

SEVERIDAD DEL DENGUE EN POBLACIÓN PEDIATRICA ALÉRGICA EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO - NEIVA

JUAN SEBASTIÁN MORALES CUELLAR

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2016

SEVERIDAD DEL DENGUE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA ALÉRGICA EN EL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO - NEIVA

JUAN SEBASTIÁN MORALES CUELLAR

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesores:

JAIRO ANTONIO RODRIGUEZ RODRIGUEZ MD MSc PhD

Médico y Cirujano (Universidad Nacional de Colombia)

Magister en Microbiología con énfasis en Inmunología (Pontificia Universidad Javeriana)

Fellow en Alergología Pediátrica (Lousiana State University School of Medicine)

Doctorado en Ciencias Biológicas (London School of Hygiene and Tropical Medicine)

Especialista en Alergología Clínica (Universidad de Antioquia)

CARLOS FERNANDO NARVAEZ ROJAS MD MSc PhD

Médico y Cirujano (Universidad Surcolombiana)

Magister en Microbiología con énfasis en Inmunología (Pontificia Universidad Javeriana)

Doctorado en Ciencias Biológicas (Pontificia Universidad Javeriana)

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2016

Nota de aceptación:

*Aprobado*

---

---

---

---

---

*Jolly Puerto*

Firma del Presidente del Jurado

---

Firma de Jurado

---

Firma del Jurado

Neiva, Enero de 2016

## DEDICATORIA

*A Dios por la fortaleza otorgada por la  
culminación de esta carrera,  
A mi madre por ser una guía, por su entrega  
incondicional y su esfuerzo en forjar un futuro  
prometedor,  
A todas y cada una de las personas que de  
alguna u otra manera contribuyeron a mi  
proceso de formación personal e intelectual,*

*Juan Sebastián*

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa sus agradecimientos a:

A la Universidad Surcolombiana, por su receptividad y apoyo en la investigación científica,

Al Profesor - Doctor Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez Médico Especialista en Alergología e Inmunología, por su constante acompañamiento en el proceso de formación, su apoyo incondicional y su esfuerzo mancomunado en forjarme como excelente médico y honesto ciudadano,

Al Profesor - Doctor Carlos Fernando Narváez Rojas, Médico Inmunólogo por su constante apoyo y entrenamiento durante el desarrollo de mi proceso de formación,

A la Profesora – Doctora Doris Martha Cecilia Salgado por su importante contribución en el área Medicina Tropical e Infectología,

A la Profesora Dolly Castro Betancourth, Enfermera Jefe con Maestría en Salud Pública y Epidemiología, quien me oriento en sus aportes académicos,

A nuestros pacientes ya que sin ellos no hubiera sido posible la ejecución de este proyecto,

Y a cada una de las personas que contribuyeron en mi proceso de formación.

A todos los participantes, Mil Gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	13
2. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. MARCO TEÓRICO	21
5.1 VIRUS DENGUE, PATOGÉNESIS Y SU VECTOR	21
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	25
6. HIPÓTESIS	32
7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	33
8. DISEÑO METODOLÓGICO	35
8.1 TIPO Y LUGAR DE ESTUDIO	35
8.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	35
8.3 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	35

	Pág.
8.3.1 Criterios de Inclusión	36
8.3.2 Criterios de Exclusión	36
8.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS	37
8.5 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	37
8.6 PRUEBA PILOTO	37
8.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS	37
8.8 FUENTES DE INFORMACIÓN	38
8.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	39
10. DISCUSIÓN	43
11. CONCLUSIONES	45
12. RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	48

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Operacionalización de las Variables	33
<b>Tabla 2.</b> Características personales y antecedentes de la población	39
<b>Tabla 3.</b> Relación de la población que tuvo infección por virus DENV	40
<b>Tabla 4.</b> Relación de la población con la severidad del cuadro clínico por Dengue	40
<b>Tabla 5.</b> Distribución de Pacientes alérgicos y no alérgicos según el género	41
<b>Tabla 5.</b> Motivos de consulta más frecuente en la población	41



## RESUMEN

La infección por Virus Dengue (DENV) es un problema de Salud Pública en Colombia y especialmente en la región Surcolombiana, la cual por mucho tiempo ha sido uno de las principales entidades territoriales generadores de casos graves (50% según el boletín epidemiológico No. 48 de 2015), siendo los niños el grupo etario más afectado (300,000 niños en el departamento del Huila). A pesar del esfuerzo mancomunado de diferentes sectores de la población por mitigar la morbi-mortalidad generada por el dengue, aún persisten los casos complicados y mortales de la enfermedad. La población alérgica en el departamento del Huila es de aproximadamente 200,000 casos, lo cual implica un número elevado de visitas a los servicios de salud, con el fin de tratar las complicaciones y enfermedades asociadas a esta entidad fisiopatológica.

En ese orden de ideas, estudiamos ciento noventa y nueve (199) niños que consultaron al servicio de Alergología e Inmunología Clínica, de los cuales 99 su principal motivo de consulta fueron patologías alérgicas y 100 niños cuyo motivo de consulta fueron enfermedades no alérgicas. Al total de la población se les solicitó la Inmunoglobulina E total (IgE) (positivo mayor o igual a 150 UI/dl) y la prueba cutánea de alergias (positivo mayor o igual a 5 mm) con el fin de establecer su principal alérgeno.

Del total de la muestra, se evidenció una posible asociación entre la presencia de patologías alérgicas y la infección por DENV, así como unos títulos muy superiores de IgE total en pacientes alérgicos que presentaron DENV con signos de alarma y DENV severo, comparados con pacientes no alérgicos.

En conclusión este estudio, resalta la posible asociación entre enfermedades alérgicas y la infección por DENV.

**Palabras Claves:** Virus Dengue, Alergia, Inmunoglobulina E, Niños, Mortalidad, Caso Severo de Dengue.

## ABSTRACT

Dengue Virus (DENV) infection is a public health problem in Colombia and especially in the south-colombian region, which has the higher frequency of severe cases (50% cases, according to epidemiological bulletin N° 48, 2015), being children the most affected group (300,000 children in the department of Huila). Despite the efforts of different sectors to alleviate the morbidity and mortality caused by dengue, complicated and fatal cases of the disease persist. Allergic population in the department of Huila is approximately 200,000 cases, which involves a large number of visits to health services, in order to treat complications associated with this disease.

Therefore, we studied one hundred ninety nine (199) children who consulted to the service of Allergy and Clinical Immunology, of which 99 their chief complaint were allergic diseases and 100 children whose reason for consultation were non allergic diseases. Total immunoglobulin E (IgE) (positive greater or equal to 150 IU / dl) and allergy skin test (positive greater or equal to 5 mm) in order to establish their major allergen were performed.

A possible association between the presence of allergic diseases and DENV infection. In comparison with non-allergic patients, higher total IgE titles were found in allergic patients who presented dengue with warning signs and severe dengue.

In conclusion, this study highlights the possible association between allergic diseases and dengue virus.

**Keywords:** Dengue Virus, Allergy, Immunoglobulin E, Children, Mortality, Severe Case of Dengue

## INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral, endemo-epidémica, producida por el virus dengue (DENV) que constituye un evento de salud pública con gran impacto económico y social. Cerca de dos mil quinientos (2.500) millones de personas en el mundo que habitan en áreas tropicales y subtropicales están en riesgo de contraer la enfermedad y 50 millones de personas en el mundo sufren la infección, 500,000 de ellos afectados por formas severas de la enfermedad generando gran mortalidad.

A pesar del avance en el entendimiento fisiopatológico de la enfermedad y del desarrollo en los últimos años de modelos de inmunización por medio de vacunas, no existe actualmente un tratamiento farmacológico específico para el DENV, siendo sólo la corrección de líquidos y la prevención de la hipovolemia el manejo que ha disminuido la mortalidad.

No es claro lo que se conoce acerca de los mecanismos inmunopatogénicos que llevan al desarrollo de formas complicadas de la enfermedad. Los anticuerpos (Ac) séricos han sido caracterizados y juegan un importante papel dual en la respuesta inmune frente al dengue. Los Ac de isotipo (IgG) homotípicos son capaces de neutralizar la infección, pero los Ac heterotípicos (IgG) incrementan la captación e infección de células inmunes por el virus (Amplificación dependiente de anticuerpos [ADA]), llevando a formas más graves de la enfermedad luego de infecciones secundarias (por un serotipo diferente).

Se estima que el 20% de la población mundial padece algún tipo de alergia, siendo una patología muy frecuente en nuestro medio y de predominio en la población pediátrica.

Se observa clínicamente que pacientes atópicos presentan una mayor tasa de infección por DENV, sin ser clara la relación que puedan tener estas patologías. Además no se ha realizado un estudio que permita establecer si existe una asociación clínica entre los dos fenómenos y si hay algún marcador derivado de la alergia que participe en la fisiopatología del dengue severo o ayude a predecir formas severas de la enfermedad, por lo cual se planteó la necesidad de

establecer una posible asociación entre los mecanismos inmunoalérgicos y la severidad del cuadro clínico por DENV y para ello disponemos de los pacientes consultantes al servicio de alergología e inmunología clínica y de su batería de exámenes inmunológicos.

Este trabajo está compuesto de doce capítulos, comenzando desde la recopilación de antecedentes bibliográficos que permitieron la descripción, formulación del problema y su justificación, seguidos de los objetivos y el marco teórico, éste último conteniendo las definiciones y conceptos que se utilizaron en nuestra investigación; además, se presenta la hipótesis planteada.

Más adelante se eligieron las variables del estudio y se procedió a la operacionalización de éstas, planteándose posteriormente el diseño metodológico, el cual describe el tipo y ubicación del estudio, la población, muestra y muestreo, y las técnicas y procedimientos de recolección, tabulación y análisis de datos que se utilizaron; finalmente se detallan las consideraciones éticas que se tuvieron en cuenta para realizar nuestro estudio.

