

# *Propuesta de abordaje sindrómico de zoonosis con potencial epidémico*

CONVENIO  
COOPERACIÓN  
TÉCNICA No. 485/10

MINISTERIO DE SALUD  
Y PROTECCIÓN SOCIAL

ORGANIZACIÓN  
PANAMERICANA DE LA  
SALUD

OCTUBRE 31 DE 2012



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud

## **DIRECTIVOS**

DR. ALEJANDRO GAVIRIA URIBE  
**Ministro de Salud y Protección Social**

DRA. BEATRIZ LONDOÑO SOTO  
**Ex Ministra de Salud y Protección Social**  
DR. MAURICIO SANTA MARÍA SALAMANCA  
**Ex Ministro de Salud y Protección Social**

DR. CARLOS MARIO RAMIREZ  
**Viceministro de SP y Prestación de Servicios**

DR. TEOFILO MONTEIRO  
**Representante a.i. OPS/OMS Colombia**

DRA. ANA CRISTINA NOGUEIRA  
**Ex Representante OPS/OMS Colombia**

DRA. MARTHA LUCIA OSPINA  
**Directora Epidemiología y Demografía - MSPS**

DR. LENIS URQUIJO  
**Director Promoción y Prevención - MSPS**

## **DELEGADOS COMITÉ TÉCNICO DEL CONVENIO**

**Por el Ministerio de Salud  
y Protección Social**

ARTURO DÍAZ  
ALDEMAR PARRA  
DIEGO GARCIA  
MARTHA L. OSPINA  
FERNANDO RAMIREZ  
ELKIN OSORIO

**Por la OPS/OMS**

TEÓFILO MONTEIRO  
OSVALDO SALGADO  
CRISTINA PEDREIRA  
GUILLERMO GUIBOVICH  
HERNAN VÁSQUEZ

ERNESTO MORENO NARANJO  
**Supervisor del Convenio**

LUCY ARCINIEGAS MILLÁN  
**Secretaria Ejecutiva del Convenio**  
PATRICIA VEGA MORENO  
**Administradora del Convenio**

## **REFERENTES TÉCNICOS DE LA LÍNEA DE SALUD AMBIENTAL**

ARTURO DÍAZ GÓMEZ  
**Profesional Especializado Subdirección de Salud Ambiental - MSPS**

JULIO CESAR PADILLA RODRÍGUEZ  
**Profesional Especializado Subdirección de Enfermedades Transmisibles - MSPS**

GUILLERMO GUIBOVICH  
**Asesor Evidencias en Salud, Seguridad Sanitaria y Control de Enfermedades  
OPS/OMS**

EDUIN PACHON ABRIL  
**Consultor Nacional Convenio OPS/OMS - MSPS**

## **CONSULTOR(es)**

Angela Johana López Quiroga  
Luis Torres  
Ricardo Ari Duarte Forero

*Este documento ha sido elaborado en el marco del Convenio 485 de 2010 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud.*

*Los productos resultantes del Convenio son propiedad de las partes. No podrán ser cedidos ni reproducidos sin el consentimiento previo expreso de las mismas.*

## TABLA DE CONTENIDO

Introducción .....	11
Revisión de literatura de estrategias y protocolos de vigilancia sindrómica/centinela. .....	13
Propósito.....	14
Metodología de la consolidación de la literatura .....	14
Justificación .....	15
Vigilancia sindrómica y/o centinela.....	20
Definición de caso y clínica en el abordaje sindrómico febril .....	28
Manifestaciones clínicas en el abordaje de síndrome febril.....	39
Fiebre de origen desconocido.....	39
Aspectos clínicos del abordaje sindrómico .....	41
Algoritmos de laboratorio en abordajes de síndrome febril. ....	55
Diagnóstico de Encefalitis equina venezolana .....	83
Análisis de la información para carga de enfermedad en los municipios seleccionados .....	87
Análisis y hallazgos de la Intervención grupo focal en los 12 municipios.....	110
Intervenciones en las E.S.E. de los municipios .....	114
Análisis de tendencias encontradas en la revisión de historias clínicas con diagnóstico de síndrome febril.....	116
Reuniones finales con Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, e ICA.	122
Conclusiones y recomendaciones. ....	125
Conclusiones por cada intervención.....	125
Recomendaciones. ....	127
Propuesta .....	129
Metodología con medios de telecomunicaciones .....	130
Alcance inicial .....	130
Fases de implementación .....	130
Monitoreo de la intervención .....	131
Referencias bibliográficas.....	152
Anexos: .....	162

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de diagnóstico de muestras de pacientes con síndrome febril inespecífico .....	22
Tabla 2. Distribución de pacientes con síndrome febril según diagnóstico confirmado. ....	23
Tabla 3. Distribución de pacientes con síndrome febril con diagnóstico por laboratorio confirmado o no confirmado.....	25
Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valores pronósticos de las manifestaciones que conforman la definición de caso de dengue de la OMS en una cohorte de adultos (mayores de 12 años) con síndrome febril aguda. ....	35
Tabla 5. Signos y síntomas de pacientes con FOD Chimá, Córdoba, Colombia, 2003.....	40
Tabla 6. Distribución de síndrome febril icterico y síndrome febril hemorrágico .....	42
Tabla 7. Distribución de las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.....	43
Tabla 8. Distribución de las características clínicas de la población estudiada. ....	44
Tabla 9. Presentación clínica de pacientes con leptospirosis o infección por dengue en comparación con las pruebas de laboratorio para la infección dengue leptospirosis, Hawaii, 2001-2002 .....	46
Tabla 10. Frecuencia de síntomas y signos de leptospirosis en diversas series clínicas .....	47
Tabla 11. Formas clínicas de leptospirosis en 36 casos .....	48
Tabla 12. Condiciones para la toma de la muestra Leptospirosis, Rickettsiosis y Encefalitis Equina Venezolana.....	86
Tabla 13. Unidades primarias visitadas generadoras de datos .....	87
Tabla 14. Frecuencias absolutas de personas reportadas, como atendidas con prestaciones de salud por RIPS hasta octubre 31 de 2012, en los 12 municipios.....	89
Tabla 15. Consolidado de pruebas diagnósticas de dengue y leptospira registradas en el SIVIGILA a la semana 42 de 2012, de los municipios seleccionados. ....	90
Tabla 16. Casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, de 12 municipios.....	92
Tabla 17. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave por grupo de edad en 2012, en seis (06) municipios priorizados. ....	96
Tabla 18. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, por sexo, en doce (12) municipios priorizados. ....	97
Tabla 19. Peso porcentual de la notificación de la UPGD visitada para el municipio priorizado de los casos de dengue y dengue grave en 2012.....	99

