Filipinas, donde las remesas representan una gran parte de los ingresos de muchos hogares.

Por otro lado, los gobiernos y sistemas sanitarios mundiales aplicaron medidas como la prohibición de viajar a diferentes partes del mundo, por lo que se ha puesto en riesgo 50 millones de puestos de trabajo en sectores relacionados con la hospitalidad, entretenimiento, turismo, así como compañías de viajes (incluidas aerolíneas y cruceros) de todo el mundo. A nivel internacional, Vietnam recibió aproximadamente 1,45 millones de visitantes chinos en el primer trimestre de 2019, cayendo en 644.000 en enero de 2020, por lo que el sector turístico de Vietnam sufrió una pérdida de \$ 5 mil millones hasta el segundo trimestre de 2020. Además, Filipinas proyecta una desaceleración del 0,3% al 0,7% del PIB anual del país (Martin y col, 2020).

En cuanto al sector sanitario y farmacéutico, es evidente que la atención médica ante este nuevo virus ha requerido medidas de seguridad exhaustivas para evitar su propagación, por lo que ha generado una inversión masiva en la infraestructura para la prevención de enfermedades. Si bien, actualmente no existe un tratamiento

definitivo para esta nueva enfermedad infecciosa, la industria farmacéutica está ayudando a los gobiernos a abordar las necesidades insatisfechas de COVID-19, desde acciones de investigación y desarrollo sobre posibles estrategias de tratamiento hasta equilibrar la cadena de suministro de medicamentos en tiempos de crisis por el aumento de demanda de medicamentos recetados, dispositivos médicos y vacunas, donde esta última ha representado una gran oportunidad para las colaboraciones simultáneas entre varias empresas que han surgido (Johnson & Johnson, Vir Biotechnology, Novavax y NanoViricides) para la creación y producción masiva de una vacuna eficaz (Nicola y col, 2020).

Sin embargo, una de las serias preocupaciones del sector farmacéutico, es la dependencia de la producción de medicamentos de muchos países de bajos ingresos por la importación de materias primas, de las cuales junto con los ingredientes farmacéuticos activos (API) y productos farmacéuticos terminados, son suministrados principalmente por proveedores mundiales como India y China y, en algunos casos, algunas empresas europeas, por lo que la lucha contra la enfermedad y una desaceleración en la producción, ha generado escasez y aumento de precios de los medicamentos recetados esenciales, incluidos los antibióticos.

A nivel mundial, para evitar la escasez debido a las prohibiciones de exportación de proveedores, en marzo de 2020 la Comisión Europea publicó una nueva directriz sobre inversión extranjera directa y libre circulación de capitales de terceros países; afirmando que las inversiones extranjeras, especialmente las que afectan al mercado de la salud, en la Unión Europea (UE), deben ser sometidas a evaluaciones de riesgo para evitar cualquier impacto perjudicial en la capacidad de la UE para cubrir las necesidades sanitarias de sus ciudadanos. Sin embargo, en Irán y en algunos países de bajos ingresos, las sanciones y las dificultades de importación, han generado más restricciones e incentivos de regulación para la fabricación local (Ayati y col., 2020).

Sin duda, la pandemia de coronavirus provocó una desaceleración económica para muchos países y esto posiblemente conducirá a una desaceleración del crecimiento de la industria farmacéutica, que es sensible al crecimiento económico de los países.

#### *Impacto ambiental*

De acuerdo con el Foro Económico Mundial, durante el segundo trimestre del 2020, casi 3 mil millones de personas se enfrentaron a algún tipo de bloqueo a nivel mundial, por lo que la pandemia ha causado una enorme perturbación socioeconómica global, y ha afectado de manera directa o indirecta al medio ambiente, como la mejora de la calidad del aire, la reducción del ruido y la restauración de la ecología. Por otro lado, el uso de equipo de protección personal

(EPP) (p. Ej., Mascarilla, guantes de mano, batas, gafas protectoras, careta, etc.) y su eliminación al azar, así como, la generación de una gran cantidad de desechos hospitalarios impacta negativamente en el medio ambiente.

Durante el cierre de instalaciones industriales, plantas de energía y la disminución del transporte, dio como resultado una disminución de los niveles de contaminantes críticos como monóxido de carbono (CO), óxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), metano (CH<sub>4</sub>), óxido de azufre (SO<sub>2</sub>), carbón negro (BC) y material particulado (PM10 y PM2.5).

De acuerdo con la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA), la reducción de NO<sub>2</sub> y CO fue de casi el 50% debido al cierre de industrias pesadas en China, mientras que las emisiones de NO<sub>2</sub> se redujeron del 30 al 60% en muchas ciudades europeas, incluidas Barcelona, Madrid, Milán, Roma y París. Por otro lado, en EE. UU., el NO<sub>2</sub> disminuyó un 25,5% en comparación con años anteriores, así mismo, se demostró una reducción de 4.5 ppb a 1 ppb en Ontario, Canadá. Además, en Sao Paulo de Brasil se observó una disminución de hasta 54,3% de NO<sub>2</sub> y en Delhi, la capital de India, se afirmó que los niveles de NO<sub>2</sub> y PM2.5 se redujeron en casi un 70%. Por otra parte, la reducción de las actividades comerciales y el transporte público también redujo la contaminación acústica, por ejemplo, el nivel de ruido en distintas ciudades del mundo, se redujeron drásticamente entre un 40% y un 50% que van desde 100 dB hasta 50 y 60dB. Por último, las zonas naturales convertidas en atracciones turísticas se han visto beneficiadas durante el confinamiento, ya que los visitantes realizan diversas actividades como nadar, bañarse, montar botes motorizados o incluso arrojar desechos que perjudican la belleza natural y crean un desequilibrio ecológico (Rume & Didar, 2020).