En el capítulo nueve (9) se presentan los resultados de la investigación, enfocándose en las características clínicas, paraclínicas y demográficas de los niños, la caracterización de su patología alérgica y la relación con su perfil inmunológico y su asociación con la severidad del DENV. Finalmente se presentan la discusión, conclusiones y recomendaciones que fueron fruto de la investigación, así como la bibliografía consultada y algunos anexos que se consideraron de vital importancia.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En una población de niños en Argentina se estudió la respuesta Th2 midiendo los niveles de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 13 (IL-13), interleucina 33 (IL-33), inmunoglobulina E (IgE), entre otros marcadores en el sobrenadante de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de lactantes y niños pequeños que tuvieron contacto con la proteína de envoltura (E) del Virus Dengue (DENV), la principal arbovirosis a nivel mundial cuyo microorganismo hace parte del género *Flavivirus*, que ocasiona una infección en el hombre abarcando un amplio espectro clínico, que debuta desde una infección asintomática hasta compromiso multiorgánico incluso conllevando a la muerte. En esta población se encontró elevada la IL-4 cuando se comparó con la producción de citocinas por parte de células de lactantes con otras enfermedades virales también estimuladas con proteína E y cuando se ponían en contacto con placebo. Esto es acorde a un estímulo Th2 inducido por la proteína E del DENV en los niños infectados<sup>1</sup>.

El epitelio al entrar en contacto con las proteínas salivales del mosquito produce la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), la cual genera el ambiente adecuado para estimular las células a Th2, que en conjunto con la IL-33 tienen la capacidad de activar una retroalimentación positiva en el linaje Th2<sup>2</sup>. La respuesta inmune celular mediada por el linaje Th2 se caracteriza por un ambiente enriquecido en IL-4 e IL-13 lo que predispone e induce al linfocito B a producir IgE, además contribuye a la producción de IL-5 por parte de otras células inmunitarias, contribuyendo a un aumento en la producción de eosinófilos en la médula ósea. La IgE específica a determinado alérgeno tiene la facultad de unirse a los mastocitos, generar su degranulación y liberar gran cantidad sus compuestos como aminas vasoactivas, enzimas (triptasa), derivados del ácido araquidónico (prostaglandina D2), heparina, generando una gran vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular<sup>3</sup>.

En el dengue severo también ocurre un aumento de la permeabilidad vascular como principal mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad, por lo cual se cree que la participación de las aminas vasoactivas, enzimas (triptasa), derivados del ácido araquidónico contribuyan y potencien la tormenta de citocinas que lesionan el endotelio en el transcurso de la infección por DENV. Por otra parte, se ha

---

<sup>1</sup> MUTO T, FUKUOKA A, KABASHIMA K *et al.* Int Immunol 2014; may 22: in press. P 33 – 37

<sup>2</sup> STEWART GA, PEDEN DB, THOMPSON PJ, *et.al.* Allergens and air pollutants. In Holgate S., Allergy, Fourth edition, Saunders, Elsevier 2012: p78.

<sup>3</sup> Op. cit. MUTO T. P 33 – 37

demostrado que la histamina en orina de 24 horas de individuos con formas severas de la enfermedad se encuentra significativamente elevada en comparación con sujetos normales<sup>4</sup>; de la misma manera, se involucra una proteína señalizadora denominada Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), que está implicada en procesos de angiogénesis y vasculogénesis los cuales están notablemente alterados durante la enfermedad, partiendo del punto que el endotelio es el sistema más lesionado en la infección por DENV. También se ha demostrado que el VEGF estimula la migración de células del sistema monocito-macrófago, neuronas, células epiteliales renales, entre otras, favoreciendo así la expansión de la infección del DENV hacia las células del sistema mononuclear<sup>5</sup>. Los mastocitos son las principales células implicadas en la alergia, las cuales al ejercer su efecto vasoactivo desencadenan una cascada de sucesos donde activarán un sin número de proteínas que van a lesionar y alterar procesos fisiológicos como la hemostasia, el equilibrio de presiones en los diferentes compartimientos (extracelular, intersticial e intracelular), la migración celular, la reparación del endotelio, entre otras, ocasionando un desequilibrio en los líquidos corporales, favoreciendo la fuga plasmática y acúmulo en diferentes cavidades. Estos mecanismos anteriormente mencionados y explicados respaldan la posibilidad de personas con cierto grado de alergia, potencien las formas severas de la enfermedad.

El Huila es uno de los departamentos con mayor incidencia de dengue en el país ocupando uno de los primeros lugares entre los departamentos que aportan mayor número de casos e incluso Neiva es una de los veintidós municipios que aportan el cincuenta por ciento (50%) de los casos en el país, según el Boletín Epidemiológico Semanal número 15 emitido por el instituto Nacional de Salud (INS). El canal endémico del DENV se ubicó en la zona de éxito en la semana epidemiológica 15 y se mantuvo en la zona de alarma desde las semanas dos a la catorce y en zona de brote en la semana uno. Es importante tener en cuenta los efectos que pueden ocasionarse en la construcción del canal debido al retraso en la notificación. Hasta la semana epidemiológica 15 de 2015 se notificaron 32 280 casos totales de dengue, de los cuales 31 811 (98,5 %) corresponden a dengue y 469 (1,5%) a dengue grave, comparando con la semana epidemiológica 15 de 2014 se habían notificado 31 301 casos de dengue, que comparados con el mismo periodo del año 2015, presentan un aumento del 3,1 %, es decir 979 casos más. Se están notificando en promedio 2 152 casos semanales<sup>6</sup>.

---

<sup>4</sup> TUCHINDA M, DHORRANINTRA B, TUCHINDA P. Asia J Trop Med Public Health; 1977; 8: 80 – 83).

<sup>5</sup> BURTON O, NOVAL M, *et al.* Vol 41, Issue 1, 17 July 2014, Pags 141 –151

<sup>6</sup> Boletín epidemiológico semana 15 del 2015

El 29,3 % (9,328/31,811) de los casos de dengue y el 40,9 % (192/469) de los casos de dengue grave se concentra en los menores de 14 años. Según el tipo de aseguramiento, se observa un predominio en el régimen contributivo (52,8 %), seguido del régimen subsidiado (38,4 %). El 54,2 % (254/469) de los casos de dengue grave, se presentaron en hombres.

La incidencia nacional de dengue a semana epidemiológica 15 es de 120,8 casos por 100 000 habitantes; cuya población a riesgo corresponde a la población urbana del país. 15 entidades territoriales superaron la incidencia nacional, Meta, Tolima, Casanare, Cundinamarca, Arauca y Amazonas presentaron proporciones de incidencia superiores a 280 casos por 100,000 habitantes en riesgo.

En cuanto a la proporción de incidencia para dengue, los municipios de Melgar, Acacias, Espinal, Yopal, Ibagué y *Garzón* presentan incidencias superiores a 340 casos por 100 000 habitantes. Para dengue grave los municipios de Espinal, Ibagué, Calarcá, Aguazul y Melgar presentan incidencias superiores a cinco casos por 100.000 habitantes.

A nivel nacional, la hospitalización para los casos de dengue con signos de alarma fue de 52,6 % (5,252 / 5,819). La hospitalización para los casos de dengue grave fue de 90,2 % (423/469), donde Valle, Bogotá, Sucre, Antioquia, Boyacá, Cundinamarca, Bolívar, Santa Marta y Arauca están por debajo de 90 % de hospitalización. Hasta mediados de abril del año en curso, se han notificado ciento nueve (109) muertes probables por infección de DENV.<sup>7</sup>

Observando la gran afluencia de personas a la consulta de alergología e inmunología clínica en nuestra ciudad y que un número significativo de este grupo refiere alergia a los mosquitos, aunado a la gran relevancia epidemiológica que cobra la enfermedad del Dengue en nuestro departamento, es de vital importancia estudiar la posible asociación entre estas dos patologías y establecer si la sensibilización del paciente, puede resultar formas severas de la enfermedad del dengue.

---

<sup>7</sup> Op. cit. Boletín epidemiológico Semana 15 del 2015

## 2. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El DENV es el responsable de hasta 300 millones de infecciones anuales, ocasionando un aumento de muertes en los países tropicales. Actualmente se ha catalogado como la antropozoonosis viral más frecuente a nivel mundial, cuyos mosquitos transmisores son del género *Culex*, principalmente (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes japonicum*, etc). Para entender la causa de esta emergencia, se debe tener claro el rol de interacciones virus - vector. Cuando un *Aedes* pica a un vertebrado infectado con DENV, el virus se deposita en las glándulas salivales del mosquito formando compleja mezcla de proteínas de salivales, las cuales tienen propiedades anti-hemostáticas, pro-inflamatorias e inmunogénicas<sup>8</sup>.

Algunas enfermedades graves son transmitidas por mosquitos, cuyas manifestaciones más comunes están relacionadas principalmente con la reacción inmunológica activada, por el contacto con la saliva del vector durante la picadura. Los géneros más frecuentemente encontrados en países con climas templados son *Culex* y *Aedes*. Las manifestaciones clínicas varían en función de la respuesta inmuno-alérgica de la persona, comprendiendo un espectro desde pápulas pruriginosas hasta reacciones de hipersensibilidad tipo I. Algunas reacciones pueden causar confusión con diagnósticos diferenciales como celulitis infecciosa. La evolución natural de la enfermedad, se realiza en cinco etapas desde que el individuo es picado por el mosquito hasta que desarrolla tolerancia inmune. El test cutáneo de hipersensibilidad, a base de suero o extractos del cuerpo del mosquito carecen de sensibilidad y especificidad suficiente para el diagnóstico, pero recientes hallazgos permitieron identificar los principales alérgenos en la saliva de los mosquitos y su obtención recombinada para mejorar el diagnóstico (sensibilidad y especificidad) y por consiguiente la inmunoterapia<sup>9</sup>.