Tabla 20. Consolidado de pruebas diagnósticas de dengue del reporte de SIVIGILA de las UPGD visitadas de los municipios priorizados, a la semana 42 de 2012.....	100
Tabla 21. Casos notificados de leptospirosis en los municipios priorizados, en 2012.....	101
Tabla 22. Peso porcentual de la notificación de los casos de leptospirosis en 2012, de las UPGD visitadas para los municipios priorizados. ....	102
Tabla 23. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por grupo de edad en 2012, en los municipios priorizados. ....	105
Tabla 24. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por sexo y municipio en 2012.....	106
Tabla 25. Consolidado de pruebas diagnósticas de leptospira, reportadas al SIVIGILA por UPGD visitadas en los municipios seleccionados a semana 42 de 2012.....	109
Tabla 26. Datos de procedencia y contacto, registrados en las historias clínicas (HC) revisadas .....	117
Tabla 27. Datos de afiliación al SGSSS, en las historias clínicas (HC) revisadas. ....	118
Tabla 28. Servicio por el que ingresan los casos de pacientes febriles agudos, en las historias clínicas revisadas. ....	118
Tabla 29. Datos de factores de riesgo no registrados, en las historias clínicas revisadas. ....	119
Tabla 30. Datos de atención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia registrados en las historias clínicas revisadas.....	121
Tabla 31. Ponderado de variables propuestas para la selección descendente de los sitios para implementar la vigilancia centinela con abordaje sindrómico .....	139
Tabla 32. Calculo de muestreo .....	146

## LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento del Valle. ....	93
Grafica 2. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en Apartadó y Carepa municipios priorizados del departamento de Antioquia .....	93
Grafica 3. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en Turbo y Puerto Berrio, municipios priorizados del departamento Antioquia.....	94
Grafica 4. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento de Santander .....	94
Grafica 5. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento de Bolívar. ....	95
Grafica 6. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, por área geográfica en los municipios priorizados .....	97
Grafica 7. Distribución de los casos de dengue y dengue grave en 2012, según clasificación inicial del caso, en los municipios priorizados. ....	98
Grafica 8. Distribución de los casos de dengue y dengue grave 2012, según último ajuste, en los municipios priorizados.....	99
Grafica 9. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento del Valle.....	103
Grafica 10. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Antioquia.....	103
Grafica 11. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Santander. ....	104
Grafica 12. Distribución de los casos de Leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Bolívar .....	104
Grafica 13. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por área geográfica en los municipios priorizados, en 2012.....	106
Grafica 14. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según clasificación inicial del caso, en los municipios priorizados. ....	107
Grafica 15. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según último ajuste, en los municipios priorizados .....	107
Grafica 16. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según clasificación inicial del caso, en las UPGD visitadas.....	110
Grafica 17. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según último ajuste, en las UPGD visitadas.....	110



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo Laboratorial (Área rural).....	55
Figura 2. Flujograma de atención a pacientes en el laboratorio .....	56
Figura 3. Algoritmo de laboratorio empelado en el estudio de CENETROP. 57	
Figura 4. Ruta de procesamiento de muestras en el laboratorio.....	58
Figura 5. Proceso de acceso, atención, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento y notificación de los pacientes con síndrome febril en municipios seleccionados .....	112
Figura 6. Algoritmo de atención del paciente con síndrome febril agudo....	145
Figura 7. Algoritmo diagnóstico paciente febril .....	147
Figura 8. Ruta de la muestra del paciente con síndrome febril .....	149

## ACRÓNIMOS Y SIGLAS

CIE -10: Clasificación internacional de enfermedades versión 2010

EEE: Encefalitis Equina del Este

EEO: Encefalitis Equina del Oeste

EEV: Encefalitis Equina Venezolana

ELISA IgM: Enzimoinmunoanálisis de anticuerpos Inmunoglobulina M

ESE: Empresa Social del Estado

EPS. Empresa Promotora de Salud

EPS – C: Entidad promotora de salud del régimen contributivo

EPS – S: Entidad promotora de salud del régimen subsidiado

ICA Instituto Colombiano Agropecuario

IPS: Institución Prestadora de Salud

MAT: técnica de microaglutinación.

MSPS: Ministerio de la Protección Social

OPS: Organización Panamericana de Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

POS: Plan obligatorio de salud

RIPS: registros individuales de prestación de servicios de salud

SISPRO: sistema integral de información de la protección social

## Introducción

En el marco de la línea de zoonosis del Convenio de Cooperación 485/10 entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), se realiza este contrato para apoyar acciones dirigidas a mejorar la atención y vigilancia de enfermedades zoonóticas que cursan con síndromes febriles agudos y que tienen potencial epidémico.

Conformado el equipo de trabajo por dos médicos epidemiólogos y una bacterióloga epidemióloga, se concertó un plan de trabajo. El foco principal de la intervención fue la consecución de la información referente a la vigilancia epidemiológica en humanos de zoonosis especialmente leptospirosis. Se propone construir un diagnóstico del proceso de acceso, atención, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento y notificación de los pacientes con síndrome febril, con evidencia de las limitaciones y necesidades. Esto, pretende contribuir con insumos para recomendar las estrategias de vigilancia intensificada, centinela y/o sindrómica para zoonosis emergentes y remergentes con potencial epidémico en Colombia.

La hipótesis conocida por varios años de la baja notificación de patologías como leptospirosis, Encefalitis Equina Venezolana y Rickettsiosis, inmersas éstas en diagnósticos de dengue, malaria, infecciones respiratorias agudas o infecciones virales inespecíficas. La falta de estándares en la atención médica y de conocimientos mínimos y poca motivación de los actores de este proceso de notificación en las IPS y E.S.E. del país. A pesar de los esfuerzos hechos por el estado con el objeto de mejorar la vigilancia de las enfermedades de notificación obligatoria, la actual situación de la vigilancia de estas zoonosis tendría que mejorar.

Con este trabajo se pretende sumar y complementar los trabajos realizados previamente referentes a la vigilancia epidemiológica en animales y vigilancia en el ambiente para estas enfermedades zoonóticas. Retos como el corto tiempo y las dificultades propias de la evaluación de vigilancia de enfermedades desatendidas y desconocidas por la mayoría de los profesionales de la salud, no obstante se

plantea un avance mediante la propuesta de vigilancia con estrategia centinela con el fin de direccionar la planeación de la vigilancia en salud pública de estas enfermedades para su implementación.

## **Revisión de literatura de estrategias y protocolos de vigilancia sindrómica/centinela.**

Una de las funciones esenciales de la salud pública es reducir el impacto de las situaciones de emergencia, de aquí la necesidad de contar con sistemas de alerta y respuesta rápida (1). Los sistemas de vigilancia son una herramienta de salud pública básica y contemplan la detección y la intervención urgente en determinadas situaciones (2). Las enfermedades emergentes y reemergentes y la posibilidad de ataques bioterroristas han motivado un creciente interés mundial en el desarrollo de sistemas de detección precoz para su incorporación en la vigilancia epidemiológica (3).

La tercera reunión de la región del Amazonas y el cono sur de redes de vigilancia de enfermedades infecciosas emergentes realizada en julio de 2000 en Atlanta, USA., comenzó a plantear la problemática de la vigilancia, notificación y respuesta de los sistemas de vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas emergentes o reemergentes de los países pertenecientes a esta zona. Uno de los aspectos mencionados entre otros; fue la gran cantidad de casos de síndrome de fiebre indiferenciada, la necesidad de fortalecer los laboratorios para diagnóstico, y el fenómeno de “umbrella” de los casos de dengue (Los casos febriles en su gran mayoría se diagnostican como dengue en ausencia de pruebas de laboratorio confirmatorias, encubriendo casos de leptospirosis, hepatitis, etc.). Los países en esta oportunidad presentaron los resultados del abordaje de vigilancia sindrómica por puntos centinela, como lo había recomendado la OMS desde el año 1998 (4).