Sin embargo, estos efectos positivos son solo a corto plazo, ya que a medida que varias actividades se reanudan a niveles normales, estos efectos ambientales positivos han comenzado a desaparecer, mientras que algunos impactos negativos pueden continuar durante largos períodos en el futuro. Desde el brote de COVID-19, la generación de desechos médicos ha aumentado a nivel mundial, que incluye desde la recolección de muestras de los pacientes sospechosos de COVID-19, el diagnóstico, el tratamiento de una gran cantidad de pacientes y el proceso de desinfección, lo que constituye una gran amenaza para la salud pública y el medio ambiente. Por ejemplo, Wuhan, China produjo más de 240 toneladas métricas de desechos médicos por día durante el inicio del brote, mientras que otras ciudades como Manila, Kuala Lumpur, Hanoi y Bangkok experimentaron aumentos similares, produciendo 154-280 millones de toneladas más de desechos médicos. Además, algunos equipos de protección personal de un solo uso fabricados a base de plástico y que contienen bisfenol A, están destinados a tener impactos negativos en la calidad del suelo y el agua, mientras que el polipropileno que se utiliza para fabricar máscaras N-95 y Tyvek para trajes de protección, guantes y máscaras médicas,

puede persistir durante mucho tiempo, liberando dioxinas y elementos tóxicos al medio ambiente. Por otro lado, la desinfección masiva y el uso mundial de desinfectantes como jabones o productos que contienen alcohol e isopropanol ha contaminado principalmente la fauna acuática y la calidad del suelo (Kumar y col., 2021).

### **Objetivos**

*General:* Evaluar los factores que producen la inmunidad cruzada entre COVID-19 y DENV en países endémicos

*Específicos:*

- Conocer los aspectos biológicos y clínicos de las enfermedades causadas por ambos virus
- Analizar el impacto de la pandemia de COVID-19 en aspectos socioeconómicos y ambientales
- Discutir las características que producen la inmunidad cruzada entre ambos virus
- Discutir las consecuencias de la superposición de cascadas inmunológicas entre el dengue y el COVID-19 sobre la gravedad de la enfermedad

### **Metodología**

En esta investigación bibliográfica se realizó una búsqueda y recopilación exhaustiva de artículos de revistas científicas recientes (del año 2019-2021), incluidos estudios de laboratorio, informes de casos hospitalarios y casos clínicos, y por consiguiente, un análisis de la información para comprender las implicaciones que ha causado la actual pandemia de COVID-19 en regiones tropicales y subtropicales donde existe el DENV, incluyendo las respuestas inmunológicas cruzadas entre ambos virus y el efecto que tiene sobre la salud.

### **Resultados y análisis de resultados**

#### **Reactividad de inmunidad cruzada entre COVID-19 y DENV en áreas endémicas**

En los últimos años, el dengue se ha convertido en un importante problema de salud pública en regiones donde es endémico, como el Mediterráneo oriental, América, África, el Pacífico occidental y Asia sudoriental. En 2016 se notificaron varios brotes importantes de dengue en todo el mundo, después de una caída en el número de casos en 2017-2018, se ha observado un fuerte aumento de casos en 2019. En países del sudeste asiático como Filipinas (130.463), República Democrática Popular Lao (15.657), Vietnam (115.186), Malasia (75.913), Singapur (8.020) y Camboya (4.532) notificaron un importante incremento de casos de dengue

mientras que, en la región de las Américas reportaron un total de 1.191.815 casos de dengue, de los cuales 546.589 (46%) fueron confirmados por laboratorio y 5599 (0,47%) se clasificaron como dengue hemorrágico (Wang y *col.*, 2020).

Mientras que, en diciembre de 2019, se informaron casos de neumonía de etiología desconocida en el distrito de Wuhan de la provincia de Hubei, China y hasta enero de 2020, el agente causante de la enfermedad se identificó como el nuevo coronavirus de 2019 (2019 - nCoV), que posteriormente fue declarado por la Organización Mundial de la Salud como pandemia mundial. Por lo tanto, la coinfección y la co-ocurrencia de COVID-19 y DENV, han introducido una carga significativa en los sistemas de atención de la salud, ya que la complejidad de la gravedad de la enfermedad, los períodos infecciosos prolongados, las manifestaciones clínicas y la patogénesis compartidas han hecho que su diagnóstico, tratamiento y asignación de recursos sean un desafío, particularmente en países con alta prevalencia de dengue y otros arbovirus, por lo que el diagnóstico diferencial debe basarse en pruebas de diagnóstico específicas (Harapan y *col.*, 2021).

