



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INTERLEUCINAS COMO MARCADOR PREDICTOR DE
GRAVEDAD DE DENGUE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA EMILIA CARRIÓN CISNEROS
DANIELA ISABEL OVIEDO OJEDA**

DIRECTOR: CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INTERLEUCINAS COMO MARCADOR
PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARÍA EMILIA CARRIÓN CISNEROS

DANIELA ISABEL OVIEDO OJEDA

DIRECTOR: CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

María Emilia Carrión Cisneros portadora de la cédula de ciudadanía N° **0704475706** y **Daniela Isabel Oviedo Ojeda** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0706455037**. Declaramos ser las autoras de la obra: **“Interleucinas como marcador predictor de gravedad de Dengue”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F: 
.....
María Emilia Carrión Cisneros
C.I. **0704475706**


F:
Daniela Isabel Oviedo Ojeda
C.I. **0706455037**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **INTERLEUCINAS COMO MARCADOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE**" realizado por **CARRIÓN CISNEROS MARÍA EMILIA** con documento de identidad No. **0704475706**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F: 
.....
Dr. Carlos Enrique Flores Montesinos
DIRECTOR / TUTOR

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **INTERLEUCINAS COMO MARCADOR PREDICTOR DE GRAVEDAD DE DENGUE**" realizado por **OVIEDO OJEDA DANIELA ISABEL** con documento de identidad No. **0706455037**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F:


Dr. Carlos Enrique Flores Montesinos
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A la memoria de mi amado abuelo, Berfol quien me sigue inspirando, aunque ya no esté físicamente. Su presencia perdurará en cada logro.

A mis amados padres, Alberto y Josephine por su infinito amor, apoyo y sacrificio, ustedes son los pilares de mi vida. Su dedicación y esfuerzo ha sido mi mayor inspiración, y este logro es tan suyo como mío.

María Emilia Carrión Cisneros

A Dios por haberme permitido llegar hasta este momento de mi vida y darme la fuerza necesaria para culminar esta meta.

A mis Padres y Hermana quienes han sido mi motor, mi guía que me han dado el cariño y apoyo incondicional ayudándome a salir adelante hasta este momento de mi formación como profesional.

A la memoria de mi Mami Adela, gracias por cuidarme y estar conmigo en cada paso que doy guiándome siempre.

A mis amigas que gracias a la linda amistad y equipo que hemos formado logramos llegar con mucha perseverancia hasta el final de esta meta juntas.

Daniela Isabel Oviedo Ojeda

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a mi papá, Alberto por todo su apoyo y sacrificio para que yo pudiera completar mis estudios; a mi mamá, Josephine por su infinito amor y compañía que fueron mi fuerza durante todo este camino; a mis hermanos, Gabriela y José por siempre motivarme y nunca dejar que me rinda; a mis abuelos, Berfol y Nelly por siempre mostrarme su apoyo incondicional.

De igual forma agradezco a mis destacados docentes y mentores; Dr. Carlos Flores, Dr. Julio Ojeda y Dr. Aleifel Esqueda por su paciencia y guía durante todo este proceso.

María Emilia Carrión Cisneros

Agradezco a Dios por protegerme y ayudarme a superar cada obstáculo de la vida, pero sobre todo por guiarme siempre mi camino. A mis padres, Darwin y Olivia que han sido mi motor en esta vida y me han enseñado a no rendirme nunca a pesar de las adversidades de la vida y siempre creen en mí. A mi querida hermana Dra. Ericka por ser mi apoyo incondicional y mi inspiración.

A mi Madrina Tarcila por brindarme siempre su apoyo y demostrarme la fe y el orgullo que siente por mí.

A mis prestigiosos doctores; Dr. Carlos Flores, Dr. Julio Ojeda y Dr. Aleifel Esqueda por darme de su tiempo y guiarme en este proceso.

Daniela Isabel Oviedo Ojeda

RESUMEN

Introducción: El dengue continúa siendo un problema significativo para la salud pública global. La identificación de criterios para determinar su gravedad es crucial. Recientemente, se han estudiado varios biomarcadores, buscando aquellos con un alto poder predictivo para la gravedad del dengue, lo que podría ser clave para reducir su morbimortalidad.

Objetivo general: Determinar la relación entre las interleucinas y la gravedad del dengue.

Metodología: Se utilizó la metodología PRISMA para el desarrollo de esta revisión sistemática. Se realizó una amplia búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science, Scopus. Se utilizó términos que se obtuvieron de los Medical Subject Heading (MeSH) y de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), los términos fueron los siguientes: “Interleukins”, “Predictors”, “Prognosis”, “Dengue”, “Severe Dengue”, “Prognostic value”. Se utilizaron artículos en idioma inglés y español de los últimos 10 años. Finalmente se utilizó para el análisis de sesgo la herramienta NHLBI.