En Colombia el Instituto Nacional de Salud en el año 2000 implementó una vigilancia centinela en Guajira, Atlántico, Magdalena, Caldas, Caquetá y Putumayo, con abordaje sindrómico febril para enfermedades transmitidas por vectores en busca de dengue, malaria y fiebre amarilla. Durante ese año se determinó que de los casos febriles, el 16,2% eran por malaria, el 20,8% por dengue, y el 63% restante de los casos, no pudieron ser explicados por el sistema (5).

## ***Propósito***

Este documento pretende presentar un consolidado por búsqueda de la literatura de las estrategias y protocolos existentes de vigilancia sindrómica, vigilancia centinela de enfermedades zoonóticas con potencial epidémico. Nos enfocaremos en enfermedades como la leptospirosis, encefalitis virales, rickettsiosis y nombraremos ocasionalmente el dengue dado su efecto “umbrela”. Realizaremos un resumen de los diferentes abordajes de vigilancia sindrómicas y centinelas, presentando algunos protocolos de la región amazónica, cono sur y del caribe.

El documento será una consolidación de conceptos, estudios, normas, protocolos y estrategias para abordar las enfermedades en mención desde un enfoque de vigilancia sindrómica y/o centinela. Se inicia con algunas definiciones y ejemplos de vigilancia sindrómica y/o centinela para estas enfermedades, se presentan estudios resumiendo lo pertinente para la ocasión. Luego se presentan ejemplos de definiciones de caso en este abordaje sindrómico y se consolidan experiencias en la clínica y algoritmos de laboratorio para concluir.

## ***Metodología de la consolidación de la literatura***

Para este trabajo se utilizó búsqueda de literatura con diferentes buscadores en internet, comenzamos con Medline texto completo, Scielo, Gateway, Eurosurveillance, WorldWideScience, Lilacs y google. También se realizaron las búsquedas en las páginas de PAHO, WHO y CDC.

Las palabras en español vigilancia sindrómica, vigilancia centinela, síndrome febril, vigilancia zoonosis, protocolos de vigilancia sindrómica, estrategias vigilancia zoonosis, leptospirosis, rickettsiosis, encefalitis equina venezolana. En inglés syndromic surveillance, sentinel surveillance, zoonosis. Se obtuvieron 78 referencias con texto completo que se consideraron útiles para el propósito del trabajo. Después de leer los artículos, y con base en la estructura que decidí dar a la consolidación, se fueron uniando y copiando apartes casi textuales de los documentos. Los

documentos en otro idioma se tradujeron al español y con los conocimientos del tema se revisaron y se redactaron acorde con el contexto del trabajo, sin alterar los conceptos originales.

## ***Justificación***

Durante fuertes lluvias estacionales en 1996, sucedió una epidemia simultánea de dengue y leptospirosis en un centro urbano en el noreste de Brasil. Se revisaron 110 casos de leptospirosis hospitalizados en promedio siete días después de la aparición de la enfermedad, para evaluar el impacto de dengue durante la epidemia, en los casos con sospecha de clínica de leptospirosis en el triage de un hospital de referencia para enfermedades infecciosas. Dentro de los tres primeros días de la enfermedad, 46 (42%) casos buscaban su primera evaluación médica, y 28 (61% de 46) recibieron un diagnóstico de dengue. Diagnósticos de dengue asociado con una mediana de cinco días de retraso en la remisión al hospital de enfermedades infecciosas. Los pacientes con diagnóstico inicial de dengue fueron más propensos que otros pacientes de requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos (odds ratio [OR] 2,7, 95% intervalo de confianza [IC] 0,8 hasta 9,5) y que murieron durante la hospitalización (OR 5,1, IC del 95% CI 0,8-55,0). Estos hallazgos indican que la confusión diagnóstica entre los primeros síntomas de la leptospirosis y dengue pueden haber contribuido a la alta mortalidad observada durante la epidemia de leptospirosis (6)

Con la re-infestación de gran parte de América Central y del Sur con *Aedes aegypti* y, la reintroducción de múltiples serotipos del virus del dengue en la mayoría de los países de la región, el dengue se ha convertido en el gran "paraguas de enfermedad" en la América tropical. Debido a su amplia distribución y frecuencia en la región, una amplia variedad de enfermedades febriles agudas con o sin manifestaciones hemorrágicas están siendo clínicamente diagnosticadas como dengue o fiebre hemorrágica del dengue, a falta de confirmación por laboratorio. En la mayoría de los países de la región, la vigilancia del dengue es de naturaleza pasiva y depende de la notificación de casos. Pero el dengue es una enfermedad con gran espectro

clínico, y no es fácil de diagnosticar clínicamente. La infección con el virus del dengue puede resultar en una variedad de resultados, incluyendo infección asintomática, una leve enfermedad febril indiferenciada, dengue clásico, fiebre dengue con manifestaciones hemorrágicas, fiebre hemorrágica con o sin shock. Por tanto, puede imitar un gran número de otras infecciones virales, bacterianas y protozoarias que también son endémicas en América tropical. Este es el peligro de la vigilancia del dengue clínicamente basado en sistema de vigilancia e información, muchas otras importantes enfermedades infecciosas no son reconocidas o son mal tratadas porque se confunden con el dengue (7).

Existen tres tipos de pruebas para reforzar la hipótesis de la “umbrella” del dengue. En primer lugar, ha habido varios brotes de otras enfermedades que se informaron inicialmente como dengue o dengue hemorrágico con base en la clínica diagnóstica. En 1989, en el estado Portuguesa en el centro de Venezuela comenzaron a reportar un aumento del número de casos de fiebre hemorrágica de dengue, con una tasa de letalidad de alrededor del 50%. La investigación posterior del brote demostró que se trataba de una enfermedad nueva, denominada "fiebre hemorrágica venezolana", que fue causado por un arenavirus. En 1995, a raíz de las fuertes lluvias e inundaciones, un brote de enfermedad febril aguda con hemorragia pulmonar ocurrió en Nicaragua. El brote fue reportado inicialmente como dengue hemorrágico, y no fue hasta que un patólogo en el CDC demostrara leptospiras en muestras de tejido de algunos de los casos mortales, dejando clara la verdadera etiología del brote. Ese mismo año, se produjo una gran epidemia de Encefalitis Equina Venezolana (EEV) en el norte de Venezuela y en áreas fronterizas de Colombia, que afectó a un estimado de 100, 000 personas. Muchos de estos casos fueron reportados inicialmente por los médicos y las autoridades locales de salud como la fiebre del dengue. Los estudios posteriores de laboratorio confirmaron que el brote se debió al virus de la EEV (7).

En 1997, el dengue reapareció en Cuba tras una ausencia de 15 años. Las autoridades sanitarias cubanas realizaron vigilancia activa por laboratorio durante la epidemia en Santiago de Cuba. Basado en su presentación clínica, un total de 17.114 pacientes febriles fueron considerados inicialmente compatibles con dengue.

Sin embargo, un análisis serológico retrospectivo con pruebas (IgM ELISA), de 10.024 pacientes, confirmó dengue en sólo el 29%. En algunos de los pacientes dengue seronegativos se les demostró que tenían infecciones de gripe, adenovirus y la leptospirosis (7).