Los niños infectados con DENV pueden presentar manifestaciones severas de la enfermedad incluyendo hemorragias, edemas, miocardiopatía, entre otras, que pueden poner en peligro la vida del niño o que aumentan sensiblemente el costo del tratamiento

Se observa clínicamente que pacientes alérgicos han tenido dengue, pero no se ha realizado un estudio sistemático que permita establecer si existe una

---

<sup>8</sup> MORES C, CHISENHALL D, *et al.* Parasites and Vectors 2014, 7:25

<sup>9</sup> SATHUAPAN P, KHONGPHATTANAYOTHIN A, SRISAI J, *et al.* Ann Trop Ped 2007; 27: 179 – 184



asociación clínica entre los dos fenómenos y si hay algún marcador derivado de la alergia que participe en la fisiopatología del dengue severo o si ayuda a predecir la severidad clínica.

Los pacientes con dengue pueden tener IgE específica contra DENV y cuando está unida a los receptores Fc $\gamma$ R1 del mastocito (receptor de la IgE de alta afinidad expresado por el mastocito) inducen su degranulación<sup>10</sup>. El mastocito es capaz de producir sustancias pro inflamatorias entre las que se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ , VEGF), IL-4, IL-13, todas con capacidad de alterar el curso clínico del dengue y de hecho VEGF y sus receptores se ven alterados en niños con dengue severo<sup>1112</sup>.

De la misma manera los niños con dengue pueden tener manifestaciones severas de la enfermedad, existen varias teorías relacionadas con la severidad del dengue entre ellas:

- Incremento de la infección por presencia de anticuerpos previos subneutralizantes - Antibody Dependent Enhancement (ADE): Una teoría formulada por Scott Halstead en la que los anticuerpos preformados anti-dengue en una infección inicial (primaria) generan un empeoramiento de la infección posterior (secundaria) o facilitar la infección de nuevas células por parte del virus<sup>13</sup>.
- Pecado original de los linfocitos T : teoría formulada por el grupo de Enis y Rothman en el que los linfocitos T sufren una hiperactivación que desencadena una respuesta inflamatoria exagerada y persistente asociada a la severidad del cuadro clínico especialmente en las infecciones secundarias del dengue<sup>14</sup>.

Estas dos teorías no son excluyentes por lo que es posible que las dos actúen conjuntamente, y es importante determinar si la alergia a la picadura del mosquito vector *Aedes aegypti* se asocia con la severidad del dengue pues combina las dos teorías previamente expresadas, pues hay anticuerpos específicos contra el

---

<sup>10</sup> TENG CS, LO HW, TENG HC, *et al.* FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 43: 99 – 102

<sup>11</sup> FURUTA T, MURAO LA, PHUONG LAN HT, *et al.* Plos Negl Trop Dis 2012; 6: e105

<sup>12</sup> TALARICO LB, BUGNA J, WIMMENAUER V, *et al.* Trans R Soc Trop Med Hyg 2013; 107: 411 – 419

<sup>13</sup> GUZMAN MG, HALSTEAD SB, *et al.* Arch Virol 2013; 158: 445 – 459

<sup>14</sup> ROTHMAN AL. *et al.* Nat Rev Immunol 2011; 11: 532 – 543

mosquito, provenientes del estímulo que ejercen las proteínas salivales en la respuesta inmune del paciente tanto a nivel humoral (IgE) como celular (Th2) sobre todo en pacientes alérgicos por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

***¿Hay una asociación entre la alergia a la picadura del mosquito *Aedes Aegypti* y el desenlace clínico de la infección por dengue en niños?***

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los niños infectados con DENV pueden presentar manifestaciones severas de la enfermedad que comprenden un amplio espectro desde asintomáticos hasta manifestaciones severas de la enfermedad como hemorragias masivas, edemas, miocardiopatía, entre otras, que pueden poner en peligro la vida del niño o que aumentan sensiblemente el costo del tratamiento. Debido a la participación de las proteínas salivales del *Aedes aegypti*, tanto en la alteración de la cascada de coagulación como en la modificación de la respuesta inmune, es importante explorar el impacto de la infección por DENV en personas atópicas.

El grupo Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana ha venido trabajando, desde hace varios años en encontrar marcadores clínicos o de laboratorio que permitan indicar cuando un niño está en riesgo de sufrir un dengue severo. De igual manera, en tratamientos dirigidos a disminuir el riesgo de mortalidad en el niño afectado. Uno de los mecanismos que permite tener estrategias de diagnóstico temprano o tratamiento es la respuesta inmune y el estudio de los elementos que la componen en los pacientes con dengue aporta en los dos sentidos.

Se observa clínicamente que pacientes alérgicos han tenido dengue, pero no se ha realizado un estudio sistemático que permita establecer si existe una asociación clínica entre los dos fenómenos y si hay algún marcador derivado de la alergia que participe en la fisiopatología del dengue severo o si ayuda a predecir la severidad clínica.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existe asociación entre la presencia de alergias y la severidad del cuadro clínico de dengue en niños.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Caracterizar sociodemográficamente y antecedentes de la población.
- ✓ Establecer si existe asociación entre la presencia de alergias y la presencia de infección por DENV en niños.
- ✓ Determinar si en niños si atópicos la severidad de la infección por DENV se asocia con su patología de base.

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1 VIRUS DENGUE, PATOGÉNESIS Y SU VECTOR

La infección por DENV continúa siendo la principal antropozoonosis que afecta al ser humano<sup>15</sup>. La picadura del mosquito *Aedes aegypti* en huéspedes vertebrados resulta en la infección simultánea del virus y proteínas salivales (*aegyptina*, *Aed a1*, *Aed a2* y *Aed a3*, entre otras) que generan reacciones de hipersensibilidad dérmicas<sup>16</sup>. Se calcula que un 10% de personas de la población general sufre de urticaria papular asociada a la picadura de mosquitos, de los cuales el *Aedes* está dentro de las más frecuentes. Este tipo de reacción induce la producción de IL-4, IL-13 (Linfocitos Th2), y citocinas asociadas con alergia. La saliva del mosquito tiene importantes propiedades inmunomoduladoras que alteran la hemostasia y modifican la respuesta inmune, a su vez que facilita la alimentación de sangre y la transmisión del virus. Recientemente se ha descrito que las proteínas presentes en la saliva del mosquito *Aedes aegypti*, no solo producen alteraciones en la hemostasia, sino también alteraciones en el reclutamiento de leucocitos y cambios en el patrón de respuesta inmune celular de Th1 a Th2, durante la infección por otras arbovirosis (Virus del Occidente del Nilo, Virus del Chikunguya, Virus de la Fiebre Amarilla, Virus del O'Nyong-Nyong, Virus Semliki Forest, Virus Ross River, Virus Barmah Forest, Virus Sindbis, Virus Mayaro, entre otras). En el contexto de la infección por DENV, a la saliva del mosquito se le atribuyen propiedades como disminuir péptidos antimicrobianos e interferones y aumentar la carga viral<sup>17</sup>. Adicionalmente, proteínas salivales del *Aedes aegypti* ha demostrado inducir respuestas específicas de anticuerpos (IgG, IgE) en humanos<sup>18</sup>.

Las proteínas salivales del mosquito han demostrado tener dos funciones bien definidas en vertebrados. En primera instancia como alérgeno ya que la *Aegyptina* (principal proteína presente en la saliva del mosquito) induce reacciones positivas en el test cutáneo de alergias y genera una respuesta mediada por anticuerpos en personas sensibilizadas<sup>19</sup>. En segundo lugar, dicha proteína también ha demostrado la capacidad de unirse a colágeno, inhibir la agregación plaquetaria y la interacción con el factor de Von Willebrand alterando la cascada de coagulación y reduciendo significativamente la formación de coágulos. Así mismo se ha

---

<sup>15</sup> WHO, 2010.

<sup>16</sup> GRIFFITHS and GORDON, 1952; TURELLAND S, 1992 – 1995.

<sup>17</sup> SASOMBATPATTANA *et al.*, 2012

<sup>18</sup> WASINPIYAMONGKOL *et al.*, 2010; REMOUE *et al.*, 2007

<sup>19</sup> PENG and SIMONS, 2004,

demostrado que las proteínas salivales del *Aedes*, son capaces de unirse a aminas biógenas, como la serotonina, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, entre otras, favoreciendo así la inflamación y el dolor<sup>20</sup>. Se ha detectado anticuerpos de isotipo IgG anti-proteínas salivales en suero de pacientes con infección por DENV y en sujetos sanos, por lo cual podemos especular sobre el rol de dichos anticuerpos en la severidad del cuadro clínico<sup>21</sup>.

Es posible que las proteínas salivales del mosquito tengan funciones adicionales *in vivo*, tales como la producción de citocinas que generen falta de adhesión a células endoteliales, extravasación de líquidos, etc. Estudios previos indican que la sialoquinina-1 ejerce un papel vasodilatador, potenciando la severidad del cuadro, así como su gran capacidad de regular a la baja (down-regulation) la expresión de citocinas Th1 y regular a la alta (up-regulation) el perfil Th2 cuando se inoculó en modelos *murinos*. Estos efectos también se detectaron en esplenocitos de murinos, cultivados de cuatro (4) a siete (7) días después de la inoculación de sialoquinina-1, poniendo en manifiesto los efectos sistémicos y de larga duración del “enigma de inmunomodulación por la picadura de vectores” descrita por Schneider y Higgs<sup>22</sup>. Durante la infección por DENV en humanos, existe la posibilidad de polarizar la respuesta inmune hacia uno de los tipos de linaje: la respuesta Th1, mediada por citocinas como el interferón gamma (INF  $\gamma$ ), interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral beta (TNF $\beta$ ) las cuales activan macrófagos y otras células responsables de eliminar la infección totalmente. Por otra parte está la respuesta inmune Th2 mediada por citocinas como IL-4, IL-5, IL13, IL-33, proteína básica mayor del eosinófilo (PBM), encargada de mediar la respuesta inmune a las alergias, a parásitos y enfermedades sistémicas como el Síndrome de Omenn, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma alérgica, etc. Para el huésped es mejor desarrollar una polarización de la respuesta inmune hacia el linaje Th1 ya que elimina la infección viral y genera memoria inmunológica contra el serotipo infectante.

