



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 16 de julio de 2018

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Claudia Lorena García Rojas, con C.C. No. 26427238, autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado “Relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti *Aedes* con la gravedad del dengue en Niños. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva. 2011 a 2016”, presentado y aprobado en el año 2018 como requisito para optar al título de Magíster en Epidemiología;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Claudia Lorena García Rojas

Vigilada Mineducación



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti AEDES con la gravedad del dengue en Niños. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva. 2011 a 2016

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
García Rojas	Claudia Lorena

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Rodríguez Rodríguez	Jairo Antonio

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Magister en Epidemiología

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Maestría en Epidemiología

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2018

NÚMERO DE PÁGINAS: 60

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general X Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___
Tablas o Cuadros X

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

	<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1	Dengue	Dengue
2	inmunoglobulina E	immunoglobulin E
3	inmunoglobulina G4	immunoglobulin G4
4	Aedes	Aedes
5	tropomiosina	tropomyosin
6	Alergias	allergy

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción. La infección del virus dengue es un problema de salud pública a nivel mundial. Las proteínas de la saliva del vector generan reacción de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes.

Objetivo. Establecer la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero de 2011 a junio de 2016.

Materiales y Métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal en el que se incluyeron 16 niños con dengue grave (DG), 15 niños con dengue con signos de alarma (DCSA) y 26 niños sanos menores de 15 años.

Resultados. Se obtuvo que la oportunidad que tienen los niños de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica mayores de 0,5 OD es 78% menor (OR – 0,22) (IC95% 0,06 – 0,77), comparado con la oportunidad de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica menores de 0,5 OD cuando se ajusta por IgE específica e IgE total.

Conclusión. Se hallaron niveles de anticuerpos de IgG4 anti Aedes en niños con DG mayores a los obtenidos en los niños con DCSA, lo que podría estar relacionado en la disminución de síntomas y probablemente desempeñaría una función importante en fisiopatogénesis de la enfermedad.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction: Dengue virus is a public health problem around the world. The protein of saliva's vector produces antibody's reaction IgE and IgG4 specific anti Aedes.



Objective: To establish the relationship between the levels of IgE antibodies and IgG4 specific anti-Aedes with the severity of dengue in children treated at the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva between January 2011 and June 2016.

Materials and method: Was necessary a transversal study wich include 16 children with DG, 15 children with DCSA and 26 children healthy under 15 years old to evaluate leves of IgE and IgG4 specifics anti Aedes, and quantify platelet biomarkers like VEFG and Sst2.

Results: Higher levels of platelets and VEFG were found ($p < 0.05$) in the patients who had DCSA, while the sST2 was higher in the DG ($p = 0.004$). Directly proportional relationship between VEFG and platelets ($p = 0.022$), and inversely proportional between sST2 and platelets ($p = 0.035$) was identified by means of the Spearman correlation. It was obtained that the opportunity that children to have DG with specific IgG4 serum levels greater than 0.5 OD is 78% lower (OR - 0.22) (IC95% 0,06 – 0,77) compared with the opportunity to have DG with lower specific IgG4 serum levels of 0.5 OD when adjusted for specific IgE and total IgE.

Conclusions: Levels of anti-Aedes IgG4 antibodies were found in children with DGs greater than those obtained in children with DCSA, this could be associated with reduction of symtomp and probably would serve an important function in the physiopatogenesis's disease.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS IgE E IgG4
ESPECÍFICOS ANTI AEDES CON LA GRAVEDAD DEL DENGUE EN NIÑOS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO. NEIVA.
2011 A 2016

CLAUDIA LORENA GARCÍA ROJAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA
2018

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS IgE E IgG4
ESPECÍFICOS ANTI AEDES CON LA GRAVEDAD DEL DENGUE EN NIÑOS.
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO. NEIVA.
2011 A 2016

CLAUDIA LORENA GARCÍA ROJAS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Magíster en
Epidemiología

Asesores:

JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Maestría En Microbiología
Especialización Allergy And Clinical Immunology
DOLLY CASTRO BETANCOURT
Enfermera Magister en Epidemiologia y Salud Pública

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA
2018

Nota de aceptación

Aprobado mediante Acta No. 004 del
03 de agosto de 2018



Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Neiva, 03 de Agosto de 2018

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo quiero agradecer a Dios, por ser mi luz y guía en este hermoso proceso académico.

Al Profesor - Doctor Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez, por su constante ayuda y confianza en mi trabajo, gracias a sus aportes de conocimiento en este proceso de formación, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, su apoyo incondicional y oportuna participación.

A la Profesora Dolly Castro Betancourt, quien me oriento con sus valiosos aportes académicos.

Claudia Lorena

DEDICATORIA

A mi madre, por ser mi inspiración y ejemplo de entrega.

A mi esposo Walter y a mis amados hijos María del Mar y Thiago, por ser esos motores que me brindaron eterna energía. A ellos, gracias por ir de mi mano en este proyecto de vida.

Claudia Lorena

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. ANTECEDENTES	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
5. MARCO TEÓRICO	21
5.1 DENGUE: GENERALIDADES	21
5.2.1 Morfología y biología del dengue	24
5.2.2 El <i>aedes</i> : el vector del dengue	24
5.2.3 La transmisión del dengue	25
5.3 EL DENGUE EN LOS NIÑOS	25
5.4 PARÁMETROS CLÍNICOS	27
5.4.1 Reacciones alérgicas	27
5.4.2 La inmunoglobulina E (IgE)	27
5.4.3 IgE y su relación con el dengue en niños	29

	pág.	
5.4.4	Las respuestas de anticuerpos IgE e IgG4 a <i>Aedes</i>	31
5.4.5	Factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares (VEGF) y su relación con el dengue.	33
6.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34
7.	DISEÑO METODOLÓGICO	35
7.1	TIPO DE ESTUDIO	35
7.2	LUGAR	35
7.3	POBLACIÓN	35
7.4	MUESTRA	36
7.5	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS	36
7.6	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	36
7.7	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	36
7.8	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	37
7.9	FUENTES DE INFORMACIÓN	37
7.10	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	37
7.11	CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
8.	RESULTADOS	39
8.1	CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LOS NIÑOS OBJETO DE ESTUDIO	39

	pág.	
8.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON DENGUE EN FASE AGUDA	39
8.3	CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON DENGUE EN FASE AGUDA	40
8.4	RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE IGE TOTAL, IGE E IGG4 ESPECÍFICOS ANTI AEDES CON LA GRAVEDAD DEL DENGUE	41
9.	DISCUSIÓN	44
10.	CONCLUSIONES	47
11.	RECOMENDACIONES	48
	BIBLIOGRAFÍA	49
	ANEXOS	53

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Casos notificados de dengue por entidad territorial de procedencia y clasificación, Colombia	23
Tabla 2	Comportamiento de los casos de dengue, en los menores de 19 años en Colombia	26
Tabla 3	Descripción de características demográficas de los niños objeto de estudio	39
Tabla 4	Descripción de características clínicas de los niños con dengue en fase aguda	40
Tabla 5	Descripción de características paraclínica de los niños con dengue en fase aguda	40
Tabla 6	Correlación de Spearman de los niños con dengue en fase aguda	41
Tabla 7	Relación entre los niveles de IgE total, IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue	42
Tabla 8	Relación de niveles séricos de IgG4 específica, IgE específica e IgE total y la presencia de dengue	43

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1 Áreas en riesgo de transmisión del dengue, 2014	22
Figura 2 Correlación entre anticuerpos IgM y la IgG, y el recuento de plaquetas	31

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Protocolo técnico para la toma, transporte, separación y almacenamiento de muestras. Laboratorio I & I.	54
Anexo B Instrumento de recolección de datos	56
Anexo C Modelo administrativo	57

RESUMEN

Introducción. La infección del virus dengue es un problema de salud pública a nivel mundial. Las proteínas de la saliva del vector generan reacción de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes, estas pueden estar relacionadas con la gravedad del dengue y con la síntesis de factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG) o proteína específica ST2 soluble (sST2) en el dengue grave (DG).

Objetivo. Establecer la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero de 2011 a junio de 2016.

Materiales y Métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal en el que se incluyeron 16 niños con dengue grave (DG), 15 niños con dengue con signos de alarma (DCSA) y 26 niños sanos menores de 15 años, a quienes se les tomó el recuento plaquetario, se les determinó anticuerpos IgG4 e IgE anti proteína de la saliva y anti-tropomiosina del mosquito Aedes como también los niveles séricos de VEGF y sST2

Resultados. Se encontró niveles más elevados de plaquetas y VEGF ($p < 0,05$) en los pacientes que presentaron DCSA, mientras que el sST2 fue más alto en el DG ($p = 0,004$). Relación directamente proporcional entre el VEGF y las plaquetas ($p = 0,022$), e inversamente proporcional entre el sST2 y las plaquetas ($p = 0,035$) se identificó por medio de la correlación de *Spearman*. Se obtuvo que la oportunidad que tienen los niños de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica mayores de 0,5 OD es 78% menor (OR – 0,22) (IC95% 0,06 – 0,77), comparado con la oportunidad de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica menores de 0,5 OD cuando se ajusta por IgE específica e IgE total.

Conclusión. Se hallaron niveles de anticuerpos de IgG4 anti Aedes en niños con DG mayores a los obtenidos en los niños con DCSA, lo que podría estar relacionado en la disminución de síntomas y probablemente desempeñaría una función importante en fisiopatogénesis de la enfermedad.

Palabras Clave: Dengue, inmunoglobulina E, inmunoglobulina G4, alergias, Aedes, tropomiosina.

ABSTRACT

Introduction: Dengue virus is a public health problem around the world. The protein of saliva's vector produce antibody's reaction IgE and IgG4 specific anti Aedes they could be associated with severity of dengue and with the synthesis of VEGF or Sst2 in DG.

Objective: To establish the relationship between the levels of IgE antibodies and IgG4 specific anti-Aedes with the severity of dengue in children treated at the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva between January 2011 and June 2016.

Materials and method: Was necessary a transversal study wich include 16 children with DG, 15 children with DCSA and 26 children healthy under 15 years old to evaluate leves of IgE and IgG4 specifics anti Aedes, and quantify platelet biomarkers like VEFG and Sst2.

Results: Higher levels of platelets and VEFG were found ($p < 0.05$) in the patients who had DCSA, while the sST2 was higher in the DG ($p = 0.004$). Directly proportional relationship between VEFG and platelets ($p = 0.022$), and inversely proportional between sST2 and platelets ($p = 0.035$) was identified by means of the Spearman correlation. It was obtained that the opportunity that children to have DG with specific IgG4 serum levels greater than 0.5 OD is 78% lower (OR - 0.22) (IC95% 0,06 – 0,77) compared with the opportunity to have DG with lower specific IgG4 serum levels of 0.5 OD when adjusted for specific IgE and total IgE.

Conclusions: Levels of anti-Aedes IgG4 antibodies were found in children with DGs greater than those obtained in children with DCSA, this could be associated with reduction of symtomp and probably would serve an important function in the physiopatogenesis's disease.

Keywords: Dengue, immunoglobulin E, immunoglobulin G4, allergy, Aedes, tropomyosin.

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad viral de carácter endemo-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*. En los últimos 50 años ha sido un problema creciente a nivel mundial (1). Anualmente se presentan de 50 a 100 millones de casos, de los cuales 500.000 son DG y el 2,5% fatales (2).

Clínicamente los pacientes con dengue tienen manifestaciones dérmicas como eritema y prurito asociados a la degranulación del mastocito, estos síntomas mejoran con antihistamínicos. El virus dengue es capaz de desencadenar la degranulación del mastocito siendo blanco del virus al ingresar por vía dérmica (3). Proteínas de la saliva del vector, también inducen la degranulación del mastocito; en pacientes alérgicos al mosquito se presenta la interacción del alérgeno con IgE específica que genera la activación a través del receptor Fc ϵ RI (4).

En Colombia, según el sistema de vigilancia epidemiológica en el 2016 se reportaron 103.822 casos de dengue, la población más afectada fueron los niños menores de 15 años; el departamento del Huila se ubica por encima de la incidencia nacional (5). Por otro lado, en Colombia la prevalencia de alergias es del 12% en la población de niños escolares, que suele ser la población más afectada; las alergias respiratorias (asma y rinitis) son las más frecuentes y en menor proporción, las relacionadas con la piel (6).

Es así como anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti *Aedes* han sido medidos para identificar la exposición al vector y evaluar programas de intervención destinados al control vectorial (7-9); sin embargo, no ha sido claro el papel que juegan estos anticuerpos en la gravedad del dengue.

En la actualidad, no es posible predecir tempranamente cuales casos de dengue progresarán a DG, para iniciar un tratamiento temprano, prevenir la progresión o limitar la gravedad. Por lo tanto, aquí se muestra el recorrido académico alcanzado y los resultados arrojados al determinar a través de un estudio transversal, la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti *Aedes* con la gravedad del dengue en niños. Los participantes fueron menores de 15 años con dengue que asistieron Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante el periodo de 2011 a 2016.