Resultados: Se encontró que las interleucinas se encontraban elevadas en pacientes con Dengue grave, específicamente se elevó la IL-2 ($p < 0,01$), la IL-18 ($p < 0,001$), la IL-1 β ($p < 0,0001$), la IL-10 ($p = 0,034$), la IL-6 ($p < 0,005$). Mientras que la IL-8 se elevó fase aguda como en defervescencia ($p = 0,00$ y $p = 0,01$, respectivamente). Estos hallazgos sugieren que los niveles de interleucinas no tienen una gran sensibilidad puesto que estas pueden elevar tanto en la gravedad de la enfermedad como en la fase aguda.

Conclusión: Hay varias interleucinas que se pueden elevar en las distintas etapas de la enfermedad no necesariamente en la gravedad, indicándonos que estos marcadores podrían ayudar a predecir la gravedad, pero no para determinar una etapa.

Palabras clave: Dengue, Gravedad, Interleucinas, Predictores, Pronóstico

ABSTRACT

Introduction: Dengue continues to be a significant problem for global public health. The identification of criteria to determine its severity is crucial. Recently, several biomarkers have been studied, looking for those with a high predictive power for the severity of dengue, which could be key to reducing its morbidity and mortality.

Objective: To determine the relationship between interleukins and the severity of dengue.

Methodology: The PRISMA methodology was used to develop this systematic review. An extensive search was conducted in Pubmed, Web of Science, and Scopus databases. A group of terms taken from the Medical Subject Heading (MeSH) and the Descriptors in Health Sciences (DeCS) were used: “Interleukins,” “Predictors,” “Prognosis,” “Dengue,” “Severe Dengue,” and “Prognostic value.” Articles in English and Spanish from the last 10 years were used. Finally, the NHLBI tool was used for the bias analysis.

Results: It was found that interleukins were elevated in patients with severe Dengue, specifically IL-2 ($p < 0.01$), IL-18 ($p < 0.001$), IL-1 β ($p < 0.0001$), IL-10 ($p = 0.034$), IL-6 ($p < 0.005$) while IL-8 was elevated in the acute phase and in defervescence ($p = 0.00$ and $p = 0.01$, respectively). These findings suggest that interleukin levels do not have great sensitivity since they can be elevated both in the severity of the disease and in the acute phase.

Conclusion: There are several interleukins that can be elevated in different stages of the disease, not necessarily in severity, indicating that these markers could help predict severity, but not to determine a stage.

Keywords: Dengue, Severity, Interleukins, Predictors, Prognosis

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
METODOLOGÍA.....	13
Criterios de inclusión y exclusión.....	13
Fuente de información.....	13
Estrategia de búsqueda.....	14
Extracción de datos.....	14
Análisis de sesgos.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
GLOSARIO.....	31

INTRODUCCIÓN

El Dengue es una patología infecciosa que en la actualidad sigue siendo un tema de estudio a nivel global (1,2). Según un estudio publicado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2019, se registró que en el 2018 en América hubo 560.586 casos de Dengue, de los cuales 3.535 fueron Dengue grave mientras que 336 fallecieron. De igual forma, en las primeras semanas del 2019 se registró 100.000 casos, de los cuales 632 fueron Dengue grave y 28 fallecidos (3). En Ecuador, en el 2022 se evidenciaron 16.017 casos de Dengue, de los cuales 109 fueron Dengue grave, 1.775 fueron Dengue con signos de alarma, 14.133 fueron Dengue sin signos de alarma (4).

Según la OPS, el Dengue se categoriza en: dengue sin signos de alarma, el cual presenta un cuadro de fiebre de 2 a 7 días de evolución junto con otras manifestaciones como vómitos, cefaleas, artralgia, leucopenia, entre otros; Dengue con signos de alarma, el cual presenta caída de la fiebre acompañada de dolor abdominal, sangrado de mucosas, letargo, hepatomegalia, entre otras manifestaciones; y por último, Dengue grave, que se caracteriza por presentar dificultad respiratoria, sangrado grave y compromiso orgánico (5).

A pesar de que está establecida dicha clasificación junto con sus signos y síntomas, esta enfermedad se puede presentar de manera asintomática entre el 75 a 85% de los casos (1,2,6,7). En casos más graves tenemos una fuga vascular o alteración en la coagulación que puede llegar a desarrollar complicaciones como hemorragias, extravasación del plasma y hasta una insuficiencia orgánica, provocando la muerte del paciente (1,7).

Existe un periodo de incubación que establece que del día 3 al día 7 se da el comienzo de los síntomas (7). La aparición de la enfermedad se da por un sin número de situaciones como el transporte de personas infectadas de áreas rurales a áreas urbanas, acumulación de agua favoreciendo el criadero de mosquitos, la estación lluviosa, la falta de control de la población de mosquitos, entre otros (1,2).

Para poder determinar si un paciente realmente tiene dengue, es sumamente importante basarnos en las manifestaciones clínicas que presenta, además de una buena historia clínica que nos brinde la información necesaria para saber si el paciente está expuesto a algún factor de riesgo (2). Cabe recalcar que no solo debemos guiarnos de la clínica que se presenta, si no también es muy necesario el uso de exámenes de laboratorio como el hemograma o los inmunológicos (2).