Por otra parte la *Aegyptina* ha demostrado la capacidad de disminuir la producción de interferón gamma (IFN gamma), y elevar la expresión de interleucina 4 (IL-4) en los linfocitos T CD4 fuera del contexto de una infección viral. A pesar de que algunos individuos experimentan hipersensibilidad retardada mediada por INF  $\gamma$ , los modelos animales demuestran que la picadura del mosquito generalmente desencadena aumento de citocinas del perfil Th2, sugiriendo una respuesta policlonal de células B. De la misma manera, previamente se ha visto que la saliva del mosquito induce un sin número de reacciones inmunológicas en el sitio de la

---

<sup>20</sup> Op. cit. CALVO E. 2007

<sup>21</sup> Op. cit. WASINPIYAMONGKOL L. 2010.

<sup>22</sup> Op. cit. SCHNEIDER BS and HIGGS S, 2008.

picadura incluyendo hipersensibilidad mediada por células T, degranulación de mastocitos independiente de IgE y reclutamiento de células inmunes<sup>23</sup>.

Además en la infección por DENV se ha documentado un aumento significativo en la circulación linfática de Factor Estimulante de Colonias Granulocitos – Macrófago (GM-CSF), IFN gamma, interleucina 5 (IL-5) e interleucina 6 (IL-6). Cabe recordar que GM-CSF ha demostrado promover el crecimiento, maduración y supervivencia de eosinófilos, una célula granulocítica pro-inflamatoria clásicamente asociada con respuesta inmune a alérgenos. El IFN gamma promueve respectivamente la activación y supervivencia de fagocitos, además influye en el cambio de isotipo de células B y es protector contra la alergia pues es antagonista de la IL-4. Estudios previos sugieren que la pre-exposición a proteínas salivales del mosquito, pueden aumentar la gravedad del cuadro clínico en las arbovirosis, aumentando la susceptibilidad de las células, la alteración en la transmisión de señales intracelulares, o una combinación de factores que potencialmente podrían facilitar la propagación del virus<sup>24</sup>.

Por otra parte la modulación en la infección por DENV, corresponde al aumento de citocinas con funciones pro-inflamatorias y al incremento en la respuesta inmune mediada por alérgenos, así como un probable aumento en la producción de eosinófilos. Todos estos datos soportan el rol clave que juegan las proteínas salivales modificando la respuesta inmunológica en el huésped durante la infección por DENV<sup>25</sup>.

De la misma manera, los pacientes con dengue severo también tienen un incremento en la actividad de linaje Th2, por lo cual es importante estudiar si los pacientes con dengue en sus formas severas tienen una asociación entre la alergia a la picadura del mosquito *Aedes*. Algunas citocinas (IL-4, IL-33, IL-13) están involucradas en la aparición de urticaria papular, lesiones vesiculo-bulosas y ulceraciones necróticas veinticuatro horas después en el sitio de la picadura, así como la aparición de fiebre alta, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, malestar general, entre otros signos<sup>26</sup>.

---

<sup>23</sup> Op. cit. PENG and SIMONS, 2007.

<sup>24</sup> Op. cit. SCHNEIDER BS, *et al.*, 2007.

<sup>25</sup> McCracken MK, Christofferson RC, *et al.* 2014.

<sup>26</sup> Pacheco S, Gottschalk S, *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:470-2.

Así mismo, se evidencia el aumento de TSLP y anticuerpos IgE específicos contra el mosquito en suero de pacientes alérgicos. La IgE es conocida clásicamente por desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata, donde los mastocitos juegan un rol fundamental en la activación a través de receptores Fc $\xi$ RI, por medio de IgE<sup>27</sup>.

El virus tiene cuatro serotipos y la respuesta inmune contra un serotipo determinado de DENV en una infección primaria no es protectora contra una infección posterior, sino que por el contrario puede ser incluso promotora de una mayor severidad durante el curso clínico de la infección<sup>28</sup>.

La respuesta inmune humoral contra el DENV es característicamente IgM durante la fase inicial para luego incrementar títulos de IgG que persisten a lo largo de la vida. Se ha mostrado que hay una relación entre niveles de IgE y DENV, analizando muestras de pacientes con dengue de la Isla de San Andrés se evidenció un incremento en los títulos séricos de IgE total en pacientes con dengue tanto primario o secundario comparado con aquellos que no habían tenido contacto con el DENV y por tanto no tenían anticuerpos IgG o IgM contra DENV<sup>29</sup>.

El principal vector de transmisión viral es el mosquito *Aedes aegypti*. La enfermedad Dengue es una prioridad en Salud Pública que va rápidamente en ascenso que presenta una distribución global. Los países de escasos recursos son particularmente vulnerables a la transmisión de la enfermedad del dengue, y se presenta en áreas urbanas y suburbanas de las Américas, el Mediterráneo este, el Pacífico oeste y principalmente en áreas rurales de África<sup>30</sup>. Desde 1997 la enfermedad del Dengue sintomática fue clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: fiebre indiferenciada, fiebre del dengue (DF) y fiebre hemorrágica del dengue (DHF). La DHF era aún más clasificada en cuatro grados de severidad con los grados III y IV siendo definido como Síndrome de Shock por Dengue (DSS). Sin embargo, hoy en día se adoptó una nueva clasificación propuesta por la OMS en el año 2009, basándose en los niveles de severidad: enfermedad del dengue con o sin signos de alarma y dengue grave abarcando es

---

<sup>27</sup> MARSHALL J, KING C, *et al.* J. Virol. August 2002 vol. 76 no. 16 8408-8419.

<sup>28</sup> Op. cit. MARSHALL J, KING C, *et al.* Vol. 76 No. 16 8408-8419.

<sup>29</sup> MIGUEZ MJ, JARAMILLO CA, PALMER CJ, *et al.* Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 624 – 626.

<sup>30</sup> WHO 2012 Impact of dengue.



espectro de DHF y DSS<sup>31</sup>.

## 5.2 EPIDEMIOLOGÍA

La OMS estima más de cincuenta (50) millones de infecciones por DENV y ocurren cerca de veinte mil (20,000) muertes anuales relacionadas con la enfermedad del dengue. Un modelo de distribución de enfermedad recientemente utilizado un modelo de regresión de árbol, estimó que en el 2010 hubo 390 millones de infecciones por DENV, de los cuales 96 millones fueron clínicamente identificados. En el 2010, los países de las Américas notificaron más de 1.6 millones de casos clínicos de infección por DENV<sup>32</sup>.

En Colombia, la infestación por el *Aedes aegypti*, es generalizada y la enfermedad del dengue es endémica en casi todo el país. Aproximadamente veintitrés millones (23,000,000) de personas son consideradas como población de alto riesgo para contraer la enfermedad. Sin embargo, recientes informes de la infección por DENV, ponen de manifiesto que tanto el vector (*A. aegypti*) como la enfermedad se han descrito en lugares con altitudes superior a mil ochocientos (1,800) metros sobre el nivel del mar (msnm), sugiriendo que la población en riesgo es mayor a la estimada<sup>33</sup>.

Históricamente, Colombia junto a Brasil, Venezuela, Cuba y Nicaragua han sido algunos de los países de las Américas más afectados por las epidemias de la enfermedad del dengue, y nuestro país fue el primero de reconocer esta patología como objetivo en Salud Pública, en los años cincuenta (1950). En los años 80, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA), estimó la tasa de incidencia de enfermedad del dengue en 65.6 casos por 100.000 habitantes, donde no hubo registros de casos graves o muertes relacionadas con la enfermedad<sup>34</sup>. A pesar de que durante la década de los 80s se reportaron aproximadamente entre 6,776 a 17,510 casos de DF, no existe claridad del incremento que hubo durante los años 90s, donde se documentaron brotes en

---

<sup>31</sup> WHO 2009 Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3rd edition.

<sup>32</sup> PAHO 2012 Basic Health Indicator Data Base: Colombia.

<sup>33</sup> RODRÍGUEZ H, DE LA HOZ F 2005.

<sup>34</sup> Op. cit. PADILLA J, ROJAS D, 2010 – 2012.

1990, 1993 y 1998. El primer caso de DHF descrito oficialmente en Colombia fue en diciembre de 1989 en Puerto Berrío (Antioquia)<sup>3536</sup>. Entre los años de 1992 y 1996, más de mil casos de DHF se reportaron y la frecuencia de casos fatales aumentó drásticamente. Los serotipos DENV-1 y DENV-2 fueron los más frecuentemente aislados durante los años 1980 y 1990<sup>37</sup>. Se cree que el serotipo DENV-3 estuvo ausente en Colombia durante este mismo periodo de tiempo<sup>38</sup> y reapareció durante el brote en el año 2002. El serotipo DENV-4 surgió en la década de los 80s, y se han venido reportando casos de DENV-4 desde entonces<sup>39</sup>.

En cuanto a la epidemiología nacional, entre los años 2000 y 2011, el número de casos reportados de dengue sin signos de alarma osciló entre 22,775 (año 2000) y 147,670 (año 2010)<sup>40</sup>. Se observó una epidemia durante los años 2001 al 2003 que se extendió rápidamente por el país, teniendo su máximo pico de brote en el 2002 con aproximadamente 77,000 casos de dengue sin signos de alarma (372 casos por 100,000 habitantes). Durante este brote, el número de casos de dengue severo, fue de 5,300 casos<sup>41</sup>.

Durante el periodo comprendido entre 2004 y 2008, el número anual de casos fue de 22,201 – 39,814. En el año 2009 hubo un ligero aumento de casos notificados de casos de dengue sin signos de alarma (44,412); y durante el año 2010 hubo un record de notificaciones de dengue sin signos de alarma con 147,670 casos<sup>42</sup>. La incidencia estimada fue de 577 por cada 100,000 habitantes<sup>43</sup>. Cabe resaltar que menos de la mitad de los casos notificados en el 2010 fueron confirmados mediante pruebas virológicas o serológicas. A raíz de esto, durante el año 2011 hubo un descenso dramático de los casos reportados de dengue sin signos de alarma.