En cada uno de los ejemplos antes mencionados, los brotes de enfermedades febriles fueron inicialmente diagnosticados por los médicos como fiebre del dengue o fiebre hemorrágica del dengue, y la verdadera etiología fue identificada sólo posteriormente con exámenes de laboratorio en la investigación epidemiológica. Durante un brote de virus dengue que ocurrió en Río de Janeiro, Brasil, en 1986 personal de los CDC y la OPS realizaron la evaluación de un sistema de vigilancia del dengue con base clínica. En ese estudio, la sensibilidad de la vigilancia de dengue, utilizando una definición de caso clínico de la enfermedad, se comparó con confirmación por laboratorio. En el sistema de vigilancia, la definición de caso tuvo una sensibilidad de sólo el 64% y una tasa de falsos positivos del 57%. En otras palabras, por cada 100 pacientes confirmados con dengue por laboratorio, se dieron 230 casos con diagnóstico clínico (7).

La segunda evidencia, surge de los informes oficiales de dengue de los países de las Américas, el número total de casos de dengue y dengue hemorrágico de seis países seleccionados para los años 1995 y 1996. Estas cifras se obtuvieron del Registro de la OMS Weekly Epidemiológica, y los datos fueron presumiblemente proporcionados por los Ministerios de Salud de cada país. Hay varias evidencias que sugieren que hay falta de fiabilidad de los datos. Por ejemplo, se indicó que sólo había 107 casos de dengue en Colombia 1995 y que el 100% de ellos eran de dengue hemorrágico. Por el contrario, al año siguiente hubo 7.787 casos notificados, y el 22,6% de éstos eran el dengue hemorrágico. Del mismo modo las tasas altas de fiebre dengue hemorrágico se registraron en Venezuela en 1995 y 1996, y de la República Dominicana en 1996. En contraste, Brasil, México y Nicaragua informaron tasas mucho más bajas de dengue hemorrágico. Estas últimas cifras son más creíbles y son similares a la frecuencia de dengue hemorrágico observado en el sudeste Asia. Sin embargo, el número total de casos de dengue reportados para

Brasil, México y la República Dominicana son bastante bajos teniendo en cuenta el tamaño de sus respectivas poblaciones humanas (7).

Un tercer ejemplo de la inexactitud del diagnóstico clínico de dengue y la importancia de la confirmación de laboratorio, se basa en algunos datos de un estudio prospectivo de enfermedad febril inespecífica aguda en Iquitos, Perú. Este estudio es un esfuerzo de colaboración entre la Naval de los EE.UU. con el Centro de Investigación Médica en Lima, el Ministerio de Salud del Perú en Iquitos, el Instituto Nacional de Salud en Lima, y la Universidad de Texas Medical Branch en Galveston. Entre octubre de 1994 y abril de 2000, un total de 7,195 casos febriles examinados, 569 o el 7,9% fueron confirmados con infección por el virus del dengue. Dos serotipos diferentes del virus del dengue (tipos 1 y 2) fueron aislados de pacientes febriles en diferentes momentos durante el estudio. Se hizo también serología de la Encefalitis Equina Venezolana encontrando 133 pacientes o el 1,8% de los sujetos; infección del virus Oropouche en 55 o el 0,8% de los pacientes, y la infección por virus Mayaro 31 en 22 personas, o el 0,3% del total, pero la mayor proporción quedo sin diagnóstico (7).

En 2012 se publica un estudio para determinar la prevalencia de leptospirosis en pacientes de Veracruz - México con diagnóstico inicial de dengue y su asociación con factores de riesgo. En 171 pacientes, 56% mujeres ( $32 \pm 14$  años) y el 44% ( $32 \pm 17$  años) en hombres. 48% de los casos (IC 95% 40.5-55.4) fue positiva al dengue, la seroprevalencia de leptospirosis fue del 6% (IC95% 2,7-10), 12% (IC95% 7-16,5) fue positiva para ambas patologías y el 34% fue negativo para ambas pruebas. Aunque el número más grande de aislamientos correspondió al serotipo 2, los cuatro serotipos del virus del dengue se identificaron. Dentro de las conclusiones se dice que la prevalencia Leptospirosis en los sujetos bajo sospecha de la fiebre dengue es alta, así como la coincidencia de ambas infecciones (8).

De otro lado hay resultados que muestran la coexistencia en los brotes de varias enfermedades superpuestas que comparten el modo de transmisión. Eso hace necesaria la búsqueda intencional de otras patologías, tales como influenza, rickettsiosis, y Brucella, entre otros (8).

Las enfermedades emergentes han planteado dificultades para el médico asistencial en los ambulatorios y hospitales por conocimiento insuficiente acerca de las nuevas patologías, definiciones poco claras de ciertos cuadros clínicos, y falta de herramientas laboratoriales para el diagnóstico de los patógenos emergentes. El desafío es organizarse y comunicarse para enfrentar este nuevo escenario epidemiológico. En todas las unidades de salud es requisito la vigilancia epidemiológica universal para detectar a todas las personas con cuadro clínico sospechoso de padecer o morir de una enfermedad no habitual o desconocida. De cualquier manera, el reconocimiento y manejo de las enfermedades infecciosas emergentes requiere de la existencia de pautas diagnósticas disponibles preparadas con la participación de las sociedades científicas, así como de un sistema de registro accesible, fácil y rápido de llenar y de enviar en un mínimo tiempo. Sin embargo, la colaboración de los clínicos dependerá de cómo estos perciban que la vigilancia impacta en su quehacer diario; que estén capacitados en todos los elementos relacionados con las enfermedades a vigilar; y que reciban una retroalimentación suficiente del sistema de vigilancia en uso en el país (7).

Varios de los Ministerios de Salud de los países de Latinoamérica han comprendido el rol de los médicos asistenciales en la vigilancia, al implantar el enfoque sindrómico. La vigilancia clínico epidemiológica, dirigida fundamentalmente a síndromes febriles asociados a manifestaciones hemorrágicas, daño renal, pulmonar, neurológico, hepático o lesiones dermatológicas, requiere de médicos preparados. De esta manera, la capacitación en pre y postgrado, así como en servicio por parte de los Ministerios de Salud y las Universidades, es una estrategia efectiva para la contención de las enfermedades emergentes y reemergentes en la región (7).

Además de capacitación, estos profesionales deberán contar con algoritmos para el diagnóstico de las infecciones emergentes y reemergentes, adaptados a las realidades epidemiológicas locales, como parte de la vigilancia sindrómica (7) (Al igual que con un laboratorio competente).

## ***Vigilancia sindrómica o centinela***

En 1998, se modificó el sistema de vigilancia internacional de enfermedades de notificación obligatoria al revisar el Reglamento Sanitario Internacional, introduciendo el concepto de vigilancia sindrómica, la que se define como la vigilancia de un grupo de enfermedades que tienen similitud de signos y síntomas, fisiopatología común y etiología diversa, orientadas a detectar rápidamente la presencia de brotes o enfermedades con daño potencial a la salud de la población, considerando no sólo los brotes de origen infeccioso conocidos sino también los de origen desconocido (9).

Se vigilarán seis síndromes:

- a) Síndrome febril hemorrágico agudo
- b) Síndrome respiratorio agudo
- c) Síndrome diarreico agudo
- d) Síndrome icterico agudo
- e) Síndrome Neurológico agudo y,
- f) Otros síndromes notificables.

La importancia del enfoque sindrómico radica en la vigilancia de enfermedades que tengan una o varias de las siguientes características: de rápida propagación fuera de la comunidad y transmisión rápida, tasa de letalidad inesperadamente alta, inexistencia de tratamiento eficaz, síndrome recientemente reconocido en el país afectado, evento no común o inesperado, elevado potencial de imposición de restricciones comerciales o de viajes y considerable notoriedad política en los medios de información (10).