Durante la patogenia de esta enfermedad, se pueden presentar ciertos marcadores de inflamación cuyos niveles nos ayudarán a determinar el pronóstico (8). Algunos de estos marcadores inflamatorios que se pueden presentar durante la infección son la proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa y las que son motivo de esta investigación, las interleucinas (2,9,10). Por ello, hemos decidido realizar esta investigación para poder relacionar los niveles de las interleucinas con el Dengue grave y así poder determinar si funcionan como marcadores predictores de gravedad.

MÉTODOLÓGÍA

Esta investigación es una revisión sistemática, que se realizó tomando en consideración los lineamientos y recomendaciones del modelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (11). Se elaboró la pregunta PICO, la cual se describe en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Estrategia PICO

P	Problema-población	Pacientes diagnosticados con dengue
I	Intervención	Medición de interleucinas
C	Comparación	Comparación entre pacientes con diferentes grados de gravedad del dengue
O	Resultados	La gravedad del dengue determinada por la presencia de interleucinas
Fuente: Elaboración propia		

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión
 - Artículos publicados en los últimos 10 años y de alto impacto (2013-2023).
 - Artículos en inglés y español.
 - Estudios originales, principalmente de cohorte y ensayos clínicos aleatorizados.
 - Estudios que tomen en consideración a la población adulta.
 - Estudios realizados en humanos.
 - Artículos que analicen los niveles de interleucinas que nos permitan predecir la gravedad del Dengue.
- Criterios de exclusión
 - Estudios realizados en población pediátrica, embarazadas y animales.
 - Revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Fuentes de información

La información utilizada se obtuvo a partir de la revisión de investigaciones publicadas en bases de datos como: Pubmed, Scopus, Web of Science, las cuales permitieron obtener artículos de calidad en inglés y español, que cumplan con los criterios de inclusión.

Estrategias de búsqueda

Se utilizó una terminología adecuada con palabras obtenidas de los Medical Subject Heading (MeSH) y de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Las palabras claves usadas para la búsqueda fueron en inglés: “Interleukins”, “Dengue”, “Severity of Illness Index”, “Prognosis”, “Predictive Value of Test”. Los operadores booleanos empleados fueron “AND” y “OR”. Para la estrategia de búsqueda se utilizó la siguiente ecuación Interleukins OR interleukin* OR "Interleukin" OR "Interleukins"[Mesh] AND Prognosis OR "Disease Progression" OR Predictors OR "Prognostic value" AND "Dengue fever" OR “Severe Dengue”, el proceso de la elaboración de la ecuación de búsqueda se detalla en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Estrategias de búsqueda empleadas

Base de datos	Estrategias de búsqueda
Scopus	TITLE-ABS-KEY ((Interleukins OR IL OR Interleukin OR “Interleukins”) AND (Prognosis OR Disease Progression OR Predictors OR Prognostic value) AND (“dengue fever” OR Severe dengue))
Web of Science	TS=((“Interleukins” OR {iL-} OR {Interleukin} OR {Interleukins}) AND (“Disease Progression” OR {Predictors OR {Prognostic value} OR { prognosis } AND (“Dengue severe” OR {Dengue fever} OR {Severe dengue}})))) AND TI=(“dengue fever”))
Pubmed	((Interleukins OR interleukin* OR "Interleukin" OR ("Interleukins"[Mesh])) AND (Prognosis OR "Disease Progression" OR Predictors OR "Prognostic value") AND ("Dengue fever" OR Severe Dengue))

Extracción de datos

Los resultados obtenidos de la búsqueda inicial fueron ingresados en la herramienta Rayyan (12), ambas autoras se encargaron de revisar de forma separada todos los resúmenes encontrados donde se eliminaron los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión. Durante el proceso de extracción de datos, se recogieron el autor, el año de publicación, además del diseño, el objetivo, la muestra, los resultados y las conclusiones del estudio. Fue así como tras el proceso de extracción de datos, se escogieron los artículos pertinentes para nuestro estudio, descartando los artículos duplicados y aquellos que no se relacionaban con el tema

propuesto. La aplicación de criterios de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión puede verse detallada en el diagrama de flujo PRISMA en la **Figura 1**.