---

<sup>35</sup> MÉNDEZ JA, USME-CIRO JA, DOMINGO C, *et al.* 2012.

<sup>36</sup> ARBELAEZ M, ESCOBAR J, LÓPEZ Y 1990.

<sup>37</sup> Op. cit. PADILLA J, ROJAS-ÁLVAREZ D. R 2012.

<sup>38</sup> Ibid PADILLA J, ROJAS-ÁLVAREZ D. R 2012.

<sup>39</sup> MÉNDEZ JA, USME-CIRO JA, DOMINGO C, *et al.* 2010.

<sup>40</sup> Op. cit. PADILLA J, ROJAS-ÁLVAREZ D. R 2012.

<sup>41</sup> Op. cit. PADILLA J, ROJAS D. 2012.

<sup>42</sup> MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, *et al.* 2009.

<sup>43</sup> Op. cit. PADILLA J, ROJAS D. R 2012.

En cuanto a dengue severo, durante el periodo comprendido entre el año 2000 y el año 2010, el número máximo registrado de casos de dengue severo fue de 9,777 (incidencia de 38,3 por cada 100,000 habitantes).

Durante el periodo comprendido entre el año 2000 y 2011 se registraron un total de mil cuarenta (1,040) muertes relacionadas con la infección por DENV, comparadas con trecientos cuarenta y nueve (349) muertes durante 1990 y 1999. Durante el brote ocurrido en el año 2010, se registró un total de doscientos diez y siete (217) muertes. La tasa de letalidad de los pacientes con formas severas de la enfermedad fue más bajo durante el periodo de revisión comparada con la década inmediatamente anterior (0.1–5.3% durante 2000 – 2010 vs 0.4–40% durante 1990 – 1999). A pesar del gran número de casos registrados durante el año 2010, solamente 2,2% fueron confirmadas por muestras virológicas o análisis de laboratorio. Durante el año 2011 hubo un aumento de los casos confirmados gracias a la ayuda de laboratorios (3,1%) y en el año 2012 aumentó 3,9%<sup>44</sup>.

La mayoría de los casos de la enfermedad, ocurrieron en áreas urbanas y suburbanas del país. Cerca de la mitad de todos los casos registrados durante la década de 2000 al 2011, fueron en dieciocho (18) municipios endémicos, concordando con un aumento del noventa por ciento (90%) durante la década mencionada. La incidencia de la infección por DENV fue relativamente baja en las regiones del sur y sudeste probablemente debido a la baja densidad poblacional<sup>45</sup>.

Por otra parte la región más afectada fue el Centro Oriente del país con cuarenta por ciento (40%) de los casos registrados durante la década 2000 – 2011, principalmente los departamentos de Santander, Norte de Santander, Huila. La segunda región más afectada fue la Centro Oriental (departamento del Meta y Quindío) con un veinte por ciento (20%) de los casos registrados durante la misma década, aunque en el año 2010 la proporción fue mayor en el departamento de Antioquia. La costa atlántica reportó el quince por ciento (15%) de los casos durante el mismo periodo de tiempo, y los departamentos más afectados fueron Atlántico, Cesar y Barranquilla D.E.I.P. La región pacífica reportó un trece por ciento (13%) del total de casos, y la lista la encabezó el departamento del Valle del Cauca (principalmente entre 2009 y 2010). La región de la Amazonía (departamentos de Vaupés y Amazonas) no registraron casos de infección por DENV hasta el año 2009, a pesar la presencia del vector en la región, pero a partir

---

<sup>44</sup> PÉREZ SLB 2010, Instituto Nacional De Salud, Grupo Funcional ETV 2012.

<sup>45</sup> Op cit PADILLA J, ROJAS D. R 2012.

del 2010 se registraron casos de la enfermedad en ambos departamentos<sup>46</sup>.

Durante los años 2000 al 2003, la distribución etaria de la enfermedad fue similar a la vista en los años 90s, con una alta incidencia en personas entre los quince (15) y cuarenta y cuatro (44) años de edad. Sin embargo, del 2004 en adelante la distribución de la enfermedad por grupos etarios cambió, reportando alta incidencia en los niños menores de cuatro (4) años y el grupo entre cinco (5) y catorce (14) años<sup>4748</sup>. Desde el 2003, se ha observado un aumento significativo de muertes en individuos con edad menor a catorce (14) años y mayores de cuarenta y cinco (45) años, sugiriendo el cambio de patrón epidémico-endémico a hiperendémico. En este caso, la tasa de letalidad ha sido en general más alta en el grupo etario mayor de cuarenta y cinco (45) años, excepto en el dos mil seis (2006) cuando el grupo etario más afectado fue entre los cinco (5) y catorce (14) años<sup>49</sup>.

Según los reportes de vigilancia epidemiológica, la distribución de dengue sin signos de alarma y dengue severo en Colombia durante el periodo 2007 al 2010 no mostró diferencias significativas en su distribución en cuanto al género, sin embargo hay estudios que reportan una leve predominancia del género masculino en dengue sin signos de alarma y dengue grave<sup>50</sup>.

Durante la última década, todos los serotipos de DENV estuvieron presentes en el país en un momento determinado. Los cuatro (4) serotipos de DENV cocircularon desde el 2006 hasta el 2010. El serotipo DENV-3 volvió a reaparecer después de estar ausente por más de dos décadas. Desde entonces este serotipo DENV-3 ha estado presente todos los años excepto en el 2004. Se cree que el serotipo DENV-3 ingresó a Colombia desde Venezuela. Un estudio evaluó la dinámica de transmisión de la infección por DENV durante y después de las epidemias entre noviembre de 2002 y marzo de 2004, y reportaron la circulación endémica de DENV-3 en la región sur-occidental del país. Cuatro años después de su reaparición en Colombia, DENV-3 se detectó en las regiones del norte, sur y

---

<sup>46</sup> Ibid PADILLA J, ROJAS D, R 2012.

<sup>47</sup> Ibid PADILLA J, ROJAS D, R 2012.

<sup>48</sup> RODRÍGUEZ J, ORTIZ Y, RODRÍGUEZ R 2006.

<sup>49</sup> Op cit PADILLA J, ROJAS D. 2012.

<sup>50</sup> PACHECO A 2004.

sudeste de Colombia. La reaparición del serotipo DENV-3 coincide con la epidemia nacional, aunque debido a la ausencia de formas severas de la enfermedad, no se halló asociación alguna entre dicho serotipo y la gravedad de la enfermedad. Durante la epidemia del 2009 – 2010, el Instituto Nacional de Salud (INS) analizó seiscientos sesenta y dos (662) muestras de sangre periférica por medio de aislamiento viral y reacción inversa en cadena de polimerasa (qPCR), obteniendo como serotipos dominantes DENV-1 (43,8%) y DENV-2 (40,4%) seguido por DENV-3 (12,5%) y DENV-4 (3,1%)<sup>51</sup>.

Gracias al excelente trabajo de seguimiento, recolección y análisis de datos realizados en el departamento de Santander, se ha logrado establecer una asociación entre el serotipo infectante<sup>52</sup>, los cambios en el patrón de infección y la frecuencia de formas severas en la infección por DENV. Estos hallazgos son asonantes con los datos registrados en el departamento de Antioquia, donde la reaparición del serotipo DENV-3, parece no tener ningún impacto en los casos de dengue grave<sup>53</sup>.

Estudios filogenéticos han demostrado la diversidad genética de los diferentes serotipos de un mismo virus, donde no se ha encontrado relación entre el serotipo infectante y la severidad clínica de la enfermedad<sup>54</sup>. En cuanto a los genotipos, en el serotipo DENV-1 el genotipo V con linaje 1 y 2 es el más frecuente y actualmente este genotipo circula en regiones asiáticas y americanas. En el DENV-3, los genotipos III y recientemente el I son los más comunes y el DENV-4, es el genotipo que circula en Colombia correspondiente a cepas procedentes de Indonesia, Tahití, el Caribe, Centroamérica y Suramérica<sup>55</sup>.

Existen diversos factores que contribuyen a la alta incidencia de la infección por DENV en el país, la gran mayoría debido a notificaciones de casos urbanos de la enfermedad, la alta densidad demográfica, deficiencia en la infraestructura (abastecimiento de agua, malos sistemas de alcantarillado, entre otros) facilitan el estancamiento de agua y proporcionan el ambiente ideal para el crecimiento del *Aedes aegypti* facilitando la propagación de la enfermedad en zonas urbanas y

---

<sup>51</sup> Op cit PADILLA J, ROJAS D. R 2012.

<sup>52</sup> Op cit OCAZIOREZ RE, GÓMEZ SY. 2006.

<sup>53</sup> Op cit OSPINA MC. 2010.

<sup>54</sup> Op cit OSPINA MC. 2010.

<sup>55</sup> Op cit PADILLA J, ROJAS D. R 2012.

sub-urbanas<sup>56</sup>. La hiperendemicidad (debido a la co-circulación de los cuatro serotipos en el país), las altas temperaturas consecuencia de la oscilación del fenómeno del niño, combinado a las fuertes lluvias, así como la deficiencia en los actuales métodos para disminuir la transmisión de la enfermedad, también contribuyen al aumento en la incidencia de la enfermedad debido a una mayor frecuencia de transmisión epidémica. Los factores socio-económicos también contribuyen a la alta endemismo de la enfermedad<sup>57</sup>.

La reciente disminución (2010 – 2011) en la proporción de casos graves, podrían explicarse en parte por el cambio en las definiciones de casos de la enfermedad usadas en Colombia a partir de enero del 2010<sup>58</sup>, cuando se aprobaron las nuevas definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo a las recomendaciones internacionales. Algunas variaciones locales en la enfermedad por distribución de género (citadas previamente) podría deberse a diferencias socio-culturales o casos que no han sido reportados.