1. ANTECEDENTES

Actualmente existe poco conocimiento sobre la progresión del dengue a dengue grave (DG), para poder intervenir o limitar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, aquí se describen algunos interesantes acercamientos. En Brasil, por ejemplo, se desarrolló un estudio donde se encontró que “Las alergias y la diabetes son factores de riesgo para el dengue hemorrágico” (10). El diseño fue de casos y controles, con el objetivo de evaluar si estas dos comorbilidades presentan mayor riesgo de desarrollar dengue hemorrágico. Se tomaron 170 casos y 1175 controles de dos ciudades brasileras, se les realizó entrevista sobre datos demográficos, socioeconómicos, comorbilidades (diabetes, hipertensión y alergias) y el uso de medicación. Los datos fueron analizados por medio de regresión logística para calcular la fuerza de asociación entre las comorbilidades y el progreso a dengue hemorrágico. Se encontró asociación entre el dengue hemorrágico y raza blanca (OR = 4,70; 02.17 a 10.20), ingreso alto (OR = 6,84; 4,09 a 11,43), la educación alta (OR = 4,67; 2,35 a 9,27), diabetes (OR = 2,75; 1,12 a 6,73) y las personas tratadas con esteroides en las alergias (OR = 2,94; 1,01 a 8,54). Finalmente determinaron una asociación entre el dengue hemorrágico, la diabetes, alergias e hipertensión. Consideraron que este estudio presenta pruebas que podrían ser utilizadas para identificar a los pacientes adultos con mayor riesgo de desarrollar dengue hemorrágico y poder mantenerlos en observación y seguimiento en el hospital.

En otro estudio, cuyo objetivo fue buscar posibles asociaciones entre algunas patologías específicas y la presencia de dengue hemorrágico, con un diseño de casos y controles, en el periodo de 2009 al 2012. Los casos fueron pacientes con dengue que progresaron a dengue hemorrágico (490) y los controles pacientes con dengue que no progresaron a dicha patología (1.316). Se encontró en los participantes mayores de 15 años que el dengue hemorrágico se asoció con hipertensión arterial OR = 1,6 (IC 95% 1,1-2,1) y alergia de la piel OR = 1,8 (IC del 95% 1.1 a 3.2); ajustado por las variables color de piel, ingresos y escolaridad. Este estudio propone mantener pacientes con dengue vigilados en las unidades de salud para controlar la progresión y proporcionar una intervención temprana, lo cual permite reducir la mortalidad por esta enfermedad (11).

En Vietnam en el Hospital de Niños No. 2 de Ho Chi Minh y el Centro de Medicina Preventiva en la provincia de Vinh Long (12), en un estudio de casos y controles se tomaron niños con dengue, niños con otra enfermedad febril y niños sanos. El objetivo fue evaluar si el DG produce aumento de las citoquinas que inducen la permeabilidad vascular; encontrando que la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) está asociada positivamente con el síndrome de choque por dengue y una asociación negativa con el interferón gamma (IFN_γ). En este mismo sentido, Furuta et. al (13), encontraron que “la activación de los mastocitos y los mediadores derivados de mastocitos participan en el desarrollo del DG”

Pasando al plano latinoamericano, los niveles de inmunoglobulina M, A y E, se midieron en muestras de suero de niños salvadoreños con diagnóstico clínico y serológico de la infección por dengue durante la epidemia de dengue 4 que se desarrolló en el 2002 - 2003. Se analizaron 71 muestras de pacientes, las cuales se clasificaron en tres grupos: 13 con infección primaria de dengue, 21 con infección secundaria y 37 con infección secundaria de dengue hemorrágico. No se encontraron diferencias significativas a la respuesta de dengue, inmunoglobulina M entre la infección primaria y secundaria de dengue. Los valores de la inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina E (IgE) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos primarios y secundarios. Al comparar los días 5, 6 y 7 de fiebre no se encontró diferencias significativas entre la inmunoglobulina E en dengue y dengue hemorrágico. Este estudio concluyó que se debe indagar acerca de la respuesta inmune de las diferentes inmunoglobulinas para el tipo de infección y cuadro clínico y poder determinar un patrón de infección por dengue tempranamente y/o gravedad de la enfermedad (14).

Entre los estudios relacionados a nivel nacional se encontró, el realizado en San Andrés Islas, en el año 1999, en el cual se identificaron los niveles totales de IgE y el estado serológico de la infección por dengue. El diseño fue de corte transversal, con una población de 168 pacientes (78 hombres y 90 mujeres) procedentes de diferentes lugares de la Isla, de edades comprendidas entre 13 a 76 años. El 89% de la población estudiada tenían niveles de IgE anormalmente elevados (valores mayores de 150U/ml). Se encontraron niveles de IgE más elevados para los seropositivos que para los seronegativos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$), entre el aumento de los niveles de IgE en pacientes que han tenido historia de dengue (271.9 ± 18.5) ya sea primaria (329.3 ± 21.3) o secundaria (318.7 ± 21.3) y en fases agudas de la enfermedad, con respecto a los que nunca han tenido historia de dengue (192.6 ± 34). Niveles elevados de IgE son principalmente atribuidos a reacciones alérgicas y las infecciones parasitarias como una respuesta de linfocitos T Helper 2 (TH2). De esta forma consideran necesario emprender nuevos estudios para definir mejor la naturaleza de la respuesta de IgE aumentada durante la infección por dengue (15).

Se destaca entre los antecedentes, un estudio realizado por Cantillo, Fernández-Caldas y Puerta (4), donde se describe que fueron administrados extractos de mosquitos mezclados con extractos de otros insectos, demostrándose eficacia en el tratamiento de la alergia a varios insectos. Se realizó un estudio experimental, en pacientes tratados durante 12 meses con extractos mixtos de *Aedes*, *Anopheles* y *Culex* se mostró una menor reactividad de la prueba cutánea y los niveles de IgE fueron más bajos. Además, con los resultados de las pruebas cutáneas, los síntomas alérgicos de hiperreactividad fueron significativamente más bajos en el grupo tratado con el extracto, en comparación con el grupo placebo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue es una enfermedad viral transmitida por el *Aedes aegypti*, con un comportamiento endemo-epidémico, se considera la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad y mortalidad (16). La Organización Mundial de la Salud reportó en el año 2010 alrededor de 2,4 millones de casos de dengue a nivel mundial; planteando un aumento de la incidencia en el número de casos notificados; lo anterior debido probablemente al incremento en la notificación, la hiperendemicidad de los serotipos del virus en diferentes países, y la falta de concientización de la población en general respecto a las medidas de saneamiento ambiental para el control del vector (16).

En Colombia la transmisión del dengue se considera un problema de salud pública, con regiones que presentan altos indicadores de morbimortalidad por esta enfermedad. Frente a esto la dirección general de salud pública del Ministerio de Salud y de la Protección Social (2010), en asociación con el Instituto Nacional de Salud y la Organización Panamericana de la Salud, OPS/OMS, plantearon la necesidad de realizar un proceso de fortalecimiento del Programa de Prevención y Control del dengue en las Instituciones de Salud para garantizar la sostenibilidad y una adecuada capacidad de respuesta al problema de Salud Pública que representa el dengue en Colombia (17).

Según reporte del Sistema de vigilancia epidemiológica (Sivigila) en la semana epidemiológica 52 del 2016, la población afectada por dengue en Colombia fue de 103.822 casos, de los cuales el 59% (61.220 casos) fueron dengue sin signos de alarma (DSSA); 40% (41.555 casos) dengue con signos de alarma (DCSA) y 1% (1.047 casos) con dengue (DG). El 33,5% de los casos de DG fueron menores de 15 años (5). En el departamento del Huila se notificaron 4.163 casos de dengue, 126 (1%) casos con DG (5).

Las manifestaciones clínicas de dengue varían en función de la respuesta inmune, estos aspectos han sido estudiados a profundidad, pero aún se continúa en estudio la causa de la severidad de la enfermedad. Algunos estudios indican variaciones en la respuesta inmuno-alérgica, ligada a la evolución natural de la enfermedad (18). La infección se inicia cuando un mosquito hembra *Aedes aegypti* infectado deposita partículas virales, las cuales entran en contacto con las células dendríticas de la piel, que son centinelas del sistema inmune con la consecuente activación de la respuesta (19). Estos estudios confirman que las células inmunes de la piel son un componente importante de la infección inicial del dengue (7).

El balance entre los efectores de respuesta inmune es determinante en la protección y en la patogénesis e impacta en la gravedad de la enfermedad (17, 20, 21). Los pacientes alérgicos se caracterizan por tener anticuerpos IgE, estos anticuerpos presentan afinidad con el mastocito o basófilos, cuando hacen

contacto con el alérgeno este produce degranulación del mastocito liberando sustancias que pueden provocar vasodilatación, atracción de eosinófilos y neutrófilos, aumento de la permeabilidad capilar y pérdida de líquido de los tejidos. Sin embargo, ha sido limitada la investigación sobre la dinámica de la infección y la patogénesis del dengue en mastocitos (7).

Los pacientes con dengue pueden tener IgE específica contra el dengue, las cuales tienen afinidad por el receptor FcεRI del mastocito e inducen su degranulación (22, 23). La activación celular y la degranulación se asocian generalmente con la activación del receptor de alta afinidad para IgE, como lo es el FcεRI (7). El mastocito es capaz de producir sustancias pro inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), el VEGF, las IL-4, -6, -8, -10, las cuales se encuentran presentes en pacientes con DG (13, 24).

De acuerdo a lo anterior, y partiendo de los estudios realizados por Troupin et al. (7), quienes demostraron por primera vez que el virus dengue se localiza dentro de los gránulos secretorios de los mastocitos de piel infectada, se sugiere que los productos de la degranulación del mastocito en pacientes alérgicos, podrían ser utilizados como biomarcadores para identificar las formas graves de la enfermedad (23). Los factores asociados a formas no graves de la enfermedad son los niveles elevados de HLA II, la lectina de unión a manosa (25), raza negra (26) y el serotipo asociado con mayor frecuencia a formas graves de Infección es el virus del dengue 2 (27).

En la actualidad, no hay forma de predecir tempranamente cuáles casos de dengue progresarán a DG, para permitir la intervención, prevenir la progresión o limitar la gravedad (27). Investigaciones en Brasil (10, 11) indican que la hipertensión arterial, diabetes y las alergias son factores de riesgo para la progresión del dengue a DG. Sin embargo, se encuentran pocos estudios que identifiquen comorbilidades asociadas al DG, y miden IgE total más no específica y no realizan clasificación de pacientes con antecedente de alergias.

En la región surcolombiana no hay estudios que permitan determinar este riesgo. El grupo de investigación Parasitología y Medicina Tropical, de la Universidad Surcolombiana con amplia experiencia en investigaciones sobre dengue; cuenta con una seroteca constituida con muestras de pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Por lo anterior, se plantea determinar ¿cuál es la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero de 2011 a junio de 2016?

3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia el dengue representa un problema prioritario en salud pública por múltiples factores, entre ellos la reemergencia e intensa transmisión viral con tendencia creciente (17), a esto se suma la simultánea circulación de los cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) en la mayor parte del territorio nacional. A la semana epidemiológica 52 de 2016, el Huila con respecto al nivel nacional se encontró en el sexto lugar aportando el 4,0% de casos de dengue (5). El dengue puede presentarse de una forma leve similar a la gripe con cefalea y erupción cutánea; un pequeño porcentaje desarrolla DG, que incluye hemorragias, shock, insuficiencia orgánica e incluso la muerte (23).

Por otro lado la prevalencia de alergias en el país es de 12% en niños escolares, que suele ser la población más afectada; las alergias respiratorias (asma y rinitis) son las más frecuentes y en menor proporción las relacionadas con la piel (6, 28). Se han encontrado niveles más elevados de IgE total en pacientes IgM positivos para dengue comparado con los IgM negativos, el nivel fue mayor tanto en infección primaria o secundaria comparados con los de individuos sin previo contacto con el dengue (15).

Clínicamente los pacientes con dengue tienen manifestaciones dérmicas como eritema y prurito, sugiriendo degranulación del mastocito. En el proceso de alimentación del mosquito, antes de succionar la sangre deposita proteínas de la saliva, que interactúan con la IgE sobre la superficie del mastocito degranulándolo. En pacientes alérgicos estas proteínas inducen IgE específica anti-mosquito que activa el receptor Fc ϵ RI, liberando sustancias como el factor antiagregante plaquetario (PAF) y algunas citoquinas como el VEGF, que generan vasodilatación y están relacionadas con la gravedad del dengue (7, 29).

No se ha realizado un estudio sistemático que permita establecer si existe una asociación clínica entre la alergia y el dengue o si hay algún marcador derivado de la alergia que participe en la fisiopatología del dengue grave que ayude a predecir la severidad clínica (30).

Con el fin de evaluar los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes y su relación con gravedad del dengue, se realizó la presente investigación comparando estos niveles en niños con DCSA y DG.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Establecer la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti *Aedes* con la gravedad del dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero de 2011 a junio de 2016.