Análisis de Sesgos

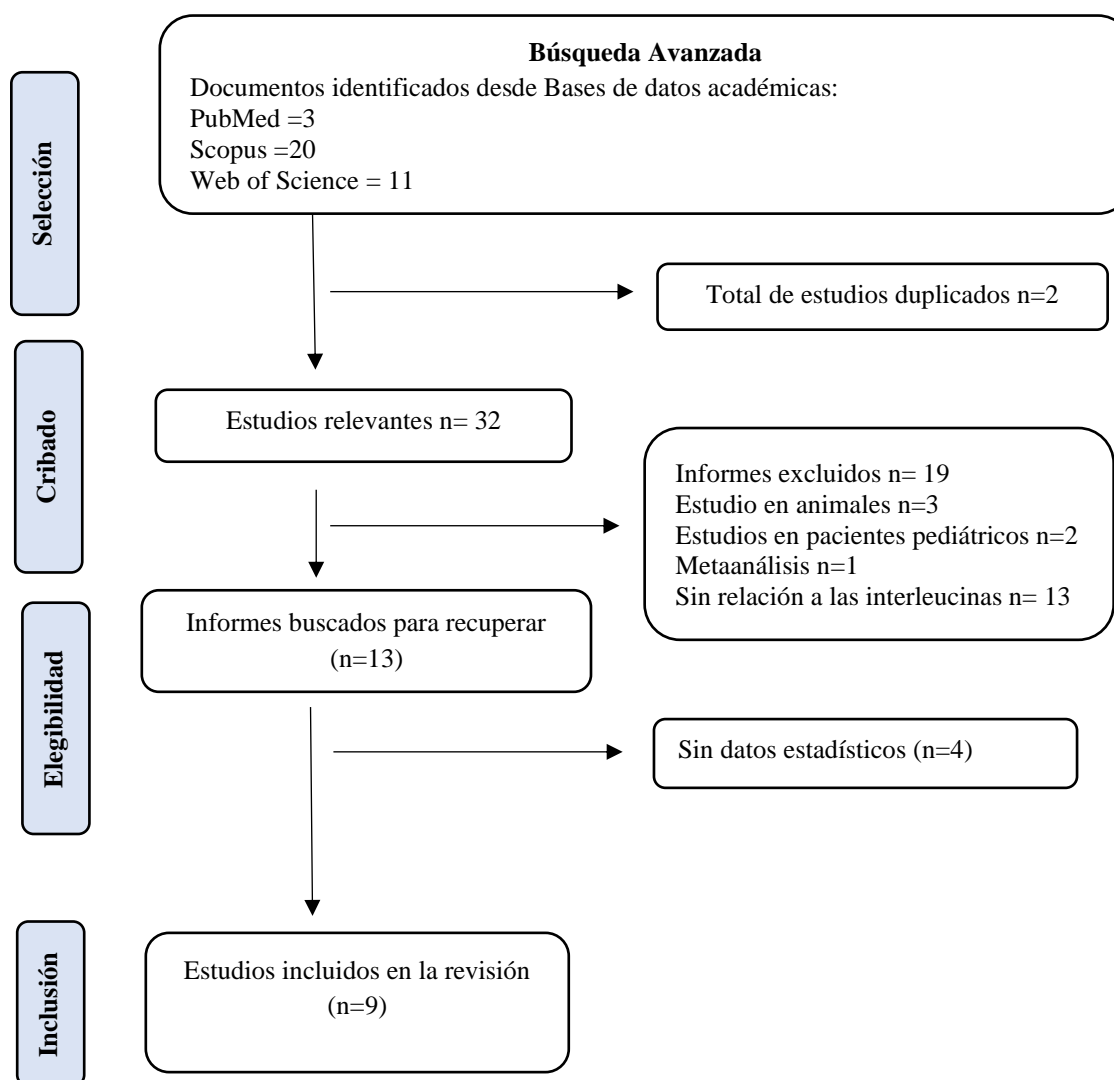
Ambas investigadoras evaluaron cada uno de los estudios de forma independiente a través de la herramienta para revisiones sistemáticas de evaluación de sesgos “Study Quality Assessment Tools” por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHIBL) (13). Para ello se tomó en cuenta cada uno de los dominios según los estatutos de esta herramienta, la cual clasifica los estudios en riesgo leve, moderado y alto; las discrepancias se resolvieron entre ambas investigadoras, concluyendo en que los artículos utilizados obtuvieron un rango entre Bajo y Moderado, indicando que los estudios incluidos cuentan con una rigurosidad metodológica. El análisis de sesgos se detalla en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Resultados de la evaluación de sesgos según la herramienta Study Quality Assessment Tools por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHIBL).

AUTOR	AÑO	DISEÑO	NIVEL DE SESGO
Tuyen. T et al. (14)	2020	Estudio analítico transversal observacional	Bajo
Imad. H et al. (15)	2020	Estudio prospectivo	Bajo
Nanda. J, et al. (16)	2021	Estudio de cohorte transversal	Moderado
Patro. A, et al. (17)	2019	Estudio transversal	Moderado
Puc. I, et al. (18)	2021	Estudio retrospectivo	Bajo
Sharma. M et al (19)	2021	Estudio prospectivo	Moderado
Patra. G et al. (20)	2021	Estudio control	Moderado

Patra. G et al. (21).	2021	Estudio de cohorte	Moderado
Masood. K et al (22)	2018	Estudio caso control retrospectivo	Moderado

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de los estudios relevantes



RESULTADOS

Se utilizaron estudios publicados entre 2013 y 2023 que evaluaron las interleucinas como un marcador pronóstico para la gravedad del Dengue.