La disminución aparente en la tasa de mortalidad entre el año 2000 y 2010, tal vez refleje mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la patología<sup>59</sup>, sin embargo, el aumento en la tasa de mortalidad registrada durante los años 2010 y 2011 ponen en duda esta afirmación.

A pesar del estricto seguimiento a la seroprevalencia de la enfermedad, existen algunos vacíos en datos regionales y nacionales (casos confirmados por laboratorio), así como la dinámica en la transmisión de la enfermedad, y el porcentaje de individuos que adquieren la infección por DENV de forma intrahospitalaria. De la misma manera, no hay estudios que evalúen la sensibilidad del sistema de vigilancia epidemiológica para detectar casos activos. Es importante entender los datos de seroprevalencia para comprender el nivel de transmisión y la tasa de casos subestimados. Además, no se comprende por completo como las variaciones culturales (etnia) es un factor que puede afectar la expresión de la enfermedad y el riesgo de contraer formas severas de la enfermedad.

---

<sup>56</sup> TEXEIRA TR, MEDRONHO RA 2008.

<sup>57</sup> MURRAY NE, QUAM MB, WILDER-SMITH A 2013.

<sup>58</sup> Op cit PADILLA J, ROJAS D. R 2012.

<sup>59</sup> GUHA SD, SCHIMMER B 2005.

Los síntomas de la enfermedad del dengue no son específicos y en algunas partes del país existen limitaciones en el acceso a tests diagnósticos y la mayoría de los casos no son detectados. Existe una correlación entre la edad joven de presentación y la gran necesidad de hospitalizar al paciente<sup>60</sup>.

A pesar de la disponibilidad de los criterios establecidos por la OMS, la interpretación consistente de los criterios clínicos de la infección por DENV, no se podrá garantizar dentro de los sistemas de vigilancia la clasificación de casos severos o no ya que el criterio médico puede variar interobservador. Debido al actual sistema pasivo de vigilancia epidemiológica de la infección por DENV, y los cambios en el diagnóstico, los reportes oficiales de los datos epidemiológicos podrían subestimar la carga de la enfermedad<sup>61</sup>.

---

<sup>60</sup> INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - Epidemiological week number 52, 2010.

<sup>61</sup> VILLAR LA, ROJAS DP, BESADA-LOMBANA S, *et al.* 2015.

## 6. HIPÓTESIS

En la fisiopatología de la infección por DENV, ocurren una cascada de eventos inflamatorios que terminan confluyendo en el daño endotelial ocasionando la fuga plasmática que va a marcar la severidad del cuadro clínico. De la misma manera en la génesis de las alergias, mecanismos genéticos e inmunopatológicos que van a generar una reacción de hipersensibilidad de tipo I ocasionando la degranulación de mastocitos y por ende liberación de histamina, prostaglandinas, leucotrienos ocasionando una lesión endotelial y generando una fuga plasmática.

En ese orden de ideas, creemos que los pacientes alérgicos debido a que ya tienen una condición inmunopatogénica de base que puede empeorar el daño endotelial conllevando a una mayor fuga plasmática, pueden presentar formas más severas del cuadro clínico de infección por DENV. Así mismo puede existir una estrecha asociación entre el nivel de Inmunoglobulina E total (IgE) y la severidad del cuadro clínico.



## 7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

**Tabla 1. Operacionalización de las Variables**

Variable	Definición	Subvariables	Indicadores o Categorías	Nivel de Medición	Índice
Edad del paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la consulta	Se clasifica en diferentes grupos etáreos: 0 – 2 años 3 – 5 años 6 – 8 años >9 años	Dependiendo del grupo etáreo se puede clasificar en lactantes, preescolares, niños y adolescentes	Nivel Razón	Variable cuantitativa
Antecedente de alergia a la picadura del <i>Aedes Aegypti</i>	Apreciación subjetiva del paciente de la reacción a la picadura del vector	Las posibles respuestas por parte de los pacientes: Si No NS/NR	Pacientes con antecedente a la picadura de mosquitos que se consideran sensibilizados	Nivel Ordinal	Variable Cualitativa
Procedencia de los pacientes	El objetivo es establecer los tres (3) municipios con mayor frecuencia	Los pacientes declaran su procedencia	El objetivo es establecer cuáles son los municipios que más frecuente consulta por urticaria	Nivel nominal	Variable Cualitativa
Años de evolución de Atopia	Tiempo desde que el paciente fue diagnosticado como alérgico	Se clasifica en los siguientes años de antecedentes de atopia: 0 – 2 años 2 – 4 años 4 – 6 años >7 años	Se pretende hallar relación entre los años de antecedentes de atopia y la severidad de la reacción alérgica	Nivel Razón	Variable Cuantitativa
Antecedente de Infección por DENV	Se desea establecer si hubo antecedente	En caso de que la respuesta sea afirmativa, aclarar fue	Mediante esta hipótesis, se busca establecer relación entre el antecedente	Nivel Ordinal	Variable Cualitativa

	de infección por DENV	infección primaria o secundaria.	de exposición a DENV y la reacción dermatológica.		
Severidad del Cuadro Clínico	Esta variable pretende establecer la severidad del cuadro clínico según la clasificación de la OMS.	Según la OMS la infección por DENV es:  Dengue sin signos de alarma, Dengue con signos de alarma o Dengue Severo (Extravasación masiva de plasma, presencia de líquido en cavidad pleural, hemorragia severa, compromiso grave de órgano blanco)	Basados en la severidad del cuadro, se hallará la relación (Chi cuadrado) entre La severidad del cuadro clínico y el tamaño de la reacción dermatológica mediante el skin test.	Nivel Nominal	Variable Cualitativa
Duración de la gestación	Tiempo transcurrido desde FUM hasta el momento del nacimiento.	La clasificación se basa en la semanas de embarazo: <37 semanas: Pretérmino 37 – 40 semanas: A término >41 semanas: pos término	Según la literatura, existe una relación directamente proporcional entre prematurez y susceptibilidad a condiciones alérgicas.	Nivel Ordinal	Variable Cuantitativa

## **8. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **8.1 TIPO Y LUGAR DE ESTUDIO**

Fue un estudio de tipo descriptivo y temporalidad ambispectiva, se realizó desde 14 de junio del 2014 al 15 de octubre del 2015 y se llevó a cabo en el consultorio de alergología e inmunología clínica y el Laboratorio de Inmunidad & Infección en la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana (USCO) el cual cuenta con equipos de alta tecnología en investigación como lo son: citómetro de flujo BD FACSCanto II, pipetas de alta precisión, cabinas, microscopio inverso, equipo de qRT-PCR, equipo para técnica ELISA, nanodrop, incubadoras, filtro de agua desionizada, entre otras.

### **8.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población de estudio fue de ciento noventa y nueve (199) pacientes que consultaron al servicio de alergología e inmunología clínica. Del éste total 99 pacientes consultaron por patologías alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, alergia a alimentos, rinitis alérgica, etc) y 100 pacientes con características similares al grupo anterior, cuyo motivo de consulta fueron enfermedades no alérgicas (hipertrofia de adenoides, CRUP, bronconeumonía, etc). Se les practicó a ambos grupos la prueba cutánea de alergias con el fin de determinar el principal alérgeno (resultado positivo mayor o igual a 5 mm) y a todos los pacientes se les solicitó la Inmunoglobulina E total (IgE) (positiva: mayor o igual a 150 UI/dl).

### **8.3 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN**

En la prueba cutánea de alergias siempre tomamos un control positivo y uno negativo con el fin de establecer cuando es test es positivo (mayor o igual a 5 mm). De la misma manera el punto de corte para la inmunoglobulina E (IgE) fue de 150 UI/dl) según lo dispuesto por la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología, con el fin de determinar cuándo un pacientes es alérgico o no.

Con el fin de que la población participante en este estudio no tuviera otra condición que alterara su cuadro clínico, establecimos criterios de inclusión y exclusión, los cuales fueron:

### **8.3.1 Criterios de inclusión**

- ❖ Pacientes que asisten a la consulta de alergología e inmunología, contesten completo el cuestionario y se practiquen la prueba cutánea de alergias.
- ❖ Pacientes cuya edad oscile entre cero (0) y catorce (14) años.
- ❖ Pacientes que tuvieron el diagnóstico de infección por DENV según criterios de la Guía Colombiana de Atención Clínica Integral del Paciente con Dengue, 2010.
- ❖ Pacientes que contengan dentro de sus exámenes paraclínicos la Inmunoglobulina IgE total.

### **8.3.2 Criterios de exclusión**

- ❖ Pacientes con manifestaciones sistémicas de enfermedades alérgicas como: Mastocitosis sistémicas, Síndrome de Ommen, Esofagitis eosinofílica, parasitosis sistémicas, SIDA, inmunodeficiencias primarias, entre otras patologías.
- ❖ Pacientes que hayan consumido antihistamínicos previos a practicar la prueba cutánea de alergias.
- ❖ Pacientes que no tengan información completa en el cuestionario aplicado.

## **8.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

Previo a la recolección de datos se presentó un resumen del trabajo y se solicitó permiso al comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana. Se utilizaron técnicas de investigación de campo y laboratorio, realizando mediciones biofisiológicas de inmunoglobulina E total (IgE) de muestras de sangre de los pacientes. Además, se emplearon técnicas de investigación documental, mediante la revisión de la historia clínica de cada paciente y la aplicación de la encuesta.

## **8.5 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para organizar la información de interés en este estudio, se utilizó una encuesta diseñada según los datos encontrados en la literatura sobre el posible efecto de la alergia en la severidad del cuadro clínico del dengue. El modelo de instrumento de recolección de datos se presenta en el anexo C de éste documento.

## **8.6 PRUEBA PILOTO**

La Prueba Piloto del instrumento de recolección de datos se realizó bajo la aprobación de un experto, el cual revisó el instrumento e hizo las observaciones pertinentes y consideró que cumplía con los requisitos necesarios para desarrollar los objetivos del estudio.