El diagnóstico de dengue se establece normalmente en la práctica a través de signos y síntomas característicos como fiebre, trombocitopenia y pérdida de plasma o por pruebas de laboratorio que incluyen las pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para la detección de IgG o IgM anti-dengue en muestras de suero, sangre o saliva de pacientes con dengue después de cinco días desde el inicio de la fiebre (fase aguda), aunque la producción varía considerablemente entre los pacientes y la fase en la que se encuentre. Además, la combinación del uso de diferentes marcadores serológicos, junto con ensayos para la detección de ácidos nucleicos virales como la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa convencional (RT-PCR) o en tiempo real (RT-qPCR), mejora en gran medida la precisión del diagnóstico del DENV, por lo que complementar el diagnóstico con una prueba basada en ácidos nucleicos proporciona un beneficio adicional, especialmente en áreas endémicas de DENV y la circulación de otros virus (Wang y *col.*, 2020).

Mientras tanto, el diagnóstico de infecciones por SARS-CoV-2 todavía se basa en la detección de RNA viral a través de RT-PCR, pero la disponibilidad limitada de reactivos y recursos en varias áreas hizo que este método no fuera práctico para pruebas masivas o rápidas y, por lo tanto, se han comenzado a utilizar ensayos serológicos para el diagnóstico preliminar. Sin embargo, algunos estudios han reportado la posible reactividad cruzada entre los anticuerpos SARS-CoV-2 y DENV, como Santoso y *col.*, (2021) analizaron muestras de COVID-19, de las cuales el 6,3% de las muestras positivas para COVID-19 IgG también dieron positivo

para el dengue IgG, mientras que el 21,1% de las muestras positivas para el COVID-19 IgM también dieron positivo para el dengue IgG, lo que sugiere una posible reactividad cruzada. Por otro lado, en Singapur se describió en un informe reciente, dos casos de pacientes diagnosticados de dengue mediante prueba rápida, dando falsos positivos, debido a una reacción cruzada de los anticuerpos IgM e IgG SARS-CoV-2 (Yan y col., 2020).

Además, Kembuan (2020) analizó 5 casos en Indonesia, los cuales se diagnosticaron como dengue después de dar positivo a pruebas de dengue IgM/IgG, posteriormente las muestras de los pacientes fueron sometidas a SARS-CoV-2 / RT-PCR debido a la aparición repentina de síntomas como la dificultad respiratoria o tos, las cuales resultaron positivas. Aunque, en un paciente, el resultado positivo inicial de NS1 y los resultados persistentes de IgM / IgG, sugirieron una coinfección de dengue y COVID-19. Sin embargo, en todos los demás pacientes, las IgM / IgG ya no fueron positivas durante las pruebas de seguimiento y los resultados de la PCR del dengue fueron negativos, lo que indicaba que la seroconversión inicial de IgM / IgG fueron falsos positivos. Mientras que, otro estudio informó que cinco de las trece muestras de suero positivas para DENV NS1 de 2017 (anteriores al brote de COVID-19) dieron resultados falsos positivos de IgG e IgM de COVID-19. Posteriormente, otro grupo de Israel confirmó reactividad cruzada en aproximadamente un 22% de las muestras analizadas entre los anticuerpos (Abs) contra el dengue y los antígenos CoV-2 del SARS y viceversa mediante pruebas rápidas basadas en flujo lateral y pruebas ELISA dirigidas a anticuerpos contra la proteína Spike (Lustig y col., 2020). Por otro lado, en América, el cual ha sido una de las regiones más afectadas por el COVID-19, como es el caso de Perú, ha reportado durante el año 2020 pacientes coinfectados por COVID-19 / DENV, de los cuales el 28% de ellos murió, lo que indica un %tasa de letalidad más alto que para la mono infección por SARS-CoV-2, así como para el dengue (Mejía y col., 2021).

Aunque, entre el 40%-45% y el 70-80% de las infecciones por SARS -CoV-2 y DENV respectivamente, pueden ser asintomáticas, la ocurrencia de ambas infecciones puede causar enfermedades graves, posiblemente por un mecanismo llamado: mejora dependiente de anticuerpos (ADE), el cual es bien conocido en infecciones por dengue y otros arbovirus. Mecánicamente, el ADE implica el entrecruzamiento de virus y anticuerpos o virus y complejos de componentes del complemento activados a través de interacciones con moléculas celulares, como receptores Fc y receptores del complemento o moléculas de superficie celular, por lo general, como respuesta a una infección secundaria, para promover la internalización del virus y aumentar la infección de monocitos y células granulocíticas. En consecuencia, los anticuerpos preexistentes de la infección primaria no neutralizan la infección secundaria, sino que la potencia, posiblemente al desencadenar la captación del virus. En los coronavirus, y principalmente descrito con el coronavirus del síndrome

respiratorio agudo severo (SARS - CoV), el ADE puede funcionar a través de la interacción de receptores Fc, u otros receptores en las células susceptibles, con el complejo entre el virus y los anticuerpos neutralizantes de la proteína anti-pico (S), facilitando así, tanto las respuestas inflamatorias como la replicación viral persistente en los pulmones, lo cual ha sido descrito en personas infectadas y vacunadas contra el SARS-CoV, a través de un mecanismo dependiente del receptor II de Fc gamma (FcγRII). Además, se ha informado que el FcγRIIA polimórfico en los monocitos favorece la unión de los complejos anticuerpo-virus no neutralizantes tanto en el DENV como en el COVID-19.