Se obtuvieron 34 artículos de las siguientes bases de datos; 3 en Pubmed, 20 en Scopus y 11 en Web of Science, de los cuales hubo 2 artículos duplicados por lo que fueron excluidos, quedando 32 artículos. Se procedió a la lectura el título y *abstract* en donde eliminaron 19 artículos debido a que se encontraron estudios en animales 3, en pacientes pediátricos 2, se encontró un metaanálisis, y 13 artículos que no tenían relación con las interleucinas. Dejándonos un total de 13 artículos, los cuales fueron leídos de manera completa en donde descartamos 4 artículos ya que carecía de datos estadísticos.

Dándonos como resultado 9 estudios de alta calidad de los cuales obtuvimos como resultados que los niveles elevados de las interleucinas se hacían más presentes en aquellos pacientes con dengue grave, ya que estas citoquinas provocan manifestaciones que intervienen en la patogenia y a su vez en la gravedad de la enfermedad, dichos resultados se pueden ver detallados en la **Tabla 4.**

Tabla 4. Artículos seleccionados para ver la relación entre el Dengue grave con la presencia de interleucinas

No	Autores (año)	Diseño	Objetivo	Muestra	Resultados	Conclusión
1	Tran Thi Tuyen, et al. 2020 (14).	Estudio analítico transversal observacional.	Investigar los niveles de citoquinas proinflamatorias, incluidos el TNF- α , IL-1b, IL-12 en pacientes vietnamitas con Dengue y sus correlaciones con el resultado clínico.	156 pacientes vietnamitas infectados con DENV, que se clasificaron según la clínica. Los grupos fueron DWoWS n=87, DWWS n=62, y SD n=7.	La IL-1b presentó una mayor sensibilidad a favor del SD ($p < 0,0001$), mientras que la IL-12 no presentó gran significancia estadística ($p = 0,007$).	En casos de Dengue grave se evidencio una significancia estadística a favor de la IL-1b mientras que la IL-12 no presentó gran relevancia.
2	Hishman Ahmed Imad, et al. 2020 (15).	Estudio prospectivo.	Explorar la expresión de citocinas pro y antiinflamatorias y cómo se	96 adultos hospitalizados que se dividieron en grupos como DF n=59 y DHF n=37.	El valor mediano de IL-8 en fase aguda fue de 27,65 pg/ml para DHF y de 17,98	Tanto en fase aguda como en defervescencia los pacientes con fiebre hemorrágica del Dengue presentaron una elevación de IL-8 que fue más

			relacionan con las manifestaciones clínicas del Dengue.		pg/ml para DF (P=0,00). En la defervescencia, el valor mediano de IL-8 fue de 21,76 pg/ml para DHF y de 16,19 pg/ml para DF (P=0,01).	significativamente estadística en relación con los pacientes que presentaron fiebre del Dengue.
3	Josephine Diony Nanda, et al. 2021 (16).	Estudio de cohorte transversal.	Evaluar un panel de 24 complejos de citocinas/quimiocinas para medir los niveles plasmáticos de factores diana en pacientes con Dengue con diagnóstico de Dengue leve y Dengue grave sin	30 pacientes, que se dividieron en pacientes con MDF n=10, SSD-C n=10 o SSD+C n=10.	Se demostró especialmente que los niveles de IL-8 e IL-18 en SDD fueron significativamente más altos que en MDF (p=0.037, p=0.002, respectivamente). También se observó un patrón límite significativo similar	Se evidencio de que dentro de los parámetros de IL-8 e IL-18 estos fueron los que obtuvieron una mayor significancia estadística a favor del Dengue grave en comparación con el Dengue leve. Se demostró que la IL-6 no tenía una significancia estadística a favor del Dengue grave.

			o con comorbilidades.		para IL-6 ya que presentó una expresión mayor para el grupo de SDD en comparación con el grupo MDF (p=0.051).	
4	A. Raj Kumar Patro, et al. 2019 (17).	Estudio transversal.	Examinar los niveles de 41 moléculas inflamatorias del huésped y su correlación con la gravedad de la enfermedad mediante un ensayo de perlas múltiples con el objetivo de identificar biomarcadores	98 sujetos evaluados, 85 dieron positivo para Dengue y los 13 restantes dieron negativos por lo que fueron excluidos del estudio. Entre los 85 casos positivos, 73 presentaron DWoWS y DWWS y 12 presentaron SD.	Las interleucinas que evidenciaron un gran aumento en relación a los pacientes que tenían Dengue frente a los pacientes sanos fueron la IL-10 (p=0.0001), IL-15 (p=0.0003), IL-8 (p=0.0001), IL-6 (p=0.0003). Destacando que la IL-10 presentó un mayor aumento en	Se observó que las interleucinas IL-10, IL-15, IL-8, IL-6 presentaron significancia estadística a favor del Dengue en general, mientras que la única interleucina IL-10 mostró una mayor significancia en pacientes con SD.