4.2 ESPECÍFICOS

Describir la asociación de parámetros clínicos con la gravedad de la infección por dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre el año 2011 a junio de 2016.

Identificar la gravedad del dengue según hallazgos paraclínicos en los niños diagnosticados con dengue atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre el año 2011 a junio de 2016.

Identificar niveles séricos de IgE e IgG4 específicos contra tropomiosina del *Aedes* o extracto de mosquito *Aedes* en los niños diagnosticados con dengue atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre el año 2011 a junio de 2016.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 DENGUE: GENERALIDADES

El dengue es considerado como una “enfermedad viral aguda causada por el virus dengue y transmitida al hombre por el mosquito *Aedes aegypti*, su principal vector” (31). “Se caracteriza por la presencia de hipertermia, cefalea, mialgia, dolor retro orbital, náuseas, vómito, trombocitopenia y hemorragia y, por consiguiente, puede causar la muerte si no se toman las medidas de prevención necesarias” (32). El dengue tiene como vectores principales, al “mosquito *Aedes aegypti* y, en menor grado, el mosquito *Aedes albopictus*” (33).

A pesar de que el dengue se conoce como entidad clínica desde hace más de dos siglos y del conocimiento acumulado en el transcurso de los últimos años, esta arbovirosis continúa siendo hoy uno de los principales problemas de salud mundial y constituye uno de los mayores retos de salud pública en el milenio actual (34).

Se considera “la infección por dengue una enfermedad sistémica y dinámica” (35); aunque “la patogenia del dengue no ha sido completamente aclarada” (34), se ha demostrado que la infección secundaria causada por un serotipo diferente al que produjo la infección primaria, se convierte en “uno de los principales factores de riesgo de las formas clínicas graves y constituye uno de los principales retos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue”(34).

Se afirma que “una vacuna eficaz debe brindar inmunidad contra los cuatro serotipos virales y evitar el fenómeno de inmunoamplificación dependiente de anticuerpos” (34). De tal manera, “el conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad ayudará a identificar los factores de riesgo de las formas más graves, a mejorar el tratamiento de los pacientes y a abordar más adecuadamente el desarrollo de nuevos fármacos antivirales y vacunas” (36).

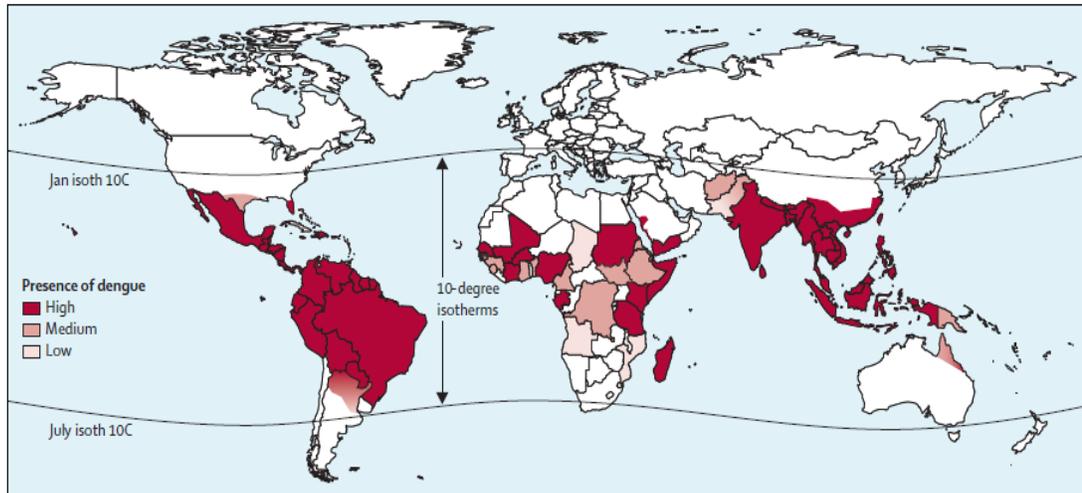
El dengue afecta a todos los niveles de la sociedad, pero la carga podrá ser mayor entre las poblaciones más pobres que crecen en comunidades con suministro inadecuado de agua y falta de buenas infraestructuras para desechos sólidos, y donde las condiciones son más favorables para la multiplicación del vector principal, el mosquito *Aedes*. Los niños siguen siendo la población afectada.

En la actualidad, no se dispone de tratamiento específico para el dengue; su manejo clínico incluye una estrecha vigilancia de los valores hematológicos y el reemplazo de fluidos según sea necesario, junto al reconocimiento de signos de la enfermedad (1).

Su rápida propagación ha llevado a un (Figura 1), “aumentado exponencialmente en los últimos 35 años a escala mundial” (36):

“La Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 100 países — en los que viven 2500 millones de personas — informan de casos de dengue, de ellos más de 500000 son de DH/SCD y alrededor de 25000 personas fallecen por esa enfermedad anualmente (34).”

Figura 1. Áreas en riesgo de transmisión del dengue, 2014



Fuente: GUZMAN y HARRIS, 2015, pág. 454, citando a WHO, *International travel and health interactive map*.

A nivel mundial las regiones más afectadas por el dengue son: sudeste asiático, el Pacífico occidental, América, África y el Medio Oriente” (36). Solo en América Latina “la fiebre del dengue se ha propagado con brotes cíclicos que ocurren cada 3 a 5 años” (35). Como se ha afirmado, en el planeta “50 millones se infectan anualmente y más de 500 000 contraen su forma más grave, el dengue hemorrágico (DH)” (36). Junto a estas escalofriantes cifras, la OMS asegura que “los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) circulan en la región” (35), refiriéndose con ello a la región andina. De ahí que se insiste en que estas enfermedades transmitidas por artrópodos se consideren problemas de salud pública (8).

La Organización Panamericana de la Salud –OPS, considera que “Colombia y Venezuela tienen la mayoría de los casos” (35) entre los países del área andina, y que solo entre el 2001 y el 2007, “la mayoría de muertes por dengue se presentó en Colombia (225, o 73%). Los cuatro serotipos del dengue se identificaron en Colombia, Perú y Venezuela” (35). Y aunque “el dengue mostró patrones de dispersión más lentos” (37) que el reconocido hoy como virus Chikungunya (CHIKV), su expansión es bastante rápida y demuestra larga duración.

En el departamento del Huila, la alarma viene creciendo; según el boletín epidemiológico 2016 (5), esta región hace parte de las localidades con mayor

número de casos reportados. (Tabla 1). Los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca, Santander, Tolima, Cundinamarca, Huila, Risaralda, Norte de Santander, Meta, Quindío y Boyacá, notificaron el 86,2 % de los casos a nivel nacional (5). Dentro del 12% de los casos notificados como DG en el Huila, el municipio con mayor reporte es Neiva seguido por Campoalegre y Pitalito (5).

Tabla 1. Casos notificados de dengue por entidad territorial de procedencia y clasificación, Colombia, semanas epidemiológicas 01-52, 2016

Entidad Territorial	Dengue	%	Dengue grave	%	Total	%
Antioquia	28.064	27,3	128	12,2	28.192	27,2
Valle	25.926	25,2	230	22,0	26.156	25,2
Santander	7.073	6,9	79	7,4	7.152	6,9
Tolima	5.722	5,6	131	12,5	5.853	5,6
Cundinamarca	4.517	4,4	29	2,7	4.546	4,4
Huila	4.037	3,8	126	12,0	4.163	4,0
Risaralda	3.003	2,8	17	1,6	3.020	2,9
Norte de Santander	2.757	2,7	24	2,3	2.781	2,7
Meta	2.570	2,5	37	3,5	2.607	2,5
Quindío	2.561	2,5	11	1,1	2.572	2,5
Boyacá	2.460	2,4	11	1,1	2.471	2,4
Putumayo	1.426	1,4	5	0,5	1.431	1,4
Cesar	1.180	1,1	15	1,4	1.195	1,1
Bolívar	1.139	1,1	10	1,0	1.149	1,0
Sucre	978	1,0	20	1,9	998	1,0
Casanare	961	1,0	4	0,4	985	0,9
Caquetá	906	0,9	12	1,1	918	0,9
Cauca	863	0,8	16	1,5	879	0,8
Caldas	829	0,8	6	0,6	835	0,8
Atlántico	740	0,7	41	3,9	781	0,7
Cordoba	753	0,7	16	1,5	769	0,7
Barranquilla	630	0,6	15	1,4	645	0,6
Nariño	568	0,6	8	0,8	576	0,6
Magdalena	458	0,4	11	1,1	469	0,4
Chocó	393	0,4	0	0	393	0,4
Arauca	376	0,4	8	0,8	384	0,4
Guaviare	357	0,3	0	0	357	0,3
Buenaventura	308	0,3	2	0,2	310	0,3
La Guajira	233	0,2	6	0,6	239	0,2
Guainía	191	0,2	10	1,0	201	0,2
Vichada	178	0,2	7	0,7	185	0,2
Santa Marta	166	0,2	2	0,2	168	0,2
Cartagena	147	0,1	7	0,7	154	0,1
Amazona	120	0,1	1	0,1	121	0,1
Exterior	75	0,1	1	0,1	76	0,1
San Andrés	75	0,1	0	0	75	0,1
Vaupés	14	0,1	1	0,1	15	0,1
Deconocido	1	0,1	0	0	1	0,1
Total	102.775	100	1047	100	103.822	100

Fuente: Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2016. Pág.99

5.2 CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DEL DENGUE

Desde el 2009 se sostiene la clasificación recomendada por la OMS, denominada “clasificación revisada, la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO, que incluyó casi 2.000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes y establece dos formas de la enfermedad: dengue y dengue grave” (32). Debido a que “son indistinguibles entre los casos de dengue y los de dengue grave” (32), o dengue no severo y dengue severo (1); se ha asegurado siempre que “la vigilancia de signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión de la fase crítica” (32).

La fisiopatología de la respuesta inmune a la picadura de los mosquitos es compleja e involucra diferentes factores que incluyen la susceptibilidad genética, la ruta de exposición, la dosis de los alérgenos y, en algunos casos, su estructura. Las reacciones a la picadura de mosquito se deben a una reacción específica de alérgeno, de tal manera que una persona que no haya sufrido exposición con anterioridad, no presenta reacción alguna (38).

Como se observa, los mecanismos que conducen a la enfermedad grave no están bien definidos, pero la respuesta inmunitaria, los antecedentes genéticos del individuo y las características del virus pueden contribuir al dengue grave (35).

5.2.1 Morfología y Biología del dengue. Los estudios realizados a la fecha coinciden en que “la partícula viral del dengue es de forma esférica y mide entre 40 y 60 nm de diámetro” (39). Se ha demostrado, al igual, que esta “tiene una envoltura formada por proteínas [proteína E (principalmente), y proteína M] que cubre completamente la superficie del virus” (39). Sus tres proteínas estructurales son “la proteína E de envoltura, la proteína M de membrana y la proteína C de cápside” (39).

La glicoproteína E cumple un papel importante durante la penetración del virus en la célula y en la respuesta inmunitaria (39).

5.2.2 El *Aedes*: El Vector del dengue. El vector del dengue es el mosquito *Aedes*. Los mosquitos son del orden Diptera, familia *Culicidae*, con dos subfamilias: los *Anophelinae* (del género *Anopheles*) y los *Culicinae* (que a su vez engloban a dos géneros: “*Aedes* y *Culex*”). Las hembras se alimentan de sangre. Esta característica las hace vulnerables a infectarse y transmitir diferentes agentes patógenos al hombre” (38).

El dengue tiene como vectores principales, al “mosquito *Aedes aegypti* y, en menor grado, el mosquito *Aedes albopictus*” (33). Los brotes de dengue también se le atribuyen al *Aedes polynesiensis* y a otras especies del complejo *Aedes*

scutellaris. Cada una de estas especies tiene ecología, conducta y distribución geográfica determinadas. El *Aedes* “es una especie tropical y subtropical ampliamente distribuida alrededor del mundo, especialmente entre las latitudes 35°N y 35°S” (35).

Aunque se considera al *Aedes* como el mosquito “de más rápida propagación en el mundo” (35), se asegura que solo vuela entre 100 y 150 metros, y se reproduce con facilidad en neumáticos usados en los cuales “se depositan los huevos cuando contienen agua de lluvia. “La hembra hematófoba (pica a cualquier organismo vivo que tenga sangre caliente), ya que después del apareamiento necesita sangre para la maduración de sus huevos. Su ataque es silencioso, picando (...) especialmente los tobillos” (40).

5.2.3 La transmisión del dengue. Como se ha dicho aquí, la enfermedad es “transmitida al hombre por la picada del mosquito *Aedes aegypti*, su principal vector” (34). Se sabe que “el virus del dengue penetra a través de la piel durante la picadura de un mosquito infectado” (35). En estos términos, el dengue “es un virus de ARN, pequeño monocatenario que abarca cuatro distintos serotipos (DEN-1 a DEN -4)” (35).