La experiencia de la implementación de la vigilancia centinela con abordaje sindrómico para enfermedades febriles transmitidas por vectores en Colombia desde el año 2000 dejó varias enseñanzas. Existieron dificultades en el proceso de vigilancia tales como: la demora en la evaluación de los datos del sistema por parte de los diferentes niveles; la falta de acceso a la información, y la gran proporción de

los casos febriles sin diagnóstico. Un gran inconveniente en el desarrollo de las actividades fueron los problemas de orden público que llegaron a parar las actividades en los sitios centinelas que tenían el sistema implementado desde el año 2000.

La experiencia acumulada indica que:

- Esta estrategia de vigilancia centinela debe mantenerse ya que proporciona información sobre la enfermedad febril, y la circulación de los serotipos como el D3, de una manera ágil y económica y de gran utilidad para la toma de decisiones a nivel regional y nacional.
- Es útil mantener sitios centinela e incrementarlos en otras regiones del país especialmente en los sitios fronterizos, con el fin de seguir trabajando con esta herramienta de vigilancia.
- Existe un gran porcentaje de casos febriles que no pueden ser explicados por dengue, fiebre amarilla o malaria, lo que reitera la necesidad para el año 2002 de aumentar las pruebas diagnósticas para otras patologías que puedan ser asociadas a estos casos. Se debe completar el protocolo añadiendo infección respiratoria aguda y leptospirosis.
- Debido a la situación de conflicto armado que enfrenta el país, es necesario buscar medidas alternativas, como el fortalecimiento de los procesos de comunicación, acompañamiento indirecto de los sitios de trabajo y mejorar la capacidad diagnóstica, de análisis y de control en cada región. De esta manera se fortalecería la capacidad resolutive en el nivel regional.
- Los índices de infestación de *Aedes aegypti* obtenidos, son de alto riesgo para transmisión de dengue. Es necesario continuar con la vigilancia entomológica de esta especie y hacer el control del mismo por parte de las autoridades competentes.

- La vigilancia entomológica es incompleta, especialmente la dirigida a vectores de malaria. Se sugiere que esta actividad, al igual que el control, sea realizada en forma permanente por las autoridades de la región (11).

En un estudio presentado en Atlanta 2000, con vigilancia centinela y abordaje sindrómico de enfermedades febriles que se llevó a cabo en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) de Bolivia, una clínica que brinda la salud a grupos de población de la ciudad y a sitios rurales de Santa Cruz. Aproximadamente 100 pacientes son vistos mensualmente en CENETROP con síndrome febril inespecífico, el 40% de ellos se quedan sin diagnóstico etiológico.

Los pacientes que buscan atención médica en la primera semana de cada mes para enfermedades febriles fueron incluidos en el estudio (7). En la Tabla 1 se pueden observar los resultados.

**Tabla 1. Distribución de diagnóstico de muestras de pacientes con síndrome febril inespecífico**

<b>Etiologic Agent</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Malaria(vivax)	73/155	47.1
Dengue	4/82	4.9
Leptospirosis	3/78	3.8
Hepatitis A	82/82	100.0
Hepatitis B(Ags)	1/82	1.2
Hepatitis B(anticore)	14/82	17.1

Fuente: V Reunión de la Red de Vigilancia de Enfermedades Infecciosas Emergentes de los países Amazónicos, Lima Perú 20-22 de abril de 2005

En Perú durante los años 2000 a 2001 (12), se realizó un estudio para determinar la etiología del síndrome febril en 4 municipios con vigilancia centinela y abordaje sindrómico, en el cual sólo el 16, 4% de 506 muestra se lograron diagnosticar por laboratorio. Dentro de los diagnósticos se encontraron; el dengue con 38 casos, leptospirosis con 17 entre otros como se observa en la tabla 2.

**Tabla 2. Distribución de pacientes con síndrome febril según diagnóstico confirmado.**

Variable	Establecimientos de Salud									
	Chiclayito		Salitral		San Juan		Yurimaguas		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Muestras procesadas	168	(100)	65	(100)	122	(100)	151	(100)	506	(100)
Sin diagnóstico	154	(91,6)	61	(93,8)	107	(87,7)	102	(67,5)	424	(83,8)
Dengue	07	(4,1)	-	-	02	(1,6)	29	(19,2)	38	(7,5)
Leptospirosis	-	-	04	(6,2)	03	(2,4)	10	(6,6)	17	(3,4)
Dengue/fiebre amarilla*	02	(1,2)	-	-	-	-	10	(6,6)	12	(2,4)
EEV	-	-	-	-	08	(6,5)	-	-	08	(1,6)
Tifus	05	(2,9)	-	-	-	-	-	-	05	(1,0)
Oropuche	-	-	-	-	01	(0,8)	-	-	01	(0,2)
Grupo C	-	-	-	-	01	(0,8)	-	-	01	(0,2)

\* Reacción cruzada para dengue y fiebre amarilla

Fuente: Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2005; 22(3)

En Brasil entre enero de 2003 y junio de 2004 (7), se notificaron en el estado de Amazonas, 292 casos de enfermos con síndrome febril icterico o hemorrágico. De este total, 79% de los enfermos presentaban síndrome febril icterico agudo (SFIA), 10% síndrome febril hemorrágico agudo (SFHA) y 8% síndrome febril icterohemorrágico agudo (SFIHA). En otros doce casos (4%) no se indicaba en la notificación el tipo de síndrome. Entre los casos notificados, 55% era de sexo masculino, por lo que no hubo una diferencia significativa en cuanto a esta variable. En la descripción del perfil etario se destaca la importancia de los niños menores de 14 años, que representaron el 61% de los enfermos. Por otro lado, hubo un bajo número de pacientes de más de 50 años: solo 11 casos (4%).

La distribución de los casos según el tipo de síndrome y la primera hipótesis de diagnóstico pone de manifiesto el gran predominio de la hepatitis vírica entre los enfermos con SFIA (un 85% de los casos), en tanto que en la mayoría de los casos de SFHA prevalece el dengue (50%) y la enfermedad meningocócica (29%). Los pacientes con SFIHA presentaron un panorama de causas diversas como primera hipótesis de diagnóstico.

El 37% de los casos se confirmaron como hepatitis vírica, pero llama la atención el gran porcentaje de casos sin diagnóstico final, ya sea porque todavía no se había obtenido el resultado o porque se consideraba no concluyente (a más de cuatro meses desde la notificación). En conjunto, representaron

aproximadamente el 50% (148 casos) del conjunto de 292 notificaciones. Si se exceptúan los casos sin definición de la causa, hubo una alta concordancia -casi el 90%- entre la primera hipótesis de diagnóstico y el diagnóstico final con confirmación del laboratorio (7).

En 2004 en el marco de la vigilancia del síndrome febril agudo (7), se efectúa en las regiones tropicales, semi-tropicales y costeras del Perú, Bolivia y Ecuador y su objeto es el reconocimiento temprano de agentes infecciosos de enfermedad febril aguda; la vigilancia del dengue y dengue hemorrágico y proporcionar transferencia de tecnología para el diagnóstico etiológico.

Para ejecutar la vigilancia se obtuvieron muestras de suero de fase aguda de pacientes febriles. En el enrolamiento se llenó un cuestionario clínico y socio-demográfico. El diagnóstico se efectuó por aislamiento del agente etiológico en una muestra aguda; detección de ácido nucléico específico mediante PCR en una muestra aguda; incremento cuatro veces mayor en el nivel de anticuerpo IgM o IgG en el suero de muestra aguda a convaleciente confirmado; y presencia de IgM en la muestra presuntiva de suero.