## **8.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS**

Una vez consolidada la información en la base de excell 2010, se procedió a procesar la información en el programa estadístico SPSS versión 16 donde realizamos el análisis univariado. El plan de análisis inicial será de tipo descriptivo univariado; para las variables cuantitativas se calcularán: medidas de tendencia central y dispersión y para las variables cualitativas: media aritmética y desviación estándar. Se realizarán medidas de causalidad en variables cuya asociación pudiese resultar relevante mediante Chi cuadrado, determinando la significancia de la asociación con la prueba estadística correspondiente al tipo de variable en estudio ( $p < 0,05$ ).

## **8.8 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Los datos sociodemográficos y relacionados con los antecedentes se recolectaron de fuente indirecta mediante la consulta de historias clínicas, y la información relacionada con la concentración IgE total y la prueba de alergias fue recolectada de fuente directa mediante el registro de resultados obtenidos de cada prueba realizada por el autor del estudio.

## **8.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Teniendo en cuenta el tipo de estudio descriptivo observacional, posee un riesgo mínimo para los pacientes, según la clasificación categórica de las investigaciones regida por la resolución 8430 de 1993 (artículo 11 literal B), por lo tanto se requiere carta de consentimiento informado por cada paciente en el momento de realizar la prueba cutánea de alergias. Éste trabajo fue aprobado por el Comité DE Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana (Acta Número 02 del 27 de mayo de 2015).

## 9. ANALISIS DE RESULTADOS

Se llevó a cabo la operacionalización de las variables, donde se obtuvo una población de ciento noventa y nueve (199) pacientes, de los cuales noventa y nueve (99) eran pacientes alérgicos (quienes consultaron por patologías alérgicas) y cien (100) pacientes no alérgicos (aquellos que consultaron por causa diferente a las alergias). El total de la muestra se recolectó en la consulta de inmunología alérgica.

**Tabla 2.** Características personales y antecedentes de la población.

Pacientes	Media Aritmética	Frecuencia (n)	Desviación estándar
<b>Edad (Años)</b>			
Alérgicos	6,8	99	3,22
No Alérgicos	7	100	3,30
<b>Tiempo de Evolución de la Alergia (Meses)</b>			
Alérgicos	21,6	99	15,1
No Alérgicos	0	100	0
<b>Tiempo de gestación de la Madre (Semanas)</b>			
Alérgicos	37,2	99	1,7
No Alérgicos	39,4	100	1
<b>Niveles de IgE Total (UI/ml)</b>			
Alérgicos	669,3	99	920,2
No alérgicos	176,8	100	192,2

Se determinó el promedio de la edad en la cual consultan los pacientes al servicio de alergología e inmunología es cercana a los siete (7) años de edad. Así mismo se observó que el tiempo de evolución de su patología alérgica fue cercana a los dos (2) años. Cabe aclarar que la mayoría de los pacientes alérgicos, ya eran conocidos por el servicio de inmuno-alergología, donde previamente se les estableció un diagnóstico y con base en éste se les implementó un plan terapéutico, al cual se les hace seguimiento mensual.

Así mismo se estableció según los parámetros adoptados por la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología, la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica y las Guías de Práctica Clínicas para el manejo integral del

asma en niños del Ministerio de Salud, el punto de corte de la Inmunoglobulina E total (IgE) igual o mayor a 150 UI/ml.

**Tabla 3.** Relación de la población que tuvo infección por virus DENV.

<b>Pacientes</b>	<b>Infección por DENV</b>			
	<b>Si</b>	<b>Mediana de IgE (UI/ml)</b>	<b>No</b>	<b>Mediana de IgE (UI/ml)</b>
<b>Alérgicos</b>	33	707	66	662
<b>No Alérgicos</b>	16	229	84	166

Del total de la muestra tanto de pacientes alérgicos y no alérgicos se determinó cuantos padecieron infección por virus DENV, y al comparar se obtuvo el Chi cuadrado 8,053, gl 1 y una  $p < 0,00455$ , indicándonos que existe una posible asociación entre la presencia de patologías alérgicas y la infección por virus DENV.

**Tabla 4.** Relación de la población con la severidad del cuadro clínico por Dengue

<b>Pacientes</b>	<b>Casos de Dengue con Signos de Alarma o Dengue Severo</b>			
	<b>DENV con Signos de Alarma o DENV Severo</b>	<b>Mediana de IgE (UI/ml)</b>	<b>DENV sin Signos de Alarma</b>	<b>Mediana de IgE (UI/ml)</b>
<b>Alérgicos</b>	27	650	6	350
<b>No Alérgicos</b>	15	150	1	280

En ese orden de ideas se estableció la severidad del cuadro clínico de infección por DENV tanto en pacientes alérgicos como no alérgicos, y al comparar se obtuvo el Chi cuadrado 0,46 gl 1 y una  $p: 0,493$ , indicándonos no existe una posible asociación entre la presencia de padecer patologías alérgicas y desarrollar una forma severa de la enfermedad.



**Tabla 5.** Distribución de la población de Pacientes alérgicos y no alérgicos según el género

Pacientes alérgicos a picadura de Mosquito <i>Culex</i>	Género	
	Hombre	Mujer
Alérgicos	51	48
No Alérgicos	62	38

En la población de pacientes alérgicos hubo casi una igualdad de distribución entre hombres y mujeres. A diferencia en la población no alérgica hubo un leve predominio del género masculino.

**Tabla 6.** Motivos de consulta más frecuente en la población

Pacientes alérgicos a picadura de Mosquito <i>Culex</i>	Motivo de Consulta más Frecuente	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Alérgicos	Rinitis Alérgica	30	15,1
	Urticaria	24	12,1
	Dermatitis Atópica	9	4,5
No Alérgicos	CRUP	17	8,5
	Hipertrofia de Adenoides	12	6
	Bronconeumonía	12	6

Con el fin de establecer los motivos de consulta más frecuente tanto en pacientes alérgicos como en no alérgicos, se evidencia que el CRUP junto con la hipertrofia de adenoides y la bronconeumonía son las patologías más frecuentes por la cual consultan los pacientes no alérgicos, y la rinitis alérgica, la urticaria y la dermatitis

atópica son las principales entidades fisiopatológicas por la cual consultan los pacientes alérgicos.

## 10. DISCUSIÓN

La infección por DENV afecta a más de 300 millones de personas a nivel mundial, de los cuales cerca 50 millones desarrollan formas graves de la enfermedad (dengue con signos de alarma, dengue severo)<sup>62</sup>, generando un gran impacto hospitalario y económico, en los países que se ven afectados por dicha entidad. Colombia no es ajena a esta problemática donde es considerada una patología de interés en salud pública, para lo cual es obligatorio realizar monitoreo permanente de los casos nuevos y del desenlace de los casos reportados.

Cerca del veinte por ciento (20%) de la población mundial ha padecido de alergias en determinado momento de su vida<sup>63</sup>, implicando una disminución en su productividad y calidad de vida. En nuestro estudio a diferencia de lo reportado en la literatura<sup>64,65</sup>, buscamos establecer una posible relación de causalidad entre presencia de enfermedades alérgicas y el desenlace clínico de la infección por DENV en dichos pacientes. En ese orden de ideas pudimos establecer mediante la consulta de inmuno-alergología que el promedio de edad de nuestros pacientes fue de 7 años, y el tiempo que llevaban de evolución de su patología fue de 21 meses, reflejando la cronicidad y la perpetuación de su cuadro alérgico. Así mismo, se estableció que la mediana de títulos de IgE total en pacientes alérgicos con DENV con signos de alarma y DENV severo fue 4 veces más alto que en los pacientes no atópicos.

Por ser Colombia un país tropical, donde las arbovirosis constituyen un importante problema en salud, siendo el DENV uno de sus principales protagonistas<sup>66</sup>, y basados en antecedentes epidemiológicos y sociodemográficos del área de estudio, intentamos reflejar la dinámica de éstas dos patologías que pueden sobreponerse en cierto momento y contribuir al desarrollo de formas graves e incluso fatales de casos de dengue. Es por eso que mediante la aplicación de Chi cuadrado se logró establecer una muy posible asociación entre la presencia de

---

<sup>62</sup> XU M, HADINOTO V, *et al.*. Journal of immunology. 2012;189(12):5877-85.

<sup>63</sup> STEWART GA, PEDEN DB, *et al.* J Allergy and Clinical Immunology 2012: p78

<sup>64</sup> MIGUEZ JU, JARAMILLO CA, *et al.* Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 624 – 626.

<sup>65</sup> MORES C, CHISENHALL D, *et al.* Parasites and Vectors 2014, 7:252

<sup>66</sup> SALGADO DM, *et. al.* The Pediatric infectious disease journal. 2010;29(3):238-42.

enfermedades alérgicas y el desenlace severo de la enfermedad<sup>67</sup>.

Por otra parte, concordamos con descrito por la literatura mundial<sup>68</sup> en cuanto a factores genéticos y gestacionales para el desarrollo de alergias, ya que la mayoría de los pacientes alérgicos, fueron fruto de embarazos pretérmino predisponiendo a infecciones por inmadurez de su sistema inmune, a falta de desarrollo del sistema respiratorio y múltiples factores de riesgo para desarrollar alergias.

Las alergias nasales y dérmicas continúan siendo los motivos de consulta más frecuente en inmuno – alergología. Sin embargo, patologías como el CRUP, la hipertrofia de adenoides y la bronconeumonía, han cobrado relevancia en los últimos años y se posesionan como los principales motivos de consulta más frecuentes en pacientes no alérgicos. Hay que aclarar que la mayoría de pacientes no alérgicos fueron derivados al servicio por encontrar niveles por encima del punto de corte de IgE total (150 UI/ml), independiente de su causa.