Por lo tanto, se especula que las infecciones previas con otros coronavirus e incluso el DENV, han preparado a SARS-CoV-2 y podrían conducir al desarrollo de una infección grave, ya que los anticuerpos no neutralizantes (Nab) contra la región RBD de la proteína S podrían favorecer la entrada de SARS-CoV-2 a las células hospederas y aumentar la viremia. Sin embargo, la respuesta molecular e inmunológica del hospedero a la infección por SARS-CoV-2 aún no se ha dilucidado por completo para confirmar el ADE.

Aunque, la pandemia parece ser menos grave en otros países con alta endemia de dengue, ya que algunos estudios en Brasil han sugerido que el riesgo de reactividad cruzada serológica entre el dengue y el COVID-19 es bajo. Además, en Colombia se informó una tendencia creciente del dengue durante los informes decrecientes de COVID-19 y se especuló que podría deberse a la interferencia viral del SARS-CoV -2 sobre el DENV, por lo que surgió la necesidad de intensificar estudios para identificar la interacción entre estos anticuerpos (Wilder y *col.*, 2020).

Nath y *col.*, (2021) realizaron un modelo computacional, donde se encontró que los anticuerpos de DENV pueden interactuar con residuos de aminoácidos de RBD de la proteína S del SARS-CoV-2 y ser capaces de interceptar ocho interacciones RBD clave que son cruciales para unirse a los receptores ACE2 humanos, por lo que se propone que los anticuerpos de DENV tienen el potencial de competir con los receptores ACE2 por el acceso a RBD de SARS-CoV-2 y "enmascararlo" para bloquear su interacción con los receptores de la célula hospedera y así prevenir la entrada del virus. Por lo tanto, la reactividad cruzada entre DENV y SARS-CoV-2 puede deberse a este hallazgo, además de, proporcionar una explicación lógica a que las infecciones por SARS-CoV-2 están causando menos gravedad y mortalidad en los países altamente endémicos de dengue, donde más del 80% de la población puede ser seropositiva para el dengue. Por lo tanto, el serodiagnóstico puede producir resultados falsos positivos en áreas donde ambos virus coexisten ahora. En tales regiones, debido a la similitud antigénica, los Abs del SARS-CoV-2 pueden reaccionar de forma cruzada en las pruebas serológicas de dengue para detectar IgM y / o IgG específicas de dengue y viceversa, ya que un análisis *in-silico* también

reveló posibles similitudes entre los epítomos del SARS-CoV-2 en el dominio HR2 de la proteína de pico y la proteína de la envoltura del dengue (Lustig y col., 2020).

Cabe mencionar que también se ha demostrado que el RBD de la proteína de pico de SARS-CoV-2 comparte similitud antigénica con otras proteínas / antígenos en otros organismos como bacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Bacillus anthracis*, *Borrelia burgdorferi*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Helicobacter Pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Vibrio cholera* y *Yersinia pestis*), parásitos (*Plasmodium falciparum* y *Plasmodium knowlesi*) y virus (*virus de la influenza A*). Por lo que, se sugiere que los medicamentos y vacunas contra los microorganismos mencionados, antipalúdicos y antituberculosos podrían ser buenas opciones de tratamiento para COVID-19. Además, se espera que los individuos previamente inmunizados / vacunados o con antecedentes de malaria, tuberculosis u otra enfermedad, muestren un grado considerable de resistencia contra la infección por SARS-CoV-2, ya que las células B o T de memoria generadas previamente por los microorganismos se activarían nuevamente con la infección por SARS-CoV-2 (inmunidad de larga duración a la reinfección) debido a la especificidad antigénica similar y a la presencia de determinantes antigénicos comunes en ambos (Chand, 2021).

Por otro lado, se ha encontrado que tanto el SARS-CoV-2 como el DENV comparten mecanismos moleculares similares, por las cuales los virus infectan a los hospedadores, Zheng y col., (2021) realizaron un análisis bioinformático que permitió encontrar 460 factores comunes incluidos MMP2, PDF, PFKP, SLC25A3, IGF1, CCL4, TLR4 y AhR. La patogenia de COVID-19 se asocia con una liberación excesiva de citocinas, como CCL4. Este factor puede dominar la cascada de quimiocinas y muestra concentraciones persistentemente altas en pacientes con COVID-19 grave. Además, la secreción masiva de citocinas se considera parte del mecanismo subyacente del dengue, donde las células dendríticas infectadas por DENV expresan CCL4, que se asocia con vasodilatación, disfunción endotelial y gravedad de la enfermedad. Por otro lado, en las células infectadas con SARS-CoV-2, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) sobreproducido se une a TLR4 en los macrófagos, induciendo la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Mientras que, en pacientes con dengue, el TLR4 en las plaquetas se unen con DENV NS1, lo que causa trombocitopenia y hemorragia.

Además, la IL-6 se encuentra elevada y está relacionada con la gravedad de ambas enfermedades, ya que puede inducir la producción de otras citocinas inflamatorias al interactuar con muchas células diferentes y puede causar la expresión de E-cadherina, lo cual conduce a un aumento de la permeabilidad endotelial, que puede resultar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una comorbilidad

fatal de COVID-19, en cambio los pacientes con DENV, este proceso está asociado con la pérdida de plasma y el shock causado por el aumento de la permeabilidad. Aunque, en otras investigaciones han propuesto que la IL-6 contribuye más a la patogénesis de la enfermedad de COVID-19 que el DENV.