			que podrían usarse para diseñar estrategias de intervención.		casos de SD frente a los pacientes MDF (p=0.034).	
5	Irwin Puc, et al. 2021 (18).	Estudio retrospectivo.	Explorar la relación entre los niveles de citocinas en diferentes fases del Dengue con el objetivo de identificar un biomarcador que podría ayudar a distinguir el Dengue de la SD o la progresión de la enfermedad.	Los pacientes fueron clasificados en DWoWS (A, n=128), DWWS (B, n=103), SD (C, n=53).	Se mostró una significancia en los niveles de IL-6 (p<0,005), IL-8 (p<0.001) durante la expresión de la gravedad del Dengue.	Se determinó que tanto la IL-6 como la IL-8 mostraron una significancia estadística que nos indica que estos niveles se elevan durante la gravedad de la enfermedad.

6	Mukesh Sharma, et al 2021 (19).	Estudio prospectivo.	Medir los niveles de citoquinas IL-8 e IL-10 en pacientes con Dengue y correlacionarlos con la gravedad del Dengue.	107 casos confirmados de Dengue, que se clasificaron en grupo 1 (MDF, n=98) y grupo 2 (SD, n=9).	El nivel medio de IL-8 en el grupo 2 fue de 280 pg/ml mientras que el del grupo 1 fue de 150,4 pg/ml, ($p \leq 0,05$). De igual forma, el nivel de IL-10 en el grupo 2 fue de 145 pg/ml mientras que del grupo 1 fue de 11,8 pg/ml ($p \leq 0,05$).	Tanto la IL-8 como IL-10 se elevaron significativamente en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 lo que nos reveló una gran relevancia estadística.
7	Gota Patra, et al. 2021 (20).	Estudio control.	Estudio el estado de los niveles de proteína pentraxina, ferritina, TNF-alfa e IL-1b en pacientes con Dengue con diferentes	De los 97 pacientes con Dengue confirmado, 41 pacientes fueron clasificados como Dengue secundario que se dividieron como DWoWS n=27,	IL-1b tuvo un gran aumento en el SD (media de 17.52 pg/ml) en comparación a los pacientes sanos (media de 2.00 pg/ml) ($p < 0.0001$).	la IL-1b se elevó mucho más durante el Dengue grave lo que nos indica que hay una significación estadística en relación a los pacientes sanos o en control.

			manifestaciones fisiopatológicas.	DWWS n=11 y SD n=3.		
8	Goutam Patra, et al. 2021 (21).	Estudio de cohorte	Evaluar la correlación entre las alteraciones en los niveles de IL-2 e IL-18 con alteraciones en las enzimas hepáticas en pacientes infectados con Dengue.	91 pacientes que fueron categorizados como DWoWS n=39, DWWS n=33 y SD n=19.	La IL-2 se elevó 1.81 veces en los pacientes con SD en comparación con las pacientes con DWWS al inicio de la infección ($p<0,01$). De igual forma, la IL-18 aumentó 1,79 veces en los pacientes con SD en comparación con DWWS ($p<0,001$).	Tanto la IL-2 e IL-18 se encontraron muy aumentadas en los casos de Dengue grave lo que nos indica una mayor significancia estadística.
9	Kiran Iqbal Masood, et al 2018 (22).	Estudio caso control retrospectivo.	Investigar la asociación de niveles circulantes de citocinas como la IL-6, TNF-alfa,	58 pacientes que se clasificaron en DF n=39, DWWS n=15) y SD n=4. Además,	La IL-6 disminuyó en los pacientes con DWWS en comparación con DF	Se evidenció que la IL-6 se encontraba elevada en los pacientes con DF y en aquellos con SD indicándonos una significancia estadística en

			CXCL-10 en pacientes con Dengue diferente gravedad de la enfermedad.	hubo paciente control (n=33).	(p=0,026), así como con SD (p=0,049).	comparación con los pacientes con DWWS.
SD: Dengue grave; DF: fiebre del Dengue; DHF: fiebre hemorrágica del Dengue; MDF: Dengue leve; SSD-C: Dengue grave sin comorbilidades; SSD+C: Dengue grave con comorbilidades; DWoWS: Dengue sin signos de alarma; DWWS: Dengue con signos de alarma.						
Fuente: Elaboración propia						

La interpretación global de los resultados de los estudios presentados sugiere una fuerte correlación entre la presencia y los niveles elevados de ciertas interleucinas y la gravedad del dengue. Las interleucinas, que son moléculas señalizadoras del sistema inmunitario, parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis y la progresión del dengue, que varía desde formas leves hasta casos graves.

Los resultados obtenidos indicaron una tendencia clara donde ciertas citoquinas como IL-1 β , IL-8, IL-18, IL-10, IL-2, y IL-6 están asociadas con casos más severos de dengue, reflejadas en valores de p significativamente bajos, lo cual demuestra una fuerte asociación estadística. Estos valores de p se refieren a la probabilidad de que la asociación o diferencia observada en los niveles de citoquinas se deba al azar; valores más bajos indican una mayor certeza en la asociación (14–22).