El *Aedes aegypti* es uno de los vectores más eficaces para los arbovirus, puesto que es bastante antropofílico; el mosquito “pica varias veces antes de completar la génesis” (35); por otra parte, “el clima influye directamente en la biología de los vectores y, por esa razón, su abundancia y distribución; consiguientemente, es un factor determinante importante en la epidemia de enfermedades transmitidas por vectores” (41).

5.3 EL DENGUE EN LOS NIÑOS

La fiebre alta provocada por el virus, “puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en los niños pequeños” (32). En razón a que los infantes, puede registrarse “pocos síntomas y la enfermedad puede manifestarse como un —síndrome febril inespecífico” (32), se debe observar “la presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el niño febril” (32), para aumentar las sospechas sobre “el diagnóstico clínico del dengue” (32).

“Los niños mayores sufren una sintomatología más específica. En niños menores predominan los síntomas inespecíficos, como en la mayoría de infecciones virales propias de la infancia; por ello, la infección por el virus dengue (VDEN) puede pasar desapercibida” (42). Y aunque “los lactantes y los niños pequeños pueden tener fiebre y erupciones cutáneas” (40), los niños con dengue generalmente no se hospitalizan, y por la misma razón que la enfermedad se presenta asintomática, a menudo ni siquiera son detectadas por el sistema de vigilancia de salud pública (1).

“En casi todos los países, la mayor carga del dengue se presenta en niños” (35), y aunque se considera que “la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección” (35), “no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo” (35). El riesgo de contraer dengue hemorrágico “parece disminuir con la edad, especialmente después de la edad de 11 años. Una población específica con mayor riesgo de dengue hemorrágico en áreas endémicas son los lactantes, en particular los de entre 6 y 12 meses de edad” (32).

Los niños con dengue probablemente son capaces de tolerar volúmenes adecuados de fluidos orales, orinar y no manifestar diagnósticos que generen alarma; suelen ser enviados a casa con hidratación y acetaminofén en caso de fiebre alta (1). Sin embargo, y en razón a que “los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar” (35), “están en un mayor riesgo de DG” (35).

Por otra parte, la OMS plantea que “en el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias” (35).

Los estudios coinciden en precisar que el dengue “puede afectar a cualquier edad siendo más susceptible los niños y las personas mayores” (32). En Asia son débiles los esfuerzos por erradicar el dengue; allí los niños menores de 1 año de edad y los de 4 a 9 años, han sido sistemáticamente las víctimas del dengue grave (1). Por su parte, en 1981 se documentó en Cuba la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región, causada por el serotipo 2 de un genotipo asiático. Durante esta epidemia se notificaron más de 300000 casos, de ellos más de 10000 graves o muy graves. Además, fallecieron 158 enfermos, entre ellos 101 niños (36). Sin embargo,

“A diferencia de otras enfermedades infecciosas, las manifestaciones graves del dengue son menos comunes en los niños desnutridos que en los niños bien nutridos. Esta asociación negativa puede estar relacionada con la supresión de la inmunidad celular en la mal nutrición (32).”

Tabla 2. Comportamiento de los casos de dengue, en los menores de 19 años en Colombia, semanas epidemiológicas 01-52, 2016

Categoría	Dengue	%	Dengue Grave	%	Total	%
Menores de un año	1.986	1,9	43	4,1	2.029	2,0
1 a 4 años	5.718	5,6	66	6,3	5.784	5,6
5 a 9 años	8.121	7,9	108	10,3	8.229	7,9
10 a 14 años	9.906	9,6	132	12,6	10.038	9,7
15 a 19 años	10.734	10,4	102	9,7	10.836	10,4

Fuente: Datos citados por el Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2016. Pág. 99

En estos términos, se asegura que “el DG también se observa regularmente durante la infección primaria de lactantes cuyas madres son inmunes al dengue” (35); por ello, “en el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias” (35). Sin embargo, “se ha logrado consenso en que tener menos de 15 años de edad es un factor de riesgo de DH y se han propuesto otros, entre ellos el ser de la raza blanca y sufrir de enfermedades crónicas como el asma y la diabetes” (36). Solo en Colombia, “el 33,5 % de los casos notificados de dengue grave se registraron en menores de 15 años” (5) (Tabla 2).

5.4 PARÁMETROS CLÍNICOS

El dengue se presenta con fiebre que dura entre 2 a 7 días; incluye signos y síntomas inespecíficos como cefalea frontal, dolor retro-orbital, dolor de cuerpo, náuseas, vómitos, dolor articular, diaforesis, irritación conjuntival, inflamación de la garganta y brote (43). El brote es variable, cerca del 50% de los pacientes generalmente lo presentan al inicio o al final del curso de la enfermedad, usualmente empieza en el tronco y posteriormente en la cara y las extremidades. Al final de la fase febril de la enfermedad, aparecen las petequias y un intenso prurito (43). Las manifestaciones severas en el dengue varían desde petequias hasta sangrado gastrointestinal. La hematuria y la ictericia son raras (43).

5.4.1 Reacciones alérgicas. Frente a la mayoría de las picaduras de insectos, se produce una reacción local que puede llegar a durar varios días y que casi siempre se resuelve sin tratamiento, aunque se den manifestaciones de dolor y se aprecie “inflamación y eritema en el lugar de la picadura. Las reacciones generalizadas tras la picadura de insectos no himenópteros son poco frecuentes. Los insectos más implicados son los mosquitos” (38). Aunque “solo unos pocos se saben productores de reacciones alérgicas” (38), Fernández plantea que “la prevalencia de anafilaxia tras una picadura de un insecto oscila entre un 1,5-34%” (38), y que aun siendo la picadura generalmente inocua, “a veces se convierte en vehículo de transmisión de agentes patógenos, y puede desencadenar reacciones inmunológicas en el huésped” (38).

5.4.2 La inmunoglobulina E (IgE). Este es un tipo de anticuerpo presente únicamente en mamíferos. Esta molécula

“Genera dos fragmentos, el fragmento responsable de la unión con antígeno y el fragmento Fc que determina diversas funciones biológicas en las diferentes inmunoglobulinas. El fragmento está formado por una región constante y una región variable de una cadena pesada y de una cadena

liviana. El fragmento Fc está formado sólo por regiones constantes de cadenas pesadas (44).”

Las cadenas pesadas de la IgE son iguales entre sí y “de acuerdo con su constitución son de la variedad conocida como epsilon (E), diferentes a las otras 4 variantes de cadena pesada que son la Gamma (G), Alpha (A), Mu (M) y Delta (D)” (44). Se aclara también que

“Las funciones más importantes de la IgE se dan en sus extremos: por el lado de sus dominios variables se une específicamente al Ag mientras que por el otro extremo, a través del CH4 tiene capacidad para unirse a la membrana de la célula cebada, esto gracias a un receptor presente en la superficie de esta célula que tiene gran afinidad para la IgE, receptor que es conocido como Receptor de alta afinidad para el FcεRI de la IgE (44).”

Debido a que “por lo general se lo utiliza como parte del estudio inicial de las alergias” (44), se encuentra implicada en la alergia (reacciones del tipo I de hipersensibilidad) y en la respuesta inmune efectiva contra diversos agentes patógenos, especialmente parásitos.

Para reconocer si una persona es alérgica a una sustancia en particular, se lleva a cabo un análisis de sangre de IgE, para identificar el alérgeno específico. Los anticuerpos IgE se encuentran principalmente en los pulmones, la piel y las membranas mucosas. Hacen que los mastocitos (un tipo de célula involucrada en el proceso de respuesta del sistema inmunológico del organismo) liberen/descarguen sustancias químicas, incluyendo histamina, en el torrente sanguíneo. Son estas sustancias químicas las que desencadenan muchos de los síntomas alérgicos que afectan los ojos, la nariz, la garganta, los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal de las personas.

Dado que hay un anticuerpo IgE específico para cada alérgeno (por ejemplo, el IgE producido como respuesta al polen es diferente del IgE que se genera con una picadura de abeja) el análisis de variantes específicas en la sangre suele ayudar a determinar si se sufre de una determinada alergia:

“La IgE se une a receptores Fc en las membranas de basófilos sanguíneos y células cebadas de los tejidos. El enlace cruzado por antígeno de moléculas de IgE unidas al receptor induce a los basófilos y las células cebadas a llevar sus gránulos a la membrana plasmática y liberar su contenido en un ambiente extra celular, un proceso que se conoce como degranulación; como resultado, se libera una diversidad de mediadores activos desde el punto de vista farmacológicos y aparecen manifestaciones alérgicas (44).”

La manifestación alérgica se produce en el momento en el que el sistema inmunológico reacciona de forma exagerada ante algo que generalmente está

presente en el ambiente y de cierta manera es inocuo para la mayoría de las personas. Para proteger en determinado momento al individuo de esta 'supuesta amenaza' o alérgeno, lo que hace el sistema inmunológico de una persona alérgica es producir anticuerpos denominados 'IgE'.

Se han realizado estudios para examinar la respuesta de la IgE durante las temporadas de mosquitos, en Senegal Remoue (8), reconoció el potencial de utilizar las respuestas de Ab de la saliva, para evaluar la exposición a los vectores de Aedes así como los riesgos de infecciones, es un tema que debe seguir siendo interesante en el campo epidemiológico.

5.4.3 IgE y su relación con el dengue en niños. Destacando que "los títulos normales de IgE aumentan progresivamente desde el nacimiento, conforme el niño va recibiendo estímulos antigénicos, hasta los 10 - 12 años en que se alcanzan los títulos del adulto" (44), se reconoce que la prueba de total IgE es "una prueba específica para comprobar suposiciones clínicas de alergia" (44) en los menores.

"Al determinar los títulos de IgE lo primero que debe considerarse es si nos referimos a IgE total o a IgE específica. IgE total es la suma de todas las moléculas de IgE contra las múltiples especificidades antigénicas que tenga el individuo mientras que IgE específica es la cantidad de IgE contra un antígeno determinado (44)."

En San Andrés Islas, en 1999, se evaluó el estado serológico para la infección por dengue, en 168 pacientes procedentes de diferentes lugares de la Isla; la cual está ubicada en zona endémica para dengue (15). En los resultados se encontró niveles séricos de IgE total más elevados en los seropositivos para IgM y para IgG (15). De esta forma, se identificó que, niveles de IgE son significativamente más altos en la población con la infección por dengue en fase aguda ya sea primaria o secundaria.

Por consiguiente, los niveles anormalmente altos de IgE en individuos con la exposición actual o pasada al virus del dengue, sugieren que, con una respuesta inmune balanceada, se puede conducir a la resolución de la enfermedad (15). Además, el virus del dengue posee la capacidad para inducir la producción de interleucina, que participa en la síntesis de IgE en humanos (4). El aumento de los niveles séricos de IgE durante la fase aguda de la infección por dengue, y la persistencia de niveles altos de IgG después de la recuperación de la enfermedad del dengue, puede indicar la presencia de una respuesta específica de IgE y posiblemente reflejar la inmunidad (15).

Lo cierto es que "la piedra angular del diagnóstico de la alergia a los mosquitos es la obtención de una historia clínica y los hallazgos del examen físico pertinente.

Todas las reacciones por picadura de mosquito están inmunológicamente mediadas, incluyendo los mecanismos mediados por IgE (38),” incluso anafilaxias” (38). En quienes son sensibilizados “con producción de niveles elevados de IgE e IgG específicos dirigidos contra proteínas salivares de diferentes especies de mosquitos, se ha demostrado la adquisición de tolerancia, como una desensibilización verdadera, después de la exposición continuada a las picaduras” (38).

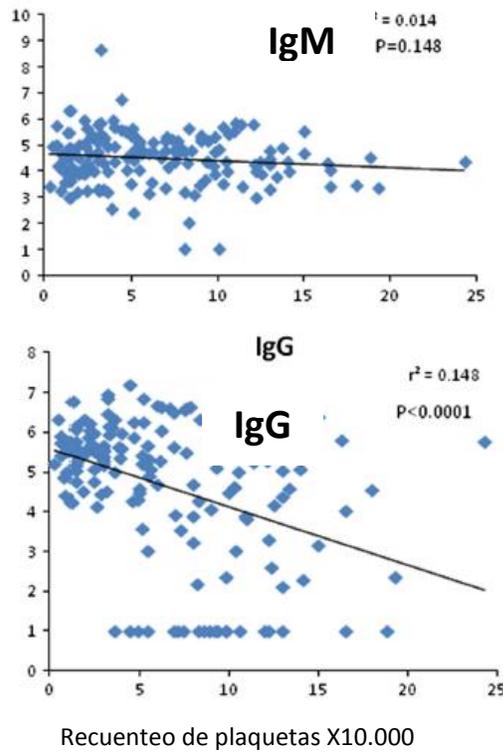
También se ha demostrado que los niveles de IgM se muestran más elevados en los casos de dengue que en los casos de fiebre hemorrágica del dengue (DHF), mientras que los niveles de IgG, IgA y de IgE se muestran más altos en los casos de dengue hemorrágico, con mayor importancia en las infecciones primarias (2). Se asegura que existe una correlación significativa de IgG con el recuento de plaquetas, que mientras las plaquetas están bajas, la IgG se encuentra más elevada (2); sin embargo, se asegura que esta correlación no se da con la IgM (2).