En este sentido, el COVID-19 y DENV son problemas de salud pública internacional y la coinfección agrava la carga mundial sobre los sistemas de salud. Además, las manifestaciones clínicas similares, las reacciones serológicas cruzadas y las cascadas inmunológicas superpuestas aumentan el riesgo de un diagnóstico erróneo y afectar el manejo de estas enfermedades, por lo que existe una necesidad urgente de un método de diagnóstico asequible y preciso, ya que las pruebas de diagnóstico que se utilizan para la confirmación de COVID-19 y DENV mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico a menudo requieren la derivación a instalaciones más avanzadas, lo que agrega tiempo al rendimiento de los resultados. Del mismo modo, el uso de pruebas de diagnóstico rápido (RDT) como las pruebas serológicas, son fáciles y convenientes para un diagnóstico rápido, particularmente en áreas donde las capacidades de diagnóstico son limitadas. Sin embargo, se ha informado de reactividad cruzada con anticuerpos de otros patógenos. Además, los miembros de la familia *Flaviviridae* se encuentran relacionados inmunológica y genéticamente y existen altos niveles de homología en sus proteínas estructurales como las proteínas E y prM, por lo que será importante considerar para investigaciones futuras, la posibilidad de coinfección y reactividad cruzada con otros arbovirus (virus del Nilo Occidental, virus de Encefalitis de San Luis, virus de Zika) en países endémicos (Oliveira y col., 2019). Del mismo modo, es importante tener en cuenta que las mutaciones y las variantes genéticas de SARS-CoV-2 han estado surgiendo y circulando por todo el mundo durante la pandemia de COVID-19, y se han clasificado por un Grupo Interinstitucional (SIG) establecido por el Departamento de Salud y Servicios Humanos del gobierno de EE. UU., en tres clases de variantes del SARS-CoV-2 (variantes de interés, variantes de preocupación y variantes de alta consecuencia), de acuerdo con sus características biológicas y su potencial de transmisibilidad. Las variantes de preocupación son de importancia debido a la reducción significativa de la neutralización por anticuerpos generados durante una infección o vacunación previa y se encuentra conformado por las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2) y Delta (B.1.617.2), donde esta última se ha convertido en la variante notificada con más frecuencia en 43 países de seis continentes y se ha caracterizado por presentar mutaciones de la proteína de pico (T19R, Δ157-158, L452R, T478K, D614G, P681R y D950N), causando infecciones más graves y propagándose más rápido (López y col., 2021).

El SARS-CoV2 es un nuevo microorganismo que ha afectado a más de 12 millones de personas en todo el mundo, el cual sigue siendo estudiado para comprender

muchos procesos biológicos que aún no son claros. Por tanto, el camino sigue siendo extenso debido a que existen múltiples variables a estudiar, además de, análisis exhaustivos para comprender completamente la interacción entre los anticuerpos de DENV y COVID-19.

### **Conclusiones**

Los países endémicos de enfermedades tropicales como el DENV han experimentado brotes superpuestos de DENV y SARS-CoV2 durante la pandemia, lo cual ha planteado un desafío para el diagnóstico y tratamiento precisos, ya que ambas infecciones comparten síntomas y características de laboratorio similares durante la fase inicial. Además, algunas investigaciones han informado la posible reactividad cruzada entre los anticuerpos contra DENV, así como, las pruebas serológicas del SARS-CoV2 y viceversa. Aunque, aún no hay pruebas sólidas que apoyen esto y se necesitan más estudios para dilucidar esta asociación, ya que existe un análisis mínimo de las diferencias inmunológicas y las diferencias en las proteínas virales de unión al receptor entre dos virus de ARN genéticamente diversos como el DENV y el SARS-CoV2. Por lo tanto, aún se necesitan más datos de estudios descriptivos e investigaciones adicionales, que permitan esclarecer esta reactividad inmunológica y desarrollar una prueba rápida, simple y asequible capaz de diferenciar el SARS-CoV2 y el DENV con alta sensibilidad y evitar graves consecuencias.

### **Objetivos y metas alcanzadas**

La investigación realizada permitió comprender y conocer aspectos biológicos, clínicos e inmunológicos de los virus en estudio, así como, las implicaciones en la salud que resultan de las respuestas inmunológicas cruzadas entre microorganismos genéticamente diversos. Además, esta investigación proporcionó una oportunidad de aprendizaje y reforzar conocimientos desarrollados durante la carrera universitaria, así como, estimular la divulgación científica.

### **Referencias bibliográficas**

- Ayati, N., Saiyarsarai, P., & Nikfar, S. (2020). Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 799–805.
- Buheji, M., Cunha, K., Beka, G., Mavrić, B., do Carmo de Souza, Y., da Costa Silva, S., Hanafi, M., & Yein, T. (2020). The Extent of COVID-19 Pandemic Socio-Economic Impact on Global Poverty. A Global Integrative Multidisciplinary Review. *American Journal of Economics*, 10(4), 213-224
- Chand, T. (2021). Antigenic sites in SARS-CoV-2 spike RBD show molecular similarity with pathogenic antigenic determinants and harbors peptides for vaccine development. *Immunobiology*, 5(226).