Fuera del Perú se aisló dengue-3 en Guayaquil, Ecuador; se aisló arenavirus (virus parecido al Sabia) de Magdalena, Bolivia; y se reafirmó la importancia de la leptospirosis en Ecuador y Bolivia (7).

En Perú durante los años 2004-2005 se realizó el estudio de Jaén, ubicada al norte del Perú y considerada tradicionalmente como zona endémica de malaria, Bartonelosis y dengue, pero los casos de malaria y Bartonelosis han disminuido paulatinamente y el dengue se ha presentado como brote en distintos años. Sin embargo, la atención de febriles no ha disminuido, aumentando los casos sin diagnóstico o como casos probables de dengue en la mayoría, porque sólo se investigan estas tres infecciones. El objetivo del estudio fue conocer la etiología del síndrome febril agudo (malaria, Bartonelosis, dengue, leptospirosis, Rickettsiosis, Oropuche, Mayaro y encefalitis equina venezolana) de pacientes

que acudieron a tres establecimientos de salud. Los resultados se pueden observar en la tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de pacientes con síndrome febril con diagnóstico por laboratorio confirmado o no confirmado.**

Etiología	Hospital General de Jaén		Hospital de Apoyo Bellavista		Centro de Salud Morro Solar		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malaria <i>P. falciparum</i> *	158	(24,5)	32	(34,4)	122	(40,5)	312	(30,0)
Leptospirosis ** †	72	(11,2)	16	(17,2)	27	(9,0)	115	(11,1)
Dengue †	66	(10,2)	9	(9,7)	30	(10,0)	105	(10,1)
Malaria <i>P. vivax</i> *	46	(7,1)	0	-	30	(10,0)	76	(7,3)
Leptospirosis + dengue	16	(2,5)	8	(8,6)	6	(2,0)	30	(2,9)
Bartonellosis *	10	(1,6)	5	(5,4)	2	(0,7)	17	(1,6)
Rickettsiosis ‡	10	(1,6)	0	-	5	(1,7)	15	(1,4)
Leptospirosis + Rickettsiosis	5	(0,8)	0	-	2	(0,7)	7	(0,7)
Leptospirosis + Rickettsiosis + dengue	2	(0,3)	0	-	1	(0,3)	3	(0,3)
Encefalitis equina venezolana †	0	-	0	-	0	-	0	-
Mayaro †	0	-	0	-	0	-	0	-
Oropuche †	0	-	0	-	0	-	0	-
Sin etiología definida	260	(40,3)	23	(24,7)	76	(25,2)	359	(34,6)
<b>Total</b>	<b>645</b>	<b>(100)</b>	<b>93</b>	<b>(100)</b>	<b>301</b>	<b>(100)</b>	<b>1039</b>	<b>(100)</b>

El diagnóstico se realizó por: \* frotis o gota gruesa; \*\* MAT; † ELISA Ig M; ‡ IgG + Ig totales por IFI.

Fuente: Rev. Perú, Med. Exp. Salud Publica 2006; 23(1)

En conclusión, el estudio reafirma el concepto de lo que estas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes significan para Perú. Si bien la causa principal de fiebre en esta zona es malaria, no se puede dejar de pensar en otras enfermedades. El incremento de las poblaciones urbano-marginales, las transiciones demográficas, epidemiológicas, y la necesidad de realizar actividades económicas de riesgo, han inducido a la urbanización de vectores y aparición de agentes transmisores de enfermedades. En ese sentido, es importante destacar la vigilancia sindrómica como una forma de identificar nuevas enfermedades y permitir ser capaces de responder a estas situaciones, mejorando la sensibilidad de la identificación y notificación de casos.

Cuanto más rápida y oportuna sea esta identificación, mejores serán las intervenciones que puedan realizar, incluyendo por ende fortalecer a los niveles locales en capacidades de diagnóstico, así como en intervenciones de prevención y control (13)

El Ministerio de la Protección Social de Colombia en la segunda semana del mes de marzo de 2006 a raíz de un brote epidémico con 14 casos, 5 casos de ellos fatales de síndrome febril con compromiso pulmonar agudo en personal militar y civil en Necoclí, Antioquia, establece una estrategia de vigilancia centinela de síndrome febril. El objetivo fue detectar oportunamente la presencia de los diversos agentes etiológicos en personas que consultan por fiebre y otros signos y síntomas tales como: manifestaciones hemorrágicas, gastrointestinales, respiratorias, neurológicas y renales, con el fin de evitar nuevos casos agudos o fatales.

De los 14 implicados 7 fueron positivos para *Rickettsia* del tipo fiebre manchada según reporte del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta-Estados Unidos de Norteamérica, entre 680 muestras recolectadas para la estrategia se encontraron patologías como Dengue, *Leptospira* y los 7 casos de *Rickettsia*.

En Brasil con el objetivo de identificar la etiología de la enfermedad febril aguda en pacientes con sospecha de dengue, pero con suero no reactivo, un estudio descriptivo, realizado con 144 personas que utilizan muestras secundarias de suero recogidas durante la convalecencia. El estudio se realizó entre enero y mayo de 2008. A todos los exámenes se les volvieron a realizar la prueba de dengue, que se confirmó en el 11,8% (n = 17), las muestras que se mantuvieron negativas para dengue (n = 127) fueron evaluados para la rubéola, con el 3,9% (n = 5) resultados positivos. Entre los no reactivos para la rubéola (n = 122), se hicieron pruebas para leptospirosis y hantavirus. Pruebas positivas de leptospirosis fueron 13,9% (n = 17) y ninguno por hantavirus.

Resultados no reactivos (70,8%) fueron considerados como enfermedad febril Indefinida (IFI). La vigilancia sindrómica ha demostrado ser una herramienta importante en la identificación etiológica de las IFI en el Distrito Federal de Brasil (14).

Hacia 2003 surge la otra tendencia de la vigilancia sindrómica o de alerta temprana como un sistema unido a la informática. La información necesaria se puede obtener a través de una amplia gama de señales disponibles en los sistemas de información.

Entre éstos, se han utilizado los resultados de laboratorios microbiológicos, las llamadas y las visitas a servicios de urgencias, los datos de absentismo laboral, el consumo de fármacos, las consultas específicas realizadas en páginas web de interés médico, la información de médicos centinelas y la vigilancia sindrómica en lugar de diagnóstica. Para mejorar la información de entrada, además de aumentar el número de señales obtenidas (informantes), existe la posibilidad de emplear estrategias complementarias, como aumentar la cobertura de la zona en vigilancia y disminuir los retrasos en la notificación mediante la transmisión electrónica de datos (1).

La vigilancia sindrómica se ha propuesto como un método para la temprana y mejor detección de las infecciones emergentes, entre ellas las de agentes de bioterrorismo liberados intencionalmente. La vigilancia sindrómica se define como la "Recopilación sistemática, en curso para el análisis, interpretación y aplicación en tiempo real de los indicadores para los brotes de enfermedades que permitan su detección ante las autoridades de salud pública (15).