Como resultados de diversas investigaciones que plantean y apoyan la teoría mejora dependiente de anticuerpos (ADE) como factor contribuyen a la severidad del dengue (45), sin embargo Syenina et al. (45) no excluye la posibilidad de mecanismo adicionales de anticuerpos promuevan el daño vascular durante la infección por dengue. Anticuerpos IgE e IgG tienden a enlazarse a los receptores Fc en la unión con el mastocito y demuestra de firma que mastocitos sensibilizados con anticuerpos IgE aumentan la degranulación de este en respuesta al virus dengue.

Con ello, se plantea la posibilidad de que IgG, IgA y la IgE, cuando se producen en respuesta a infecciones primarias, pueden estar contribuyendo a la patogénesis, mientras que la IgM producida en respuesta a infecciones secundarias, puede ser señal de la necesidad de proteger al portador del dengue a dengue grave (2). En razón a existir la posibilidad de que el dengue grave “se acompañe de reacciones auto inmunitarias” (36), debido a “la presencia de anticuerpos contra la proteína viral E y contra la proteína viral NS1 (con reactividad cruzada con algunos factores de la coagulación y con las plaquetas, respectivamente)” (36), es que se asegura que “estos anticuerpos pueden desempeñar un papel importante en el mecanismo patogénico durante la infección secundaria” (36):

“El dengue se encuentra en una coyuntura histórica dentro del proceso de cambio de los patrones de morbimortalidad y en la transición epidemiológica, se lo ubica en el proceso definido como contratransacción debido a su resurgimiento, cuantos años antes habían sido eliminado el vector y por lo tanto, el riesgo de transmisión (32).”

Figura 2. Correlación entre anticuerpos IgM y la IgG, y el recuento de plaquetas



Fuente: BACHAL, Rupali, et al., 2015

5.4.4 Las respuestas de anticuerpos IgE e IgG4 a *Aedes*. En vista de diversos estudios logrados con el objetivo de desarrollar nuevas pruebas diagnósticas para evaluar los riesgos de alergia inducidos por picaduras de mosquitos y para la identificación de proteínas salivales (8), IgE e IgG4, son considerados “isotipos frecuentemente asociados con la alergia” (8). “No se conoce el papel que desempeñan estos anticuerpos desde el punto de vista de la respuesta inmunitaria y la patogenia de la enfermedad” (36); sin embargo, se cuenta con interesantes estudios al respecto, reconociendo que “muchas preguntas sobre su patogenia siguen sin respuesta” (46).

En ese sentido, se han realizado evaluaciones epidemiológicas a gran escala en niños africanos expuestos al vector del dengue, con las cuales se ha demostrado que se observa un aumento de los niveles de la producción de anticuerpos IgE e IgG4 específicos (8), de acuerdo con los periodos de lluvias (iniciando y terminando la época), tiempo en el cual la población se encuentra más vulnerable a la picadura del mosquito, en niños en edades entre 1 y 6 años (8). Estos resultados apoyan el uso de estos anticuerpos como un indicador potencial de la exposición a la picadura del vector. Se aprecia influencia de la edad en la respuesta anti-saliva dependiente del isotipo, los cuales pueden usarse como

marcadores de la exposición al *Aedes*, sin embargo, se plantea la hipótesis de que la respuesta anti-saliva IgG4 estaría mejor en niños de 1 a 3 años, mientras que la IgE podría ser un indicador en niños mayores de 3 años (11).

Esta información podría ser utilizada como una herramienta inmuno-epidemiológica para el monitoreo de la población en riesgo y para evaluar el riesgo de enfermedades transmitidas por vectores, también podría incorporarse para determinar la eficacia de estrategias de intervención (8).

Cuando una persona es alérgica a una sustancia en particular, el sistema inmunitario cree, erróneamente, que está bajo una invasión antigénica por parásitos, y produce la IgE, en un intento de "proteger" el organismo; de esta manera, se producen diferentes señales de alergia:

“Anticuerpos IgE se fijan a la superficie de las células llamadas mastocitos, localizadas en la piel y mucosas, y a basófilos circulantes en el torrente sanguíneo. Cuando el paciente vuelve a tener contacto con el alérgeno se produce una interacción con la IgE fijada a dichas células y se efectúa un cambio en la superficie de estas células, que liberan una serie de mediadores pro inflamatorio, responsable de los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas (44).”

En quienes son sensibilizados “con producción de niveles elevados de IgE e IgG4 específicos dirigidos contra proteínas salivares de diferentes especies de mosquitos, se ha demostrado la adquisición de tolerancia, como una desensibilización verdadera, después de la exposición continuada a las picaduras” (38). Por lo tanto, se destaca que los individuos sensibilizados a *Aedes* y que mostraban reacción inmediata, presentaban altos niveles de IgE específica e IgG4, enfatizando a la vez, que “el aumento de las subclases IgG también puede jugar un papel protector”. En estudios recientes se demuestra que entre el 82% y el 90% de los niños de Finlandia y México, tienen anticuerpos IgE específicos; dado el caso, “en Finlandia, el verano va acompañado de un aumento de los niveles de IgE, IgG1 e IgG4 en la población (4).

Otros acercamientos importante realizados por Cantillo et al. (4), Mencionó el papel que juega la saliva del vector, al momento de la picadura instaura sustancias como lisozimas, glucosidasas antibacterianas, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores capaces de inducir una respuesta que se puede presentar de cuatro formas: 1. Reacciones locales como erupción, calor, urticaria o prurito, 2. Reacciones retardadas con formación de cicatrices, 3. Reacciones locales exacerbadas y 4. Anafilaxia sistémica.

Cantillo et al. (4), mostró como en un modelo de ratones sensibilizados la picadura del *Aedes* indujo la respuesta Th2 y niveles más altos de IgE e IgG comparado con ratones que no estaban sensibilizados. También indicó el importante papel

que desempeña el mastocito al producir cambios en la permeabilidad vascular y extravasación de líquidos y reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la picadura del mosquito, este hallazgo sugiere que la saliva del vector puede ser el responsable de la respuesta inflamatoria.

5.4.5 Factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares (VEGF) y su relación con el dengue. Situación similar se percibe frente al VEGF, cuando se trata de reconocer los diversos parámetros clínicos y paraclínicos alrededor de las formas graves de la infección por dengue, en razón a su papel en la promoción de la permeabilidad endotelial; estudios recientes confirman la presencia de biomarcadores predictores, indicando que el VEGF puede contribuir al reconocimiento de la inflamación y coagulación (13), cuando se trata de la infección por dengue. Los acercamientos científicos señalan que el nivel endotelial vascular A (VEGF-A) se registra significativamente en pacientes con fiebre grave de dengue (12).

Estudios como el de Srikiatkhachorn, et al. (47), señalan que los niveles elevados del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y la disminución significativa de plaquetas y receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFGR2), explican el mecanismo de pérdida de plasma o fuga capilar. Se ha descubierto que en el dengue grave se produce la aparición de una “tormenta” de citocinas que pueden inducir al mal funcionamiento de las células endoteliales, la permeabilidad vascular y por consiguiente en la fuga vascular (12), que es característica de estas formas de dengue. Las investigaciones se han realizado comparando en el plasma, los niveles de VEGF-A y sVEFGR-1 y -2 en pacientes portadores del virus del dengue, hallando un aumento de VEGF-A y la disminución de sVEGFR-2 (13).

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	CATEGORÍAS	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento de la consulta	Años	Cuantitativa	Continua Razón
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Mujer Hombre	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Días de fiebre	Número de días con aumento de la temperatura por encima de 38 grados centígrados.	Días	Cuantitativa	Razón
Vomito	Síntoma. Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca	Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Dolor abdominal	Síntoma. Sensación desencadenada por el sistema nervioso que se extiende o localiza desde la parte inferior del pecho hasta la ingle	Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Diarrea	Sistema que consiste en evacuaciones acuosas y blandas	Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Sangrado	Perdida que sangre, la cual se filtra desde los vasos sanguíneos u órganos	Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Diagnóstico	Clasificación de casos de dengue en: dengue grave, dengue con signos de alarma y sin dengue.	Dengue con signos de alarma Dengue grave Sin dengue	Cualitativa	Ordinal
IgE – específica	Cantidad de IgE contra un antígeno determinado en este caso al Aedes	OD	Cuantitativa	Continua Razón
IgE Total	Cantidad de IgE en sangre	OD	Cuantitativa	Continua Razón
IgG4 – específica	Cantidad de IgG4 contra un antígeno determinado en este caso al Aedes	OD	Cuantitativa	Continua Razón
Ascitis	Acumulación de líquido en el espacio que existe entre el revestimiento del abdomen y los órganos abdominales.	Si No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Hematocrito - HTO	Concentraciones de glóbulos rojos en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Leucocitos	Concentraciones de leucocitos en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Plaquetas	Concentraciones de plaquetas en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Factor de necrosis tumoral solubles – Stnfr	Concentraciones de sTNFR en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Interleucina 2 soluble – sIL 2	Concentraciones de sIL2 en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Factor de crecimiento endotelial vascular – VEGF	Concentraciones de VEGF en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
VEGFR 2	Concentraciones de VEGFR2 en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
Interleucina 6, 10 y 8	Concentraciones de IL 6, 10 y 8 en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón
sST 2	Concentraciones de sST2 en sangre	UI/ml	Cuantitativa	Continua Razón

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se desarrolló un estudio observacional, de corte transversal – analítico, que permitió calcular posibles relaciones entre las variables de niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti *Aedes* con la gravedad del dengue, se utilizaron los datos de la seroteca perteneciente al grupo de investigación Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana.

7.2 LUGAR

El grupo de investigación Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana, cuenta con una seroteca ubicada en el laboratorio de Inmunología e infección (I & I) en el segundo piso de la facultad de salud. Dicha seroteca almacena muestras de pacientes con diagnóstico de dengue, Chikungunya, zika y enfermedades autoinmunes, atendidos en las unidades pediátricas de urgencias e infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Además, se incluyen muestras de niños sanos de instituciones educativas considerados como controles.

El procedimiento para la toma de muestras en pacientes con diagnóstico de dengue en las fases aguda y de convalecencia, cumple con los requerimientos éticos (consentimiento informado firmado por los padres); e incluye la toma de muestras en la fase aguda y convalecencia, que es realizada por el personal de enfermería de los dos servicios mencionados, de acuerdo con los estándares técnicos para la toma, transporte, separación y almacenamiento de muestras. (Ver anexo A). Previo a la toma de la muestra, se cumple con los requerimientos éticos de consentimiento informado firmado por los padres. Cada muestra va acompañada de los datos de la historia clínica, que son registrados en una base de datos codificada.

7.3 POBLACIÓN

Para este estudio la población estuvo conformada por 293 muestras de la seroteca, con las siguientes características: menores de 15 años, con diagnóstico de dengue grave (60), dengue con signos de alarma (55), dengue sin signos de alarma (58) y 120 muestras de niños de instituciones educativas considerados como controles.

7.4 MUESTRA

La muestra fue no probabilística por conveniencia. De la base de datos codificada de acuerdo con la clasificación se tomaron los datos de las muestras que tuvieran la información completa de la medición de niveles de IgE e IgG4 específica. Quedando de la siguiente manera:

Grupo 1: 16 niños con dengue grave

Grupo 2: 15 niños con dengue con signos de alarma

Grupo 3: grupo control 26 niños sanos

7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS

El sesgo de información, dado que los datos son de fuente secundaria, pero se garantiza la calidad del dato teniendo en cuenta que el registro de los datos lo realizan los residentes de la especialización en pediatría de la Universidad Surcolombiana de acuerdo con la información registrada en la historia clínica y reportes de laboratorio; además se realizó depuración de la base de datos. Otro tipo de sesgo de información detectado es que los padres pueden no tener claro el tiempo de evolución de los signos y síntomas, pero estos datos son recolectados generalmente durante la fase febril, muy cerca de inicio del cuadro clínico, esto puede asegurar q la información sea de mejor calidad.

También se puede identificar el error aleatorio dado por el tamaño de la muestra y al muestreo por conveniencia.

7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Como técnica para la recolección de datos, se utilizó una revisión documental que permite utilizar registros almacenados en una institución.

El procedimiento

Se solicitó permiso al director del grupo de investigación para obtener el acceso a la base de datos de la seroteca de los niños atendidos en el Hospital Universitario HMP entre enero de 2011 a junio de 2016.

Una vez obtenida la base de datos se dispone hacer la respectiva depuración y ajustes de la base de datos.

7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El instrumento para la recolección de información fue un formato de base de datos en Microsoft Excel, el cual comprende datos de caracterización sociodemográfica,

de signos clínicos y paraclínicos de los niños. Para validar la base de datos se realizó una revisión por experto (ver anexo B).