- Chaturvedi, K., Kumar, D., & Singh, N. (2021). COVID-19 and its impact on education, social life and mental health of students: A survey. *Children and Youth Services Review*, 121.
- Giri, A. K., & Rana, D. R. (2020). Charting the challenges behind the testing of COVID-19 in developing countries: Nepal as a case study. *Biosafety and Health*, 2(2), 53–56.
- Harapan, H., Ryan, M., Yohan, B., Abidin, R. S., Nainu, F., Rakib, A., Jahan, I., Emran, T. B., Ullah, I., Panta, K., Dhama, K., & Sasmono, R. T. (2021). Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. *Reviews in medical virology*, 31(2).
- Hilmy, I., Dey, K., Imad, A., Yoosuf, A., Nazeem, A., & Latheef, A. (2021). Coronavirus disease 2019 and dengue: two case reports. *J Med Case Reports*, 15(171).
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19, 141–154.
- Kembuan, J. (2020). Dengue serology in Indonesian COVID-19 patients: ¿Coinfection or serological overlap? *IDCases*, 22.
- Kumar, A., Kumar, A., Jain, V., Deovanshi, A., Lepcha, A., Das, C., Bauddh, K., & Srivastava, S. (2021). Environmental impact of COVID-19 pandemic: more negatives than positives. *Environmental Sustainability*.
- Lustig, Y., Keler, S., Kolodny, R., Ben-Tal, N., Atias-Varon, D., Shlush, E., Gerlic, M., Munitz, A., Doolman, R., Asraf, K., Shlush, L. I., & Vivante, A. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and Dengue viruses. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- López, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K. E., Hopkins, S., Chand, M., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *The New England journal of medicine*, 385(7), 585–594.
- Martin, A., Markhvida, M., Hallegatte, S., & Walsh, B. (2020). Socio-Economic Impacts of COVID-19 on Household Consumption and Poverty. *Economics of Disasters and Climate Change* 4, 453–479.
- Martínez, C., Lovera, D., Galeano, F., Gatti, L., & Ardo, A. (2020). Non-structural protein 1 (NS1) of dengue virus detection correlates with severity in primary but not in secondary dengue infection. *Journal of Clinical Virology*, 124.
- Mejía, J., Aguilar, S., Fernández, J., Luna, C., Bonilla, K., Rodríguez, A., & Díaz, C. (2021). Characteristics of patients coinfecting with Severe Acute

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and dengue virus, Lambayeque, Peru, May–August 2020: A retrospective análisis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 43.

- Mofijur, M., Fattah, I., Alam, M. A., Islam, A., Ong, H. C., Rahman, S., Najafi, G., Ahmed, S. F., Uddin, M. A., & Mahlia, T. (2021). Impact of COVID-19 on the social, economic, environmental and energy domains: Lessons learnt from a global pandemic. *Sustainable production and consumption*, 26, 343–359.
- Nath, H., Mallick, A., Roy, S., Sukla, S., & Biswas, S. (2021). Computational modelling supports that dengue virus envelope antibodies can bind to SARS-CoV-2 receptor binding sites: ¿Is pre-exposure to dengue virus protective against COVID-19 severity? *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 459-466
- Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International journal of surgery (London, England)*, 78, 185–193.
- Oliveira, R. A., de Oliveira, F., Fernández, I., Brito, C., Marques, E., Tenório, M., & Gil, L. H. (2019). Previous dengue or Zika virus exposure can drive to infection enhancement or neutralisation of other flaviviruses. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 114.
- Rume, T., & Didar, S. (2020). Environmental effects of COVID-19 pandemic and potential strategies of sustainability. *Heliyon*, 6(9).
- Verschuur, J., Koks, E., & Hall, W. (2021) Global economic impacts of COVID-19 lockdown measures stand out in high-frequency shipping data. *PLoS ONE*, 16(4).
- Wang, W., Nayim, A., Chang, M., Assavalapsakul, W., Lu, P., Chen, Y., & Wang, S. (2020). Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53 (6), 963-978.
- Wilder, A., Tissera, H., Ooi, E. E., Coloma, J., Scott, T. W., & Gubler, D. J. (2020). Preventing Dengue Epidemics during the COVID-19 Pandemic. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(2), 570–571.
- Yan, G., Lee, C. K., Lam, L., Yan, B., Chua, Y. X., Lim, A., Phang, K. F., Kew, G. S., Teng, H., Ngai, C. H., Lin, L., Foo, R. M., Pada, S., Ng, L. C., & Tambyah, P. A. (2020). Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(5), 536.
- Zhang, XY., Huang, HJ., Zhuang, DL., Nasser, M., Yang, M., Zhu, P., & Zhao M. (2020). Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19,

SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*, 9(99).

- Zheng, W., Wu, H., Liu, C., Yan, Q., Wang, T., Wu, P., Liu, X., Jiang, Y., & Zhan, S. (2021). Identification of COVID-19 and Dengue Host Factor Interaction Networks Based on Integrative Bioinformatics Analyses. *Frontiers in immunology*, 12.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**División: Ciencias Biológicas y de la Salud**

**Departamento: Sistemas Biológicos**

**Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica**

**EVALUACIÓN DE LA INMUNIDAD CRUZADA ENTRE  
CORONAVIRUS (COVID-2019) Y DENGUE EN PAÍSES  
ENDÉMICOS**

Alumna: Lizbeth Robledo de la Rosa

Matrícula: 2153024663

Dirección: Calle Alfredo del Mazo s/n, San Miguel Jacalones II, Chalco,  
México, C.P. 56604