La vigilancia en salud pública sindrómica: más allá de las enfermedades transmisibles nos hace reflexionar ante la importancia de reformar el modelo de vigilancia. La información prediagnóstica es la herramienta idónea para obtener información en tiempo real. En el mundo se desarrollan nuevas formas de vigilancia epidemiológica con el fin de mejorar la oportunidad y la eficiencia en los sistemas de detección. El desarrollo de éstos implica la incorporación de medidas de control adecuadas y el incremento en las capacidades diagnósticas y tecnológicas. Ellos proponen desarrollar un sistema de vigilancia sindrómica basado en la información prediagnóstica como complemento de los sistemas de vigilancia. Este sistema se especializa en obtener información procedente de niveles primarios de atención al paciente, para disminuir el tiempo desde el momento en que se realiza el diagnóstico y se lanza la alerta epidemiológica. El objetivo es desarrollar una metodología que utilice información recogida en tiempo real de los servicios de urgencia y, tras un análisis temporo-espacial, genere umbrales de alerta, caracterice y monitorice el impacto de determinados riesgos sanitarios sobre la salud y, por tanto, mejore la calidad y oportunidad de la respuesta (16).

En el campo de la vigilancia sindrómica, varias fuentes son explotadas para la detección de brotes, vigilancia y predicción. Aquí se describe un estudio sobre las consultas enviadas a un sitio web médico, con la gripe como un caso de estudio. La hipótesis de la trabajo fue que las preguntas sobre la influenza - gripe y similares a la influenza serviría de base para la estimación de la fecha del pico y la intensidad de los brotes de gripe anuales, que sería tan bueno este seguimiento como el laboratorio existente y vigilancia centinela. Se calculó la incidencia de varias preguntas relacionadas con la gripe de búsquedas registradas, sometido a un sitio web médico sueco durante dos temporadas de gripe. Estas cifras se utilizaron posteriormente para generar dos modelos, uno para estimar el número de casos de influenza verificados por laboratorio, y otro para estimar la proporción de pacientes con enfermedad tipo influenza - gripe reportado por determinados médicos generales en Suecia.

Aplicamos un enfoque diseñado para datos altamente correlacionados, regresión lineal método de mínimos cuadrados. En ese trabajo, encontraron que las consultas sobre la gripe en ciertos sitios Web seguían el mismo patrón que el obtenido por los otros dos sistemas de vigilancia de las epidemias de gripe, y que tuvieron el mismo poder para la estimación de la carga de la gripe en la sociedad. Las consultas Web pueden dar un acceso único a las personas enfermas que no lo son (todavía), pero que buscan atención. Este trabajo muestra el potencial de las consultas Web como una amplia fuente precisa, barata y mano de obra para la vigilancia sindrómica (17).

### ***Definición de caso y clínica en el abordaje sindrómico febril***

Para el Sistema de vigilancia centinela con abordaje sindrómico para enfermedades febriles transmitidas por vectores adoptado por Colombia en el año 2000 y, para el estudio con vigilancia centinela y abordaje sindrómico de enfermedades febriles en realizado en Bolivia y presentado en Atlanta el año 2000 (11).

- Se definió el caso febril agudo como el paciente que consulta por presentar un cuadro con temperatura oral mayor o igual a 38°C, de menos de cuatro (4) días de evolución y residencia mayor de 10 días en la zona.
- Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes con más de 5 años de edad; temperatura oral mayor o igual a 38°C de 1 a 4 días de evolución; residencia mayor de 10 días en la zona y al menos uno de los siguientes síntomas: cefalea, mialgias, ictericia, sangrado, escalofríos, sudoración y dolores osteomusculares. Se incluyó el criterio de la edad, teniendo en cuenta que en menores de 5 años, la fiebre podría ser causada por virus respiratorios u otros agentes diferentes a los de interés.
- Los criterios de exclusión fueron: temperatura oral menor de 38 °C; fiebre de más de 5 días de evolución; menor de 5 años de edad; una causa visible de la enfermedad febril (por ejemplo infección urinaria; placas purulentas en la garganta; signos manifiestos de infección respiratoria como tos húmeda, sibilancias o roncus a la auscultación; infecciones del Sistema Nervioso Central, otitis media, etc.; y que no exista autorización por parte del paciente para la toma de muestras de sangre o de los tutores legales en caso de menores de edad.

En el estudio interinstitucional desarrollado por las instituciones del Ministerio de Salud del Perú, en colaboración con el Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos, la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001(12).

- La definición de caso fueron los pacientes que cumplieron los siguientes criterios: febriles entre 5 y 65 años de edad, con más de dos meses de residencia en la zona de estudio que acudieron a los cuatro establecimientos de salud mencionados entre mayo de 2000 y julio de 2001, la temperatura

axilar mayor o igual a 38°C, con menos de siete días de evolución y gota gruesa negativa a malaria.

En el reporte de la V reunión de la Red de Vigilancia de las Enfermedades Infecciosas Emergentes de los países Amazónicos, abril de 2005, para la vigilancia de estas enfermedades realizada en Perú, Ecuador y Bolivia en 2004 (7).

- La definición de caso fueron los pacientes febriles de  $\geq 5$  años de edad sin enfermedad focalizada, acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: dolor de cabeza, muscular, ocular, articular, etc.

En la estrategia de vigilancia centinela implementada por el Instituto Nacional de Salud de Colombia a raíz del brote epidémico de Necocli-Antioquia del primer semestre de 2006, se utilizaron los siguientes conceptos (18):

#### Definición operativa de caso

Caso sospechoso: Toda persona mayor de 1 año que consulte por cuadro febril agudo mayor a 38°C acompañado de uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- Generales: Escalofrío, malestar, astenia o adinamia
- Osteomusculares: Artralgias o mialgias
- Gastrointestinales: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, ictericia o hepatoesplenomegalia, pruebas de función hepática alteradas
- Hemorrágicos: Hematemesis, epistaxis, petequias, equimosis, hemoptisis, melenas, prueba de torniquete positiva, hipotensión o choque hipovolémico, hemoconcentración: Hematocrito inicial situado mayor o igual a 20% (por encima del correspondiente a esa edad, sexo y población), Trombocitopenia: Recuento de plaquetas igual o menor a 100.000/mm<sup>3</sup> Signos asociados a extravasación de plasma como: derrame pleural, ascitis e hipoproteïnemia.
- Respiratorios: Disnea, taquipnea, tirajes intercostales o supraclaviculares, aleteo nasal, estertores.

- Neurológica: Agitación, alteración conciencia, convulsión, disminución de la fuerza muscular o signos meníngeos, LCR con proteínas aumentadas, glucosa normal, gram y cultivo negativos
- Renal: Oliguria o pruebas de función renal alteradas

Criterios de exclusión. Serán criterios de exclusión los siguientes:

- Fiebre menor de 38°C
- Fiebre de más de 8 días de evolución
- El tener evidencia clínica y por laboratorio de enfermedades tales como:
  - Infección de vías urinarias altas
  - Infecciones bacteriana del sistema nervioso central
  - Infecciones respiratorias altas (bronquitis, amigdalitis)
  - Otitis media
  - Tuberculosis
  - SIDA
  - Absceso hepático
  - Hepatitis
  - Diarrea como síntoma inicial y principal
  - Varicela
  - El sufrir cualquier otra patología diagnosticada por clínica o paraclínicos.