7.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Las variables de la base de datos se ajustaron con códigos binarios para facilitar el análisis, de la siguiente manera: utilizando el código 1 (uno) igual a Si y 0 (cero) igual a No. Las variables cuantitativas se registran tal cual se obtienen. Para el análisis de la variable diagnóstica se codificó en 1 (dengue grave), 3 (dengue con signos de alarma) y 0 (sin dengue).

7.9 FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información fue secundaria, ya que los datos pertenecen a la seroteca del grupo de investigación de parasitología y medicina tropical.

7.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para el análisis de la información se utilizó el programa STATA® versión 14.0 con licencia número serial 301406291769. Se realizó un análisis descriptivo de las variables características sociodemográficas, características clínicas y paraclínicas. Para las variables cualitativas se calcularon proporciones y para las variables cuantitativas se hallaron medianas y rango intercuartílico. Posteriormente se realizó un análisis bivariado exploratorio calculando X^2 , *Kruskal Wallis* y *U Mann Whitney* para las variables continuas y para las variables cualitativas se calcularon OR. Este análisis permitió identificar las variables que se tuvieron en cuenta para el análisis multivariado.

Previa realización de estas pruebas se comprueba la normalidad de las variables continuas con la prueba de *Shapiro Wilk*. Al realizar esta prueba se encontró que las variables no presentan una distribución normal. Por lo tanto, se procedió a aplicar pruebas no paramétricas, para las variables cuantitativas se aplicó la prueba de *Kruskal Wallis* y *U Mann Whitney*. Se realizó una correlación de *Spearman* para evaluar la tendencia que presentan las variables que fueron estadísticamente significativas con las variables IgG4 – específicas, proteína específica ST2 soluble (sSt2), VEFG.

7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este tipo de estudio, la privacidad del participante es el punto más sensible a manejo ético. Por esto, se estableció un compromiso de proteger la privacidad de

los participantes, además de garantizar la confidencialidad de los datos que se utilizaron en el estudio. En la publicación, los datos son presentados de manera que se asegura el anonimato.

El estudio se consideró riesgo mínimo para los sujetos participantes (Titulo II, artículo 11 literal a, Resolución 8430 de 1993, Ministerio de Salud), pues no se intervino de ninguna manera las variables fisiológicas de los pacientes, se utilizó la base de datos de la seroteca. El principio de la beneficencia prima, el conocimiento que se obtuvo en este estudio beneficiará a la comunidad científica en general, pero especialmente a la regional, ya que los datos permitieron identificar que la IgG4 probablemente está relacionada con la disminución de los casos de dengue grave. El beneficio para la comunidad en general es que la identificación de los marcadores permitirá una intervención oportuna para prevenir la progresión o limitar la gravedad del dengue. Se solicitó permiso al Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana, el cual fue aprobado por medio del Acta No. 02 del 27 de mayo de 2015.

8. RESULTADOS

Para el presente análisis se tuvo en cuenta la revisión de la base de datos de la seroteca del laboratorio de Inmunología e infección (I & I) de la facultad de salud, se incluyeron un total de 57 registros que cumplieron con los criterios de inclusión: 15 correspondían a casos de dengue grave (DG), 16 a dengue con signos de alarma (DCSA) y 26 controles.

8.1 CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LOS NIÑOS OBJETO DE ESTUDIO.

Al analizar las características sociodemográficas se encontró un mayor porcentaje de hombres y en cuanto a edad hay diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de características demográficas de los niños objeto de estudio.

Variable	Sin dengue (n=26)	DCSA (n=15)	DG (n=16)	Kruskal Wallis	P
Edad (Años)	Mediana: 12 *RIC: 12 – 14	Mediana: 5 *RIC: 3,5 – 9,5	Mediana: 6 *RIC: 3 – 8	31,27	0,0001
Sexo	χ^2				
Masculino	77% (20)	60% (9)	69% (11)	1,32	0,51
Femenino	23% (6)	40% (6)	31% (5)		

*RIC: Rango Intercuartílico

8.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON DENGUE EN FASE AGUDA.

Para el análisis de las características clínicas se tuvo en cuenta los 31 casos de dengue en fase aguda, las más frecuentes fue vómito en el 74% de los pacientes, dolor abdominal en el 42% y en el 41% cinco días de fiebre.

Tabla 4. Características clínicas de los niños con dengue en fase aguda.

Vómito	DG (n=16)	DCSA (n=15)	OR	IC – 95%
Si	69% (11)	80% (12)	0,55	0,10 – 2,86
No	31% (5)	20% (3)		
Dolor Abdominal			OR	IC – 95%
Si	12% (2)	73% (11)	0,05	0,0007 – 0,33
No	88% (14)	27% (4)		
Diarrea			OR	IC – 95%
Si	12% (2)	13% (2)	0,92	0,11 – 7,5
No	88% (14)	87% (13)		
Ascitis			OR	IC – 95%
Si	12% (2)	7% (1)	2,0	0,16 – 24
No	88%(14)	93%(14)		

Al comparar la presencia de estas características clínicas entre los dos grupos de DG y DCSA, no hubo diferencia estadísticamente significativa (mediana 5, RIC 4 – 5) en las medianas de días de fiebre. Solo el dolor abdominal presenta diferencia estadísticamente significativa (OR 0,05; IC-95% (0,0007 – 0,33)). (Tabla 4)

8.3 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON DENGUE EN FASE AGUDA

Tabla 5. Descripción de características paraclínicas de los niños con dengue en fase aguda.

Variable	DCSA (n=15)	DG (n=16)	U Mann Whitney
Hematocrito	Mediana: 38 *RIC: 35 – 40,3	Mediana: 37,8 *RIC: 36,0 – 41,7	0,782
Leucocitos	Mediana: 3300 *RIC: 1900 – 5400	Mediana: 4050,0 *RIC: 2800,0 – 8600,0	0,276
Plaquetas	Mediana: 58000 *RIC: 48000 – 94000	Mediana: 35000 *RIC: 24250 – 43000	0,0002
STNFR	Mediana: 7971,4 *RIC: 5492,5 – 9585,4	Mediana: 9624,3 *RIC: 4978,7 – 12562,9	0,580
sIL2	Mediana: 3895,3 *RIC: 3224,8 – 5961,3	Mediana: 5050,1 *RIC: 2998,9 – 6715,6	0,812
VEGF	Mediana: 171,4 *RIC: 55,2 – 292,3	Mediana: 53,3 *RIC: 4,5 – 73,4	0,003
VEGFR2	Mediana: 10603,4 *RIC: 6957,8 – 12708,5	Mediana: 10974,7 *RIC: 7187,3 – 14376,5	0,874
IL6	Mediana: 10,0 *RIC: 6,1 – 17,8	Mediana: 7,4 *RIC: 3,9 – 9,0	0,080
IL10	Mediana: 49,0 *RIC: 25,2 – 105,1	Mediana: 32,1 *RIC: 12,4 – 70,2	0,289
IL8	Mediana: 21,2 *RIC: 19,2 – 32,2	Mediana: 23,4 *RIC: 17,5 – 28,7	0,649
sST2	Mediana: 318,6 *RIC: 34,3 – 1050,4	Mediana: 2337,3 *RIC: 985,9 – 3607,7	0,004

*RIC: Rango Intercuartílico

Se compararon los recuentos plaquetarios entre los grupos de DCSA y DG, observándose niveles más altos de plaquetas en el primer grupo ($p=0,0002$). La concentración de VEGF ($p=0,003$) fue más elevada en los niños con DCSA; mientras que el nivel sST2 fue más alto en el DG ($p=0,004$). (Tabla 5).

Teniendo en cuenta las diferencias encontradas en plaquetas, VEGF y sST2, se evaluaron las tendencias entre estos y los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos, a través de la correlación de *Spearman* (Tabla 6.). De acuerdo con lo esperado se observan tendencias positivas en la relación de VEGF Vs Plaquetas ($p=0,022$) y tendencias negativas en sST2 Vs Plaquetas ($p=0,035$).

Tabla 6. Correlación de Spearman de los niños con dengue en fase aguda.

Variables	Correlación de Spearman	P
VEGF Vs Plaquetas	0,4082	0,022
sST2 Vs Plaquetas	-0,3926	0,035
VEGF Vs sST2	-0,2843	0,1350
IgE-específica Vs Edad	0,2815	0,1318
IgE-específica Vs VEGF	0,1460	0,4331
IgE-específica Vs sST2	0,0096	0,9614
IgE-específica Vs plaquetas	0,0771	0,6855
IgG4-específica Vs Edad	-0,2151	0,2451
IgG4-específica Vs VEGF	-0,1425	0,4446
IgG4-específica Vs sST2	0,0370	0,8490
IgG4-específica Vs plaquetas	-0,2517	0,1719

8.4 RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE IGE TOTAL, IGE E IGG4 ESPECÍFICOS ANTI AEDES CON LA GRAVEDAD DEL DENGUE

Buscando una posible relación entre los niveles séricos de IgE total, IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue se dicotomizaron las variables continuas (inmunoglobulinas) con los siguientes puntos de corte: IgE total 0,150 OD, IgE específica 0,2 OD e IgG4 específica 0,5 OD (48). Se consideraron como negativos valores por debajo de los mencionados.

Tabla 7. Relación entre los niveles de IgE total, IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue

	Dengue con signos de alarma (n=42)			
	Si (n=16)	No (n=26)	OR	IC 95%
IgE total			4,09	0,88 – 21,57
Positivo	29% (12)	26% (11)		
Negativo	9% (9)	36% (36%)		
IgE específica			0,511	0,009 – 7,17
Positivo	2% (1)	7% (3)		
Negativo	36% (15)	55% (23)		
IgG4 específica			0,47	0,10 – 2,15
Positivo	21% (9)	45% (19)		
Negativo	17% (7)	17% (7)		
	Dengue Grave (n=41)			
	Si (n=15)	No (n=26)	OR	IC 95%
IgE total			1,55	0,36 – 6,78
Positivo	19% (8)	27% (11)		
Negativo	17% (7)	37% (15)		
IgE específica			0,54	0,009 – 7,17
Positivo	2% (1)	7% (3)		
Negativo	35% (14)	56% (23)		
IgG4 específica			0,18	0,036 – 0,879
Positivo	12% (5)	46% (19)		
Negativo	24% (10)	17% (7)		

Solo en los niveles séricos de la IgG4 específica en pacientes con DG y los controles se encontró una posible relación estadísticamente significativa (Tabla 7). Teniendo en cuenta esta información se realiza una regresión logística incluyendo los niveles séricos de IgG4 específicos, IgE específicos e IgE Total y dengue (Tabla 8). Se obtuvo que la oportunidad que tienen los niños de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica mayores de 0,5 OD es 78% menor (OR – 0,22), comparado con la oportunidad de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica menores de 0,5 OD cuando se ajusta por IgE específica e IgE total.

Tabla 8. Relación de niveles séricos de IgG4 específica, IgE específica e IgE total y la presencia de dengue.

Variables	OR	IC95%	p
IgG4 específica	0,22	0,06 – 0,77	0,018
IgE específica	0,78	0,10 – 5,89	0,814
IgE total	3,42	1,00 – 11,70	0,050

9. DISCUSIÓN

Se ha sugerido que existe una relación entre la concentración de IgE total y el dengue toda vez que niveles séricos de IgE se han encontrado más elevados en el suero de pacientes que han tenido dengue hemorrágico (15). La IgE desencadena una respuesta de hipersensibilidad inmediata (49), uniéndose al mastocito por medio del receptor FcεRI (50). Por lo cual la interacción de la IgE con antígenos de la saliva del mosquito vector el *Aedes aegypti* podría generar una inflamación temprana que influya en la evolución clínica del dengue en el paciente afectado. Cantillo JF. et al. (48) identificó la tropomiosina, proteína de la saliva del mosquito, como aquella que generaba reactividad de la IgE, de esta manera señala que podría servir para el diagnóstico de la alergia causada por vectores.

En el presente estudio se exploran niveles séricos de IgE e IgG4 específica a proteínas del mosquito en relación con la gravedad del dengue. No se encontró una relación entre los niveles séricos de IgE específica a proteínas de la saliva del mosquito (tropomiosina) con los análisis de los OR, pero se encontró evidencia estadísticamente significativa para la IgG4 específica cuando se compara el grupo de niños con DG y los niños control, se encontró que la oportunidad que tienen los niños de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica mayores de 0,5 OD es 78% menor (OR – 0,22), comparado con la oportunidad de tener DG con niveles séricos de IgG4 específica menores de 0,5 OD.