Celular: 5580212097

Correo electrónico: rsal.1997@gmail.com

Asesor (es):

M. en C. Felipe Mendoza Pérez

M. en C María Cristina Fresán Orozco

Fecha de inicio: 21-abril-2021

Fecha de terminación: 21-octubre-2021

Fecha de entrega: 21- octubre-2021

## Resumen

*Introducción:* El surgimiento de la pandemia por un nuevo virus de la familia *coronaviridae*, hoy conocido como el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se ha extendido en regiones tropicales y subtropicales donde existen infecciones que son endémicas como el dengue. Actualmente, la coinfección de DENV y COVID-19 todavía son escasos, y sólo pocos informes describen una posible reactividad de inmunidad cruzada generando falsos positivos. Por lo tanto, se acentúa la importancia de conocer los factores que conllevan a esta respuesta inmunológica para comprender el impacto en la salud humana.

### *Objetivos*

*General:* Evaluar los factores que producen la inmunidad cruzada entre COVID-19 y DENV en países endémicos

### *Específicos:*

- Conocer los aspectos biológicos y clínicos de las enfermedades causadas por ambos virus
- Analizar el impacto de la pandemia de COVID-19 en aspectos socioeconómicos y ambientales
- Discutir las características que producen la inmunidad cruzada entre ambos virus
- Discutir las consecuencias de la superposición de cascadas inmunológicas entre el dengue y el COVID-19 sobre la gravedad de la enfermedad

*Metodología:* En esta investigación bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos de revistas científicas recientes (del año 2019-2021), y por consiguiente, un análisis de la información para comprender las implicaciones que ha causado la actual pandemia de COVID-19 en regiones tropicales y subtropicales donde existe el DENV, incluyendo las respuestas inmunológicas cruzadas entre ambos virus y el efecto que tiene sobre la salud. *Resultados:* Alrededor del mundo, se ha informado la coinfección y la posible reactividad cruzada entre los anticuerpos SARS-CoV-2 y DENV, debido a los falsos positivos que resultan de las pruebas de diagnóstico rápido (RDT), donde muestras positivas de COVID-19 IgM/IgG también daban positivo para dengue IgM/IgG y viceversa.

*Análisis de resultados:* Aunque, entre el 40%-45% y el 70-80% de las infecciones por SARS -CoV-2 y DENV respectivamente, pueden ser asintomáticas, la ocurrencia de ambas infecciones puede causar enfermedades graves, posiblemente por un mecanismo llamado: mejora dependiente de anticuerpos (ADE), el cual es bien conocido en infecciones por dengue y otros. Aunque, en otros

países con alta endemia de dengue han sugerido que la posibilidad de reactividad cruzada serológica es baja, lo cual podría deberse a la interferencia viral del SARS-CoV-2 sobre el DENV. Se ha informado similitud antigénica, donde los anticuerpos de DENV pueden interactuar con residuos de aminoácidos de RBD de la proteína S que son cruciales para unirse a los receptores ACE2 humanos. Además, se observaron posibles similitudes entre los epítomos del SARS-CoV-2 en el dominio HR2 de la proteína de pico y la proteína de la envoltura del dengue.

#### *Objetivos y metas alcanzadas*

La investigación realizada permitió comprender y conocer aspectos biológicos, clínicos e inmunológicos de los virus en estudio, así como, las implicaciones en la salud que resultan de las respuestas inmunológicas cruzadas entre microorganismos genéticamente diversos. Además, esta investigación proporcionó una oportunidad de aprendizaje y reforzar conocimientos desarrollados durante la carrera universitaria, así como, estimular la divulgación científica.

*Conclusiones:* Los países endémicos con enfermedades tropicales como el DENV han experimentado brotes superpuestos de DENV y SARS-CoV-2 durante esta pandemia, lo cual ha planteado un desafío para el diagnóstico y tratamiento precisos. Además, algunas investigaciones han informado la posible reactividad cruzada entre los anticuerpos contra DENV, así como, las pruebas serológicas del SARS-CoV2 y viceversa. Aunque, aún no hay pruebas sólidas que apoyen esto y se necesitan más estudios para dilucidar esta asociación, ya que existe un análisis mínimo de las diferencias inmunológicas y las diferencias en las proteínas virales de unión al receptor entre dos virus de ARN genéticamente diversos como el DENV y el SARS-CoV-2.

#### *Bibliografía*

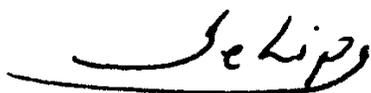
- Ayati, N., Saiyarsarai, P., & Nikfar, S. (2020). Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28, 799–805.
- Buheji, M., Cunha, K., Beka, G., Mavrić, B., do Carmo de Souza, Y., da Costa Silva, S., Hanafi, M., & Yein, T. (2020). The Extent of COVID-19 Pandemic Socio-Economic Impact on Global Poverty. A Global Integrative Multidisciplinary Review. *American Journal of Economics*, 10(4), 213-224
- Chand, T. (2021). Antigenic sites in SARS-CoV-2 spike RBD show molecular similarity with pathogenic antigenic determinants and harbors peptides for vaccine development. *Immunobiology*, 5(226).
- Chaturvedi, K., Kumar, D., & Singh, N. (2021). COVID-19 and its impact on education, social life and mental health of students: A survey. *Children and Youth Services Review*, 121.