Se evidenció que la IL-1 β presentó una significancia en los pacientes con Dengue grave ($p < 0,0001$) (14). La IL-8 se encontró elevada tanto en fase aguda como en la defervescencia ($p = 0,00$ y $p = 0,01$, respectivamente) (15). La IL-10 presentó mayor relevancia en casos de pacientes con Dengue grave ($p = 0,034$) (17). La IL-6 mostró mayor relevancia en el dengue grave ($p < 0,005$) (18). La IL-2 se elevó 1.81 veces en pacientes con Dengue grave ($p < 0,01$) y la IL-18 se elevó 1,79 veces en el Dengue grave presentando una gran significancia ($p < 0,001$) (21).

DISCUSIÓN

En la infección por dengue el sistema inmune reacciona ante las citocinas proinflamatorias, relacionándose con el desarrollo de la enfermedad. Existen varias estructuras como por ejemplo los macrófagos o los receptores toll TLR2 y TLR6 que promueven la secreción de estas citocinas que inducen a la trombocitopenia y a una alteración del endotelio vascular favoreciendo la aparición de manifestaciones hemorrágicas. Por lo tanto, los niveles de estas citocinas específicamente las interleucinas nos ayudarían a predecir la gravedad del caso (23).

Los niveles de IL-8 e IL-18 se elevaron más en pacientes con Dengue grave destacándose como un posible predictor de gravedad (15,16,18,19,21). También, se demostró un aumento en los niveles de IL-8 en pacientes con Dengue en general (17). Tras la infección, tanto las células endoteliales como las plaquetas comienzan a secretar IL-8 e IL-18 favoreciendo a una mayor permeabilidad vascular, inflamación y a su vez la fuga de plasma lo que nos indicaría la gravedad de la enfermedad (24).

De igual forma, los niveles de IL-6 se encontraron elevados considerándose como un posible predictor de gravedad (16,18). Sin embargo, se demostró que no tenían tanta relación en casos de severidad puesto que también se elevaron en paciente con Dengue en general (17), incluso se determinó que los niveles de la IL-6 disminuyen en los casos de Dengue con signos de alarma (22). El motivo de esta discrepancia no está del todo claro ya que, tras la infección, tanto las células endoteliales como las plaquetas secretan IL-6, siendo este último tipo de células las encargadas de transmitir señales de inflamación a los monocitos que guiará a la producción de esta interleucina (24).

Se encontró que los niveles de IL-2 se elevaron en pacientes con Dengue severo (21). Sin embargo, no se evidenció una relación entre la IL-2 y la severidad de la enfermedad (25).

Se evidencio que la IL-1 β también se encontraba elevada en los pacientes con Dengue severo (14,20) ya que después de la infección, la unión de las plaquetas estimula a los monocitos para que liberen IL-1 β favoreciendo la permeabilidad vascular lo que determinaría la gravedad de la enfermedad (24).

La IL-10 se encontraba elevada tanto en los pacientes con Dengue severo como en aquellos con Dengue en general (17,19). Esta discrepancia no está del todo esclarecida ya que los agregados plaquetarios de pacientes infectados interactúan para estimular a los monocitos y a su vez estos liberen IL-10 que se vio aumentada en casos de gravedad (24).

CONCLUSIONES

El Dengue actúa de una forma diferente en cada persona, por tal motivo, hay varias interleucinas que se pueden elevar en las distintas etapas de la enfermedad no necesariamente en la gravedad, entre ellas tenemos a la IL-8, IL-18, IL-10, IL-1 β , IL-6, IL-2, lo que nos indica que estos marcadores podrían ayudar a predecir la gravedad, pero no para determinar una etapa, ya que se evidenció que sus niveles se pueden elevar como consecuencia de procesos que generan signos y síntomas de gravedad, los cuales no siempre se hacen presentes puesto que, hay mecanismos antiinflamatorios que ayudan a regular las citoquinas haciendo que la enfermedad sea leve. De esta forma, determinamos que nuestros hallazgos son las bases para investigaciones futuras que evalúen modelos más rigurosos que permitan identificar con certeza la eficacia y sensibilidad de las interleucinas al momento de ser consideradas como marcadores que ayudaran a predecir la gravedad del Dengue.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *The Lancet*. 2019;393:350–63.
2. Baldi Mata G, Hernández Redondo S, Gómez López R. Actualización de la fiebre del Dengue. *Revista Médica Sinergia*. 2019;5:1–10.
3. Contreras Cano KK, Boada Rodríguez KG, Jarrin Torres JE, Albán Espinoza CG. Morbimortalidad del dengue grave. *Recimundo*. 2019;4:183–91.
4. Ministerio de Salud Pública. Subsecretaría de Vigilancia, Prevención y Control de la Salud. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades transmitidas por vectores. 2023.
5. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Algoritmos para el Manejo Clínico de los Casos de Dengue - Programa Regional de Enfermedades Arbovirales. 2020.
6. Gutiérrez Ruiz L, Quintero Gil DC, Martínez Gutiérrez M. Actualización en diagnóstico del dengue: evolución de las técnicas y su aplicación real en la clínica. *Medicina & Laboratorio*. 2013;18:411–41.
7. García Maldonado JA, González Méndez L, Reyes Rueda E, Arévalo Córdova T, García Bastidas L. Factores de riesgo asociados al Dengue, en el Barrio El Bosque, Machala – Ecuador, 2019. *Polo del Conocimiento*. 2021;6:1883–91.
8. De Souza Fávero K, Peña Rodríguez M, Rodríguez Ortiz K. Diagnósticos del Dengue. *Universidad Nuestra Señora de la Paz*. 2018;1:1–10.
9. Clemen G, Angel J, Montes C, Jr T, Osorio L. Contribución de la prueba rápida NS1 e IgM al diagnóstico de dengue en Colombia en el periodo pre-zika. *Infectio*. 2019;23:259–65.
10. Lino Villacreses W, Soledispa Salazar J, Quezada Loor J. Prevalencia y Factores de Riesgo en la transmisión global del Dengue. *Revista Científica Pentaciencias*. 2023;5:437–56.
11. PRISMA [Internet]. [cited 2024 Jan 1]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>

12. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. [cited 2024 Jan 14]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
13. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2024 Jan 1]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
14. Tuyen TT, Viet NT, Hang NT, Giang NT, Anh DD, Anh DT, et al. Proinflammatory Cytokines Are Modulated in Vietnamese Patients with Dengue Fever. *Viral Immunol.* 2020;33:514–20.
15. Imad HA, Phumratanaprapin W, Phonrat B, Chotivanich K, Charunwatthana P, Muangnoicharoen S, et al. Cytokine expression in dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients with bleeding and severe hepatitis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2020;102:943–50.
16. Nanda JD, Jung CJ, Satria RD, Jhan MK, Shen TJ, Tseng PC, et al. Serum IL-18 Is a Potential Biomarker for Predicting Severe Dengue Disease Progression. *J Immunol Res.* 2021;2021:1–15.
17. Raj Kumar Patro A, Mohanty S, Prusty BK, Singh DK, Gaikwad S, Saswat T, et al. Cytokine signature associated with disease severity in dengue. *Viruses.* 2019;11:1–12.
18. Puc I, Ho TC, Yen KL, Vats A, Tsai JJ, Chen PL, et al. Cytokine signature of dengue patients at different severity of the disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1–15.
19. Sharma M, Chattopadhyaya D, Chakravarti A, Gill PS, Yumnam H. Role of pro-inflammatory il-8 and anti-inflammatory il-10 cytokines in dengue severity. *Journal of Communicable Diseases.* 2021;53:69–75.
20. Patra G, Saha B, Mukhopadhyay S. Increased levels of pentraxins protein and cytokines bear good association in patients with severe dengue infection. *Nature.* 2021;11:1–10.
21. Patra G, Saha B, Mukhopadhyay S. The relationship between changes in IL-2 / IL-18 and liver enzyme with dengue severity. *Cytokine.* 2021;148:1–4.
22. Iqbal Masood K, Jamil B, Rahim M, Islam M, Farhan M, Hasan Z. Role of TNF α , IL-6 and CXCL 10 in Dengue disease severity. *Iran J Microbiol.* 2018;10:202–7.

23. Pardo Martínez D, Ojeda Martínez B, Alonso Remedios A, Aldereguía Lima G. Dynamics of the immune response in dengue virus infection. *Medisur*. 2018;16:76–84.
24. Singh A, Bisht P, Bhattacharya S, Guchhait P. Role of Platelet Cytokines in Dengue Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:1–9.
25. Singh D, Raghunathan V, Dhaliwal M, Rastogi N, Chadha R, Yadav SP. Soluble Interleukin-2 Receptor Level as a Marker of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children With Severe Dengue. *Front Pediatr*. 2021;9:1–5.

GLOSARIO

MeSH: Medical Subject Heading

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis

NHIBL: National Heart, Lung and Blood Institute

IL: Interleucina

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

DENV: Virus del Dengue

SD: Dengue grave

DF: Fiebre del Dengue

DHF: Fiebre hemorrágica del Dengue

MDF: Dengue leve

SSD-C: Dengue grave sin comorbilidades

SSD+C: Dengue grave con comorbilidades

DWoWS: Dengue sin signos de alarma

DWWS: Dengue con signos de alarma.

toll TLR: Receptores

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

María Emilia Carrión Cisneros portadora de la cédula de ciudadanía N° **0704475706** y **Daniela Isabel Oviedo Ojeda** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0706455037**. En calidad de autoras y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Interleucinas como marcador predictor de gravedad de Dengue”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F: 
María Emilia Carrión Cisneros
C.I. **0704475706**

F: 
Daniela Isabel Oviedo Ojeda
C.I. **0706455037**