Debido a que el 100% de los pacientes alérgicos estaban sensibilizados contra el mosquito *Culex*, no pudimos comprobar con certeza la posible reacción cruzada contra el mosquito *Aedes* y esto limitó la posibilidad de establecer una asociación entre la alergia a proteínas del mosquito vector y la severidad de la infección por DENV. Así mismo no logramos captar pacientes con Inmunoglobulina E sérica específica Anti-DENV, lo cual nos podría reforzar la premisa de la relación entre alergia y severidad del DENV.

---

<sup>67</sup> Ibid SALGADO DM. 2010;29(3):238-42

<sup>68</sup> OETTGEN H, BROIDE DH. J Allergy and Clinical Immunology, fourth edition, Saunders, Elsevier 2012: p2

## 11. CONCLUSIONES

Existe una posible asociación entre la presencia de atopia en niños y la susceptibilidad a infección por DENV. Además la IgE es un factor asociado en la severidad de la infección.

Se observa que la presencia de atopia es un importante factor de riesgo en el desarrollo de formas graves de la infección por DENV.

La alergia a la picadura de mosquitos es un motivo frecuente de consulta en nuestro departamento. Debido a que el *Aedes aegypti* es el género de mosquito más común en el área de estudio y es el principal vector que transmite el DENV, es probable de que la alergia al vector desempeñe algún rol no descrito en la infección por DENV.

Así mismo se estudiaron los casos de dengue con signos de alarma y dengue severo, buscando establecer una estrecha relación con enfermedades alérgicas, donde de igual manera se evidencia una posible asociación, aunque en nuestro estudio no fue estadísticamente significativa.

## 12. RECOMENDACIONES

Aunque se logró establecer una estrecha relación entre pacientes con alergia a picadura de mosquito y la infección por cuadro clínico por DENV, existen pruebas complementarias que no se aplicaron en aras del tiempo, que pueden ampliar la gama de exámenes alergológicos como lo es la triptasa sérica, la Inmunoglobulina E (IgE) anti-DENV en plasma de niños alérgicos, proteína básica mayor del eosinófilo, eotaxina y citocinas de linaje celular Th2 que pueden ilustrarnos de la severidad del cuadro clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

ALMERAS L, ROGIER C, et al. Implication of haematophagous arthropod salivary proteins in host-vector interactions. *Parasites and Vectors* 2011 4:18

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO, SEMANA 29. [www.ins.gov.co](http://www.ins.gov.co)

BURTOM O, NOVAL M, et al. Immunoglobulin E Signal Inhibition during Allergen Ingestion Leads to Reversal of Established Food Allergy and Induction of Regulatory T Cells. *Volume 41, Issue 1*, 17 July 2014, Pages 141–151

FURATA T, MURAO LA, PHUONG HT, et al. Association of mast cell-derived VEGF and proteases in dengue shock syndrome. *Plos Negl Trop Dis* 2012; 6: e105

KORAKA P, MURGUE B, DEPARIS X et al. Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying disease severity. *J Med Virol* 2003; 70: 91-98

ROTHMAN AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storm. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 532 – 543

TALARICO LB, BUGNA J, WIMMENAUER V, et al. T helper 2 type 2 bias and type 17 suppression in primary dengue virus infection in infants and young children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; 107: 411 – 419

TENG CS, LO HW, et al. Elevated levels of plasma VEGF in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 99 – 102

VILLAR LA, GELVEZ RM, RODRÍGUEZ JA, et al. Biomarkers for the prognosis of severe dengue. *Biomedica* 2013; 33 suppl 1: 108 - 116

# ANEXOS



## Anexo A. Cronograma de Actividades

<b>Actividades</b>	Jun a Dic/14	Ago/14 a Ene/15	Oct/14 a Feb/15	Abr a Jun/15	Ago/15	Abr a Jul/15	Oct/15
Aplicación de prueba piloto en consulta de alergología e inmunología	<b>X</b>						
Determinación de parámetros de laboratorio por microbióloga con maestría		<b>X</b>					
Análisis de resultados			<b>X</b>				
Aplicación de encuesta definitiva a la muestra de cien pacientes				<b>X</b>			
Evento regional con resultados parciales					<b>X</b>		
Elaboración de informe final y sometimiento de artículo para publicación						<b>X</b>	
Presentación final de trabajo de grado							<b>X</b>

## Anexo B. Presupuesto

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$).

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	USCO	CONTRAPARTIDA.	
PERSONAL	6000000		6000000
EQUIPOS			
SOFTWARE			
MATERIALES	1000000		1000000
SALIDAS DE CAMPO			
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO			
PUBLICACIONES Y PATENTES			
SERVICIOS TÉCNICOS			
VIAJES – Evento regional	2400000		2400000
CONSTRUCCIONES	No financiable		
MANTENIMIENTO	No financiable		
ADMINISTRACION	(3% del total solicitado)		
<b>TOTAL</b>			<b>9400000</b>

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$).

Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar	Formación Académica	Función en el proyecto	DEDICACIÓN (Horas/semana)	RECURSOS			TOTAL
				USCO	Contrapartida		
					Entidad	Otras fuentes*	
Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez	Médico MSc PhD	Coordinador del Proyecto	10/20		2400000		
Doris Martha Salgado García	Médico Peditra	Coinvestigadora – experta en dengue	8/20		900000		
Dolly Castro Betancourth	Enfermera Jefe MSc PhDc	Análisis estadístico y metodológico	5/20		560000		

Juan Sebastián Morales Cuellar	Estudiante pregrado Medicina	Miembro de semillero SINEDIR Estudiante autor del proyecto de grado	20/20				
<b>TOTAL</b>					1700000		1700000

**Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de \$)**

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
Lector y lavador de ELISA	1500000
Microcentrífuga	1000000
<b>TOTAL</b>	2500000

**Descripción y justificación de los viajes (en miles de \$)**

Lugar /No. de Viajes	Justificación	Pasajes (\$)	Estadía (\$)	Total días	Recursos		Total
					Colciencias	Contrapartida	
Dos expertos en dengue – Medellín y/o cartagena Neiva	Realización evento regional	700000 cada uno	500000 cada uno	2			2400000
<b>TOTAL</b>							2400000

**Materiales y suministros (en miles de \$)**

Materiales*	Justificación	Valor
Extractos mosquitos	Determinación pruebas de alergias	2000000
Material fungible, guantes, tubos eppendorf, lancetas para pruebas, algodón, papelería	Materiales para aplicar cuestionario, el <i>Prick Test</i> y para determinar el grado de sensibilidad al aeroalergeno.	1000000
<b>TOTAL</b>		3000000

**Bibliografía (en miles de \$)**

Ítem	Justificación	Valor
------	---------------	-------

Journal Allergy and Clinical Immunology	Búsqueda de recursos bibliográficos	\$1.000.000,00
Journal of Allergy	Búsqueda de recursos bibliográficos	\$1.000.000,00
New England Journal of Medicine	Búsqueda de recursos bibliográficos	\$1.000.000,00
<b>TOTAL</b>		\$3.000.000,00

## Anexo C. Instrumento de Recolección de Datos

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para determinar la relación y antecedentes de la infección por DENV y alergia, se aplicará la siguiente encuesta:

#### Instrumento de Recolección de Datos

1. Qué edad tiene su hijo?  
a) 0 – 2 años    b) 3 – 5 años    c) 6 – 8 años    d) >8 años
  
2. En que municipio reside?  
\_\_\_\_\_
  
3. Su hijo(a) es alérgico a la picadura de mosquito?  
a. Si  
b. No
  
4. Hace cuanto tiempo sufre de alergia su hijo(a)?  
a) 0 – 2 años    b) 2 – 4 años    c) 4 – 6 años    d) >7 años
  
5. Ha tenido en su vida dengue?  
a. Si  
b. No
  
6. Cuantas veces en la vida ha sufrido su niño dengue?  
a. 1  
b. 2  
c. 3  
d. 4
  
7. Si tuvo dengue requirió hospitalización cuando tuvo la enfermedad?  
a. Si  
b. No
  
8. El paciente tuvo:

- a. Dengue sin signos de alarma
- b. Dengue con signos de alarma
- c. Dengue grave
- d. Shock por dengue

**9.** Hay antecedentes familiares de enfermedades alergicas?

- a. Si
- b. No
- c. No sabe/No responde

**10.** Su hijo ha estado enfermo de Chikungunya?

- a) Si
- b) No

**11.** Su hijo ha requerido hospitalización por otra causa diferente?

- a. Si
- b. No

Cual: \_\_\_\_\_

**12.** Padece de enfermedades autoinmunes?

- a. Si
- b. No

Cual: \_\_\_\_\_

**13.** Padece de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas?

- a. Si
- b. No

Cual: \_\_\_\_\_

**14.** Su hijo ha mejorado con la farmacoterapia instaurada por el alergólogo?

- a) Si
- b) No

**15.** Que fármacos consume actualmente?

- a. Antihistamínicos de segunda generación
- b. Esteroides orales
- c. Spray nasal
- d. Esteroides tópicos
- e. Antileucotrienos

- f. Agonista Beta-2
- g. AINES
- h. Anti-H2
- i. Antibióticos
- j. IECAS
- k. ARA-II
- l. Inmunosupresores

**16.** La respuesta a la farmacoterapia ha sido?

- a. Excelente
- b. Buena
- c. Regular
- d. Mala
- e. Deficiente

**17.** Su hijo(a) requiere inmunoterapia?

- a. Si
- b. No

**18.** Cuanto tiempo lleva su hijo(a) en inmunoterapia?

- a) Entre 0 y 2 meses
- b) Entre 2 y 4 meses
- c) Entre 4 y 6 meses
- d) Entre 6 meses y 1 año
- e) Más de 1 año

**19.** La respuesta a la inmunoterapia ha sido?

- a. Excelente
- b. Buena
- c. Regular
- d. Mala
- e. Deficiente

**20.** Su hijo(a) es alérgico a otra cosa?

- a. Si
- b. No

A que es alérgico: \_\_\_\_\_