- Giri, A. K., & Rana, D. R. (2020). Charting the challenges behind the testing of COVID-19 in developing countries: Nepal as a case study. *Biosafety and Health*, 2(2), 53–56.
- Harapan, H., Ryan, M., Yohan, B., Abidin, R. S., Nainu, F., Rakib, A., Jahan, I., Emran, T. B., Ullah, I., Panta, K., Dhama, K., & Sasmono, R. T. (2021). Covid-19 and dengue: Double punches for dengue-endemic countries in Asia. *Reviews in medical virology*, 31(2).
- Hilmy, I., Dey, K., Imad, A., Yoosuf, A., Nazeem, A., & Latheef, A. (2021). Coronavirus disease 2019 and dengue: two case reports. *J Med Case Reports*, 15(171).
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19, 141–154.
- Kembuan, J. (2020). Dengue serology in Indonesian COVID-19 patients: ¿Coinfection or serological overlap? *IDCases*, 22.
- Kumar, A., Kumar, A., Jain, V., Deovanshi, A., Lepcha, A., Das, C., Bauddh, K., & Srivastava, S. (2021). Environmental impact of COVID-19 pandemic: more negatives than positives. *Environmental Sustainability*.
- Lustig, Y., Keler, S., Kolodny, R., Ben-Tal, N., Atias-Varon, D., Shlush, E., Gerlic, M., Munitz, A., Doolman, R., Asraf, K., Shlush, L. I., & Vivante, A. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and Dengue viruses. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- López, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K. E., Hopkins, S., Chand, M., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *The New England journal of medicine*, 385(7), 585–594.
- Martin, A., Markhvida, M., Hallegatte, S., & Walsh, B. (2020). Socio-Economic Impacts of COVID-19 on Household Consumption and Poverty. *Economics of Disasters and Climate Change* 4, 453–479.
- Martínez, C., Lovera, D., Galeano, F., Gatti, L., & Ardo, A. (2020). Non-structural protein 1 (NS1) of dengue virus detection correlates with severity in primary but not in secondary dengue infection. *Journal of Clinical Virology*, 124.
- Mejía, J., Aguilar, S., Fernández, J., Luna, C., Bonilla, K., Rodríguez, A., & Díaz, C. (2021). Characteristics of patients coinfecting with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and dengue virus, Lambayeque, Peru, May–August 2020: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 43.
- Mofijur, M., Fattah, I., Alam, M. A., Islam, A., Ong, H. C., Rahman, S., Najafi, G., Ahmed, S. F., Uddin, M. A., & Mahlia, T. (2021). Impact of COVID-19 on the

social, economic, environmental and energy domains: Lessons learnt from a global pandemic. *Sustainable production and consumption*, 26, 343–359.

- Nath, H., Mallick, A., Roy, S., Sukla, S., & Biswas, S. (2021). Computational modelling supports that dengue virus envelope antibodies can bind to SARS-CoV-2 receptor binding sites: ¿Is pre-exposure to dengue virus protective against COVID-19 severity? *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 459-466
- Nicola, M., Alsaifi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International journal of surgery (London, England)*, 78, 185–193.
- Oliveira, R. A., de Oliveira, F., Fernández, I., Brito, C., Marques, E., Tenório, M., & Gil, L. H. (2019). Previous dengue or Zika virus exposure can drive to infection enhancement or neutralisation of other flaviviruses. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 114.
- Rume, T., & Didar, S. (2020). Environmental effects of COVID-19 pandemic and potential strategies of sustainability. *Heliyon*, 6(9).
- Verschuur, J., Koks, E., & Hall, W. (2021) Global economic impacts of COVID-19 lockdown measures stand out in high-frequency shipping data. *PLoS ONE*, 16(4).
- Wang, W., Nayim, A., Chang, M., Assavalapsakul, W., Lu, P., Chen, Y., & Wang, S. (2020). Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53 (6), 963-978.
- Wilder, A., Tissera, H., Ooi, E. E., Coloma, J., Scott, T. W., & Gubler, D. J. (2020). Preventing Dengue Epidemics during the COVID-19 Pandemic. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(2), 570–571.
- Yan, G., Lee, C. K., Lam, L., Yan, B., Chua, Y. X., Lim, A., Phang, K. F., Kew, G. S., Teng, H., Ngai, C. H., Lin, L., Foo, R. M., Pada, S., Ng, L. C., & Tambyah, P. A. (2020). Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(5), 536.
- Zhang, XY., Huang, HJ., Zhuang, DL., Nasser, M., Yang, M., Zhu, P., & Zhao M. (2020). Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*, 9(99).
- Zheng, W., Wu, H., Liu, C., Yan, Q., Wang, T., Wu, P., Liu, X., Jiang, Y., & Zhan, S. (2021). Identification of COVID-19 and Dengue Host Factor Interaction Networks Based on Integrative Bioinformatics Analyses. *Frontiers in immunology*, 12.

**Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos**

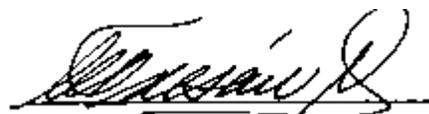


---

Asesor interno

M. en C. Felipe Mendoza Pérez

No. económico: 7183



---

Asesor interno

María Cristina Fresan Orozco

No. económico: 3829