La IgG4 es una subclase de la IgG. La IgG4 es característica de tolerancia al alérgeno incluso como antagonista de la actividad de la IgE, probablemente provocado por las células T reguladoras, productoras de TGF β , IL-10 e IL-35 (51), (8). La IgG4 en comparación con IgG (IgG1, IgG2 e IgG3) proporcionan una base estructural para la menor afinidad de unión a receptores de Fc γ .(52). James LK. et al. (52) evidencia dos posibles mecanismos por el cual IgG4 inhibe la hipersensibilidad mediada por IgE; el primero, al secuestrar el antígeno IgG4 puede funcionar como un anticuerpo bloqueante, evitando la que la IgE se una al receptor y la segunda, IgG4 se ha propuesto para co-estimular el receptor de IgG inhibidor Fc γ RIIb, que puede regular negativamente la señalización de FcεRI y a su vez inhibir la activación de células efectoras. El aumento en la síntesis de IgG4 disminuye la fijación del complemento por la vía clásica y por ende la síntesis de C5a activadora igualmente del mastocito (53). Al generar tolerancia la IgG4, podría verse implicada en la disminución de síntomas y probablemente desempeñaría una función importante de protección, para que no se dé la enfermedad en el huésped.

Se identificó la gravedad del dengue según hallazgos paraclínicos en los niños diagnosticados con dengue, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, se evaluó la relación con biomarcadores presentes en esta enfermedad, encontrándose diferencias

estadísticamente significativas con las plaquetas, VEGF y sST2; aquí como el estudio de Villar et al. (54) Evalúa la presencia de biomarcadores predictores de trombocitopenia, vasodilatación y fuga capilar característicos del DG. Los mastocitos son productores de sustancias como histamina, citocinas tales como IL 6, 8 y 10, VEGF, sST2, IFN γ , TNF α (23), son blanco del virus dengue el cual genera su degranulación, proceso en el cual liberan sustancias mediadoras que aumentan la permeabilidad vascular.

El VEGF es un factor asociado con la angiogénesis y la permeabilidad vascular, por lo cual su determinación en el dengue ha mostrado ser relevante en diversos estudios. El VEGF se fija a tres receptores VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, algunos de estos receptores como el VEGFR1 pueden ser solubles y de ese método antagonizan la función del VEGF. En el DG se ha encontrado aumento en las concentraciones séricas de VEGFR1 y disminución de la VEGFR2 (12)

Un estudio realizado en New Delhi – India por Mohit Singla. et al. (55), en 2016, identificó que sustancias liberadas por la degranulación del mastocito se encuentran presentes en el DG, el análisis univariado y multivariado muestra que las características predominantes en el DG fue el aumento de la producción de IL-6, -8, -10 y VEGF. Tseng et al. (22) en Taiwán tomó 53 pacientes con diagnóstico de dengue, 39 con fiebre de dengue y 14 con fiebre hemorrágica de dengue (según criterios OMS) y 5 pacientes con enfermedad febril no por dengue y observó que al igual que en el presente estudio niveles plasmáticos medios de VEGF en pacientes con DG de 54,6 pg ml⁻¹ siendo diferentes estadísticamente significativos a los casos de fiebre de dengue, este aporte igual contribuye a que el VEGF toma importancia en la angiogénesis y en la permeabilidad vascular. También se identificó en el DG niveles más bajos de VEGF (53,3 UI/ml) mientras que el VEGFR2 fue más alto (10974,7 UI/ml), lo que es consistente con Rattanamahaphoom J. et al. (56), quienes evidenciaron que la activación de células T específicas en el DG se asocia con la modulación de la expresión del VEGFR2 que puede contribuir al aumento de la capacidad de respuesta del VEGF y así estimular o conducir a la activación endotelial y fuga plasmática.

Además Guerrero et al. (57) demostraron el aumento del sST2 en el DG, así mismo se correlacionó negativamente con el recuento plaquetario, siendo compatible con los resultados encontrados en el presente estudio, donde por medio de la correlación de Spearman el sST2 y las plaquetas presentan una correlación inversamente proporcional la cual fue estadísticamente significativa. También Villar. et al. (54) en su estudio cuantifica el sST2, y otras citoquinas en la fase aguda de la enfermedad, encontrando niveles significativamente más elevados en el DG. Una vez más se afirma el papel esencial de la respuesta inflamatoria y regulación de las citoquinas de la enfermedad y por lo tanto estos hallazgos contribuyen a identificar grupos de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los controles (niños sanos) y los casos de dengue (DCSA y DG), esto puede ser explicado porque las madres de niños de 5 años dificultan el acceso, ya que son niños sanos y no permiten el procedimiento de la toma de la muestra de sangre, además Ramírez Enríquez F. et al. (58) establece valores de referencia de concentraciones de IgE independientemente del sexo y la edad. De acuerdo a características clínicas la presencia del dolor abdominal fue estadísticamente significativa en términos de su relación con el DG, como se puede evidenciar en otros estudios sobre manifestaciones y caracterización clínica en paciente con dengue realizados en Catamarca Argentina (19) y Cartagena Colombia (42) identifican el dolor abdominal en cerca del 70% de los pacientes con dengue.

Algunas limitaciones encontradas fue el efecto diseño de la investigación, ya que el tipo de estudio transversal no permite establecer relaciones causales; el tamaño de muestra y el tipo de muestreo por conveniencia puede aumentar el error aleatorio, un aumento en el número de pacientes podría dar mayor claridad en los resultados.

Otro tipo de sesgo que pudo a ver afectado los resultados es el sesgo de selección, al trabajar con una base de datos del grupo de investigación de parasitología y medicina tropical. En cuanto al sesgo de medición, no fue posible conocer la historia de alergias del paciente y su clasificación, aspecto que se debe tener en cuenta para indagar en un próximo estudio. También es probable que los padres puedan no tener claro el tiempo de evolución de los signos y síntomas, pero generalmente estos datos son recolectados durante la fase febril, muy cerca del inicio del cuadro clínico, lo que puede sugerir q la información sea de mejor calidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los registros dados en la base de datos provienen de la información registrada en la historia clínica por los residentes de la especialidad en pediatría y los reportes del laboratorio de I & I de la Universidad Surcolombiana.

Para tener mayor certeza podría tomarse una cohorte de individuos alérgicos al mosquito y hacerles seguimiento para saber si en caso de ser infectados con el virus dengue presentan formas graves de la enfermedad.

10. CONCLUSIONES

En cumplimiento del desarrollo de los objetivos podemos concluir que de acuerdo con las características clínicas el dolor abdominal predominó en mayor proporción en los pacientes que presentaron dengue con signos de alarma. En cuanto a las características paraclínicas se obtuvo que niveles más elevados de plaqueta y el VEGF en los pacientes que presentaron dengue con signos de alarma y el biomarcador sST2 más alto en el grupo de pacientes que presentaron dengue grave.

En cuanto a los niveles de anticuerpos IgE específicos no se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa con los casos de dengue estudiados, sin embargo, niveles de IgG4 específicos fueron estadísticamente significativos al incluir el grupo de controles en el análisis de los datos. La mayoría de los estudios descritos en la presente investigación reportan la necesidad de continuar indagando sobre la intervención de los anticuerpos IgG4 específicos.

En definitivas, se puede concluir, que tras el objetivo general de establecer la relación entre los niveles de anticuerpos IgE e IgG4 específicos anti Aedes con la gravedad del dengue en niños atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre enero de 2011 a junio de 2016, como se mencionó anteriormente no se puede concluir en la relación existente entre los niveles de anticuerpos IgE específicos y la gravedad del dengue. Es preciso aumentar el tamaño de la muestra de los grupos estudiados.

11. RECOMENDACIONES

En razón a que el virus dengue, es una enfermedad relevante para la salud pública, se recomienda contar con la historia de alergia del paciente infectado y su clasificación así mismo comorbilidades, ya que estudios en Brasil reportan alergias en piel, hipertensión arterial y diabetes con factores de riesgo para desarrollar dengue grave, así propone mantener pacientes con dengue vigilados en las unidades de salud para controlar la progresión y proporcionar una intervención temprana, lo cual permite reducir la mortalidad por esta enfermedad.

Se sugiere continuar indagando sobre la intervención de anticuerpos IgE e IgG4 específicos, puesto que como se pudo destacar en este estudio, existe poca evidencia sobre la acción de estos anticuerpos en la infección por dengue, también desarrollar una investigación con un tipo de estudio epidemiológico más fuerte, como los analíticos, donde se pueda hacer seguimiento a los pacientes y se puedan establecer relaciones causales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. *Journal of Infection*. 2014;69, Supplement 1:S77-S86.
2. Bachal R, Alagarasu K, Singh A, Salunke A, Shah P, Cecilia D. Higher levels of dengue-virus-specific IgG and IgA during pre-defervescence associated with primary dengue hemorrhagic fever. (1432-8798 (Electronic)).
3. Londono-Renteria B, Cardenas JC, Troupin A, Colpitts TM. Natural Mosquito-Pathogen Hybrid IgG4 Antibodies in Vector-Borne Diseases: A Hypothesis. (1664-3224 (Linking)).
4. Cantillo JF, Fernandez-Caldas E Fau - Puerta L, Puerta L. Immunological aspects of the immune response induced by mosquito allergens. (1423-0097 (Electronic)).
5. Salud INd. Boletín Epidemiológico semana-52 2016. 2016.
6. Bissinger I, Bareno J. [Clinical profile of sensitization to fungi in Medellin, Colombia]. (0002-5151 (Print)).
7. Troupin A, Shirley D, Londono-Renteria BA-Ohoo, Watson AMA-Ohoo, McHale C, Hall A, et al. A Role for Human Skin Mast Cells in Dengue Virus Infection and Systemic Spread. (1550-6606 (Electronic)).
8. Remoue F, Alix E, Cornelie S, Sokhna C, Cisse B, Doucoure S, et al. IgE and IgG4 antibody responses to *Aedes saliva* in African children. *Acta Tropica*. 2007;104(2–3):108-15.
9. Orlandi-Pradines E, Almeras L, Denis de Senneville L, Barbe S, Remoué F, Villard C, et al. Antibody response against *saliva* antigens of *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti* in travellers in tropical Africa. *Microbes and Infection*. 2007;9(12–13):1454-62.
10. Figueiredo MA, Rodrigues Lc Fau - Barreto ML, Barreto MI Fau - Lima JWO, Lima Jw Fau - Costa MCN, Costa Mc Fau - Morato V, Morato V Fau - Blanton R, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. (1935-2735 (Electronic)).
11. Teixeira MG, Paixao ES, Costa Mda C, Cunha RV, Pamplona L, Dias JP, et al. Arterial hypertension and skin allergy are risk factors for progression from dengue to dengue hemorrhagic fever: a case control study. (1935-2735 (Electronic)).
12. Mangione JNA, Huy NT, Lan NTP, Mbanefo EC, Ha TTN, Bao LQ, et al. The Association of Cytokines with Severe Dengue in Children. *Tropical Medicine and Health*. 2014;42(4):137-44.
13. Furuta T, Murao La Fau - Lan NTP, Lan Nt Fau - Huy NT, Huy Nt Fau - Huong VTQ, Huong Vt Fau - Thuy TT, Thuy Tt Fau - Tham VD, et al. Association of mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. (1935-2735 (Electronic)).
14. Vazquez S, Lozano C Fau - Perez AB, Perez Ab Fau - Castellanos Y, Castellanos Y Fau - Ruiz D, Ruiz D Fau - Calzada N, Calzada N Fau - Guzman

- MG, et al. Dengue specific immunoglobulins M, A, and E in primary and secondary dengue 4 infected Salvadorian children. (1096-9071 (Electronic)).
15. Miguez-Burbano MJ, Jaramillo Ca Fau - Palmer CJ, Palmer Cj Fau - Shor-Posner G, Shor-Posner G Fau - Velasquez LS, Velasquez Ls Fau - Lai H, Lai H Fau - Baum MK, et al. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on San Andres Island, Colombia. (1071-412X (Print)).
 16. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Dengue y Dengue grave. Nota Descriptiva número 117. 2015.
 17. Salud MdIPSINdSOPdl. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. 2010.
 18. Sathuapan P KA, Srisai J, et al. . Ann Trop Ped 2007;27:179 – 84.
 19. AGÜERO Sea. Manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas a infección por virus del dengue en pacientes con enfermedades reumáticas durante un brote epidémico en la provincia de Catamarca, República Argentina. Rev. Arg. Reumatol. 2011; 22 (3): 14-28.
 20. MARTÍNEZ BARNETCHE J. Respuesta Inmune contra el Virus del Dengue. Instituto Nacional de Salud Pública. Veracruz México. 2011.
 21. Brito Galeana Fea. Eosinófilos: Revisión de la literatura. Alergia, Asma e inmunología Pediátrica. 2003. 12 (2): 56-62.
 22. Tseng CS, Lo Hw Fau - Teng H-C, Teng Hc Fau - Lo W-C, Lo Wc Fau - Ker C-G, Ker CG. Elevated levels of plasma VEGF in patients with dengue hemorrhagic fever. (0928-8244 (Print)).
 23. Avirutnan P, Matangkasombut P. Unmasking the role of mast cells in dengue. (2050-084X (Electronic)).
 24. Talarico LB, Bugna J Fau - Wimmenauer V, Wimmenauer V Fau - Espinoza MA, Espinoza Ma Fau - Quipildor MO, Quipildor Mo Fau - Hijano DR, Hijano Dr Fau - Beccaria M, et al. T helper type 2 bias and type 17 suppression in primary dengue virus infection in infants and young children. (1878-3503 (Electronic)).
 25. Castro Mussot María Eugenia M-WC, Loroño-Pino María Alba y Salazar Ma Isabel. Respuesta inmune e inmunopatogénesis en las infecciones con el virus del dengue. Gaceta Médica de México. 2013; 149:531 – 40.
 26. Pérez Betancourt Y. Papel del sistema inmune en la patogenia de la infección por el virus del dengue. Alergia, Asma e inmunología - Pediátricas. 2010; 19(1): 23-29.
 27. Carmen APJd. Análisis de la Respuesta Inmunitaria Inflamatoria en la Infección por el virus del Dengue y su significancia clínica. Tesis Doctoral. Alcalá de Henares 2011.
 28. Ministerio de Salud. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de atención integral de asma.
 29. Marshall JS, Jawdat DM. Mast cells in innate immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;114(1):21-7.
 30. Morales Cuellar, J S. Trabajo de grado. Alergia al mosquito aedes aegypti en niños con dengue. 2016.

31. Guzmán MG, García G, Kourí G. El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2006;19:204-15.
32. Durán Durán, V. L. Factores de riesgo del dengue en el área de cobertura del Centro de Salud El Cambio del cantón Machala provincia de El Oro desde enero hasta abril del 2012. 2014. Tesis de Licenciatura. Machala: Universidad Técnica de Machala. Pág.3.
33. Parks W., Lloyd L. Guía paso a paso. Planificación de la movilización y comunicación social para la prevención y el control del dengue. 2004.
34. Periago MR, Guzmán MG. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2007;21:187-91.
35. TDR/WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO. 2009;Third edition:26-7.
36. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*.385(9966):453-65.
37. Cecere, M. C., et al. *Microcavia australis* (Caviidae, Rodentia), un nuevo reservorio de *Trypanosoma cruzi*. *Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes*, 2014, vol. 9, no 3, pág.5.
38. Fernandez Gutiérrez D.; Morillas Sánchez L.; Ancillo Moreno A.. Alergia a otros insectos y artrópodos. Capítulo 4. Reacciones alérgicas producidas por insectos y parásitos. 2016.
39. Cabezas S C. Dengue en el Perú: Aportes para su diagnóstico y control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2005;22:212-28.
40. Collantes Ponce, A. Caracterización epidemiológica del dengue en el área de salud N. 9 distrito N. 6 de Guayaquil. Propuesta de medidas de prevención 2011. 2014. Tesis de Maestría. Universidad de Guayaquil. Facultad Piloto de Odontología. Escuela de Postgrado" Dr. José Apolo Pineda". Pág.6.
41. Solano Aldaz, C. K. Conocimientos prácticos y aptitudes en relación a medidas para el dengue en la población del barrio Rayito de Luz del cantón Machala en el primer semestre de laño 2013. 2014. Pág.10.
42. Gómez Marrugo D, Causil Garcés C, Pinzón Redondo H, Suárez Causado A, Moneriz Pretell C. Caracterización clínica del dengue en un hospital infantil de Cartagena (Colombia). *Revista Salud Uninorte*. 2014;30:281-92.
43. Faingezicht I, Avila ML. Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con dengue. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera*. 1999;34:33-41.
44. Gordón López J. M. Correlación de los niveles de IgE en suero y la presencia de eosinófilos tanto en secreción nasal como en sangre periférica en pacientes que asisten al laboratorio de especialidades médicas de la ciudad de Ambato. 2015. Tesis de Licenciatura. Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera Laboratorio Clínico. Pág.10.
45. Syenina A, Jagaraj CJ, Aman SA, Sridharan A, St John AL. Dengue vascular leakage is augmented by mast cell degranulation mediated by immunoglobulin Fcγ receptors. *LID - 10.7554/eLife.05291 [doi]. (2050-084X (Electronic))*.

46. Halstead SB, Heinz FX, Barrett AD, Roehrig JT. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine*. 2005;23(7):849-56.
47. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanarooj S, Libraty DH, Green S, et al. Virus-Induced Decline in Soluble Vascular Endothelial Growth Receptor 2 Is Associated with Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever. *Journal of Virology*. 2007;81(4):1592-600.
48. Cantillo JF, Puerta L Fau - Lafosse-Marin S, Lafosse-Marin S Fau - Subiza JL, Subiza JI Fau - Caraballo L, Caraballo L Fau - Fernandez-Caldas E, Fernandez-Caldas E. Identification and Characterization of IgE-Binding Tropomyosins in *Aedes aegypti*. (1423-0097 (Electronic)).
49. Haas H, Tran A. Allergie aux piqûres de moustiques. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(8):913-7.
50. Viniaker H, Lavaud F. Allergie aux piqûres de moustiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2005;45(8):620-5.
51. van de Veen W. The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy. (1473-6322 (Electronic)).
52. James LK, Till SJ. Potential Mechanisms for IgG4 Inhibition of Immediate Hypersensitivity Reactions. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2016;16:23.
53. van de Veen W, Akdis M. Role of IgG4 in IgE-mediated allergic responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5):1434-5.
54. Villar LÁ, Gélvez RM, Rodríguez JA, Salgado D, Parra B, Osorio L, et al. Biomarcadores pronósticos de gravedad del dengue. 2013. 2013;33:9.
55. Mohit Singla, Meenakshi Kar, Tavpritesh Sethi, Sushil K. Kabra, Rakesh Lodha, Anmol Chandele, et al. Immune Response to Dengue Virus Infection in Pediatric Patients in New Delhi, India—Association of Viremia, Inflammatory Mediators and Monocytes with Disease Severity. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(4): e0004642 doi:10.1371/journal.pntd.0004497.
56. Rattanamahaphoom J, Leungwutiwong P, Limkittikul K, Kosoltanapiwat N, Srikiatkachorn A. Activation of Dengue Virus-Specific T Cells Modulates Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Expression. LID - 10.12932/AP0810 [doi]. (0125-877X (Print)).
57. Guerrero CD, Arrieta Af Fau - Ramirez ND, Ramirez Nd Fau - Rodriguez L-S, Rodriguez Ls Fau - Vega R, Vega R Fau - Bosch I, Bosch I Fau - Rodriguez JA, et al. High plasma levels of soluble ST2 but not its ligand IL-33 is associated with severe forms of pediatric dengue. (1096-0023 (Electronic)).
58. Ramirez-Enriquez F, Prado-Rendon J Fau - Lachica-Valle J, Lachica-Valle J Fau - Valle-Leal J, Valle-Leal J. [Total immunoglobulin E as marker of allergy at Northeast of Mexico]. (0002-5151 (Print)).

ANEXOS

Anexo A. Protocolo técnico para la toma, transporte, separación y almacenamiento de muestras. Laboratorio I & I.

PROTOCOLO TÉCNICO PARA LA TOMA, TRANSPORTE, SEPARACIÓN Y
ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS
LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA E INFECTOLOGÍA (I & I)

OBJETIVO

Describir el procedimiento de inclusión en los proyectos, recolección separación y almacenamiento de muestras ingresadas a la seroteca del laboratorio de infección e inmunidad de la universidad Surcolombiana.

¿QUE PACIENTES SON INCLUIDOS EN EL PROYECTO DE SEROTECA?

En la seroteca se almacenan muestras de todos los pacientes que son incluidos en proyectos de investigación y según criterio medico cumplen con los requisitos de cada proyecto.

Procedimiento:

Una vez el medico según su criterio decide que el paciente cumple los requisitos para ser ingresado al proyecto:

- Debe hablar con los papas del paciente si es menor y/o con el paciente y su acudiente, para explicarles en que consiste el proyecto, que tipo de muestras se van a tomar y cuantas veces.
- Si el paciente y/o los papas aceptan que su hijo sea incluido en el proyecto se abre un paquete que contiene: consentimiento informado, resumen de historia clínica y dos tubos tapa lila
- Se debe pedir al paciente y/o a los papas que firmen el consentimiento informado, que es el documento en que esta por escrito lo que el medico les ha dicho previamente y que mediante su firma quedan informados y se está autorizando la toma y almacenamiento de muestras.
- Una vez el paciente es incluido en el proyecto, se debe diligenciar los documentos de historia clínica incluidos en el paquete y pasar los tubos a enfermería para que, al momento de tomar las muestras para los exámenes solicitados por el médico, se tome también la primera muestra para el proyecto; el tubo debe ser marcado con nombre completo del paciente, documento de identificación y fecha de toma de muestra.
- La muestra tomada debe ser llevada al servicio de infecto – pediatría y almacenada en la nevera de la oficina, donde es recogida por el personal encargado.
- La segunda muestra se debe tomar dos días después y el procedimiento para esta toma es igual que con la toma del primer tubo.

- El paciente debe citarse a control y ese día a parte de la consulta se toma una muestra de sangre.

TOMA DE MUESTRA

El personal auxiliar de enfermería del servicio de urgencias y/o de infectología pediátrica es el encargado de tomar la muestra en los tubos tapa lila proporcionados para el proyecto y que se encuentran en el paquete asignado al paciente. Estos tubos deben marcarse con el nombre del paciente, número de documento de identidad y fecha de toma de muestra.

Una vez tomada la muestra se debe almacenarse a 4°C en la nevera de la oficina de infectología pediátrica.

TRANSPORTE DE MUESTRA:

De lunes a viernes en la mañana y en la tarde la persona encargada de recolectar las muestras pasa por Urgencias pediatría e infectología pediátrica del hospital y en una nevera de icopor colecta las muestras que encuentre y las traslada al laboratorio de infección e inmunidad para su separación.

Una vez llegan las muestras al laboratorio son registradas en el cuaderno, se les asignan un código consecutivo, con el cual también se marca el tubo.

SEPARACIÓN DE MUESTRAS

Las muestras se centrifugan a 2500 rpm por 10 minutos

Por cada muestra se marca dos eppendorf estériles de 1.5 ml así:

En la tapa se marca el código de la muestra y la tercera que indica si es primera muestra a, segunda muestra b, tercera muestra c, y convalecencia d14.

El cuerpo del tubo se marca con el nombre del paciente y la fecha de toma de muestra.

Los tubos centrifugados se llevan a la cámara de flujo laminar donde se destapan y el plasma obtenido es dividido en volúmenes iguales usando puntas azules estériles, en los dos eppendorf marcados previamente,

El tubo con las células se tapa y se deja en la mesa auxiliar de la cámara para la obtención de mononucleares.

ALMACENAMIENTO

Las muestras recién separadas y alicuotadas se almacenan en el Ultracongelador a -70°C en la caja del proyecto correspondiente.

Anexo C. Modelo administrativo.

MODELO ADMINISTRATIVOS

Cronograma

Actividades	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Anteproyecto	X						
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de resultados				X	X		
Evento regional con resultados parciales					X		
Elaboración de informe final y sometimiento de artículo para publicación						X	X
Presentación final de trabajo de grado							X

PRESUPUESTO

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

RUBROS	TOTAL
Personal	15.000.000
Equipos	
Software	3.828.000
Materiales	1.000.000
Salidas De Campo	
Material Bibliográfico	3.000.000
Publicaciones Y Patentes	
Servicios Técnicos	
Viaje Evento Nacional	400.000
Construcciones	
Mantenimiento	
Administración	
TOTAL	23.228.000

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

Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar	Formación Académica	Función en el proyecto	DEDICACIÓN (Horas/semana)	TOTAL
Jairo Antonio Rodríguez Rodríguez	Médico MSc PhD	Asesor científico	2 H/S	
Dolly Castro Betancourt	Enfermera jefe MSc	Asesor metodológico	2 H/S	
Claudia Lorena García Rojas	Fisioterapeuta	Investigador	8 H/S	
TOTAL				

Descripción de software que desea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSO
STATA versión 14.0	Para la realización del análisis estadístico	3.828.000
Total		3.828.000

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

Lugar /No. de Viajes	Justificación	Pasajes (\$)	Estadía (\$)	Total días	Recursos
Universidad Nacional de Colombia	Participación en evento nacional	200.000	100.000	2 días	400.000
TOTAL					400.000

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
TOTAL		\$3.000.000,00

Anexo D. Correlación de Spearman

Correlación de Spearman de los niños con dengue en fase aguda.

Variables	<i>Correlación de Spearman</i>	p
VEFG Vs Plaquetas	0,4082	0,022
sST2 Vs Plaquetas	-0,3926	0,035
VEFG Vs sST2	-0,2843	0,1350
IgE-específica Vs Edad	0,2815	0,1318
IgE-específica Vs VEFG	0,1460	0,4331
IgE-específica Vs sSt2	0,0096	0,9614
IgE-específica Vs plaquetas	0,0771	0,6855
IgG4-específica Vs Edad	-0,2151	0,2451
IgG4-específica Vs VEFG	-0,1425	0,4446
IgG4-específica Vs sSt2	0,0370	0,8490
IgG4-específica Vs plaquetas	-0,2517	0,1719