En los protocolos de vigilancia sindrómica del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, se definen:

Síndrome febril hemorrágico agudo: Síndrome caracterizado por fiebre menor de 3 semanas de duración y dos o más de cualquiera de las siguientes manifestaciones:

- Lesiones cutáneas de tipo hemorrágico (equimosis, hematomas o púrpura)
- Hematemesis
- Epistaxis
- Hemoptisis
- Sangre en las heces (enterorrágia)
- Otras manifestaciones hemorrágicas

- Ausencia de factores predisponentes conocidos del huésped como:
  - Hepatopatía crónica
  - Síndrome hemorrágico de etiología no infecciosa como: intoxicaciones agudas, neoplasias, medicamentos, enfermedades hematológicas o auto inmune, accidentes por animales ponzoñosos, etc.

Enfermedades que pueden incluirse en este síndrome:

- Dengue hemorrágico, dengue clásico con manifestaciones hemorrágicas
- Fiebre Tifoidea
- Leptospirosis
- Hantavirus
- Fiebre amarilla
- Malaria

Síndrome respiratorio agudo: Aparición de tos y dificultad respiratoria en mayores de 5 años, de menos de tres semanas de evolución, con ausencia de factores predisponentes del huésped como hiperreactividad bronquial, asma, neoplasias, etc.

Enfermedades que pueden incluirse en este síndrome son:

- Infección Respiratoria Aguda Grave
- Tos ferina
- Hantavirus
- Peste neumónica
- Ántrax pulmonar

Síndrome diarreico agudo: Síndrome clínico de menos de tres semanas de evolución, causado por diversas etiologías (patógenos bacterianos, virales y/o parásitos intestinales), que se acompaña de la expulsión frecuente de heces blandas y/o líquidas, náuseas, vómitos, fiebre, deshidratación y desequilibrio de electrolitos.

Enfermedades que pueden incluirse en este tipo de síndrome:

- Amebiasis
- Rotavirus
- Enterovirus

- Estrongyloidosis
- Criptosporidiosis

Síndrome icterico agudo: Síndrome caracterizado por aparición aguda de fiebre más ictericia con menos de tres semanas de evolución, sin otro diagnóstico confirmado; con ausencia de factores predisponentes del huésped conocido como: Hepatopatía crónica y Síndrome hemorrágico de etiología no infecciosa, (intoxicaciones agudas, neoplasias, medicamentos hematológicos, enfermedad autoinmune, accidentes por animales ponzoñosos, etc.).

Enfermedades que pueden incluirse en este síndrome:

- Hepatitis
- Leptospirosis
- Malaria falciparum
- Fiebre amarilla

Síndrome Neurológico agudo: Aparición de disfunción del sistema neurológico de menos de tres semanas de evolución, definido con uno o varios de los siguientes signos:

- Deterioro agudo de la función mental (pérdida de la memoria, comportamiento anormal, estado reducido de conciencia).
- Aparición aguda de parálisis
- Convulsiones
- Signos de irritación meníngea
- Movimiento involuntario (Corea, temblor, mioclonus)
- Otro síntoma grave atribuido a una disfunción del sistema neurológico
- Enfermedades que pueden incluirse en este síndrome:
  - Rabia
  - Enterovirus
  - Poliovirus
  - Meningitis bacteriana
  - Meningitis amebiana
  - Cisticercosis

- Botulismo

Otros síndromes notificables: Cualquier otra enfermedad no incluida en las definiciones anteriores, que en su momento sean emergentes o reemergentes.

En un estudio realizado en Bucaramanga Colombia entre los años 2003 y 2004, en donde la premisa de que clínicamente es difícil diferenciar el dengue de otras entidades con sintomatología similar. Procedieron a evaluar la utilidad diagnóstica de la definición de caso presunto de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud, en un área endémica.

Siguieron una cohorte con síndrome febril agudo sin causa aparente (mayores de 12 años), se determinó la sensibilidad, la especificidad y los valores pronósticos de dicha definición que incluye dos o más de estas manifestaciones: cefalea, dolor retrocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucopenia. Los resultados incluyeron 101 pacientes de dengue, confirmados serológicamente o virológicamente, y 89 con síndrome febril agudo de otra etiología. La definición de caso exhibió una sensibilidad de 99%; especificidad de 1%; valor pronóstico positivo de 53%, y valor pronóstico negativo de 50%. Como conclusión la definición clínica es sensible, pero poco específica; por tanto, puede ser útil para tamizaje, pero no ayuda a diferenciar el dengue de otras enfermedades febriles (19). En la tabla 4 se pueden observar los resultados.

En Perú durante los años 2004-2005 se realiza un estudio de Jaén, donde se buscaba la etiología de los pacientes con síndrome febril (13).

- La definición de caso fueron los pacientes febriles sin foco infeccioso aparente entre 5 y 65 años de edad, con más de dos meses de residencia en la zona, que acudieron a los servicios de consulta externa de medicina general o pediatría de alguno de los tres establecimientos, en horario matutino de los días martes y jueves, durante el período entre mayo de 2004 y abril de 2005, con temperatura axilar mayor o igual a 38°C y menos de ocho días de evolución.

**Tabla 4. Sensibilidad, especificidad y valores pronósticos de las manifestaciones que conforman la definición de caso de dengue de la OMS en una cohorte de adultos (mayores de 12 años) con síndrome febril aguda.**

Manifestación	dengue (n=101)	no dengue (n=89)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cefalea	97	84	96,04	5,62	53,59	55,56
Mialgias	95	73	94,06	11,24	54,60	62,5
Artralgias	86	72	85,15	19,10	54,43	53,13
Dolor retroocular	72	57	71,29	35,96	55,81	52,46
Exantema	48	17	47,52	80,90	73,85	57,6
Manifestación hemorrágica *	53	33	52,47	62,92	61,63	53,38
Prueba de torniquete positiva †	44/100	27	44,00	69,70	61,97	52,54
Hemorragia espontánea	15	8	14,85	91,01	65,22	48,50
Leucopenia ‡	89	47	88,12	47,19	65,44	77,78

\* Incluye hemorragias espontáneas o, al menos, una prueba de torniquete positiva.

† Se consideró positiva cuando se observaron más de 20 petequias en una pulgada cuadrada, luego de mantener un torniquete en la media de la presión arterial durante 5 minutos (OMS). Un paciente con dengue no aceptó la realización de la prueba.

‡ Recuento de leucocitos menor de 5.000/mm<sup>3</sup>

Fuente: Biomédica 2005; 25:412-6, referencia (19)

El Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud de Perú en el 2005, presenta en el Manual de Procedimientos Enfoque Sindrómico para el diagnóstico de Laboratorio para durante Brotes, y El Ministerio de Salud de Perú en la Norma técnica de Salud para la atención integral de la persona afectada con leptospirosis de 2008, las definiciones de caso para los síndromes febriles (20) (21).

Síndrome febril: Entre las enfermedades infecciosas que producen un síndrome febril tenemos, malaria, enfermedad de Carrión, dengue, Mayaro, Oropuche, encefalitis equina, arbovirosis grupo C, influenza, rickettsiosis, leptospirosis, brucellosis, fiebre tifoidea, peste, Ehrlichiosis, fiebre Q, otros arbovirus, hepatitis A, B, C, sarampión, rubéola y enfermedad de Lyme<sup>12-14</sup>.

- Definición de caso: Todo paciente con inicio brusco de fiebre (temperatura axilar = 38 °C) y menos de 7 días de evolución, que tenga entre 5 y 65 años de edad.

Se considerará de notificación inmediata obligatoria a los conglomerados de febriles sin foco infeccioso evidente (paciente febril en el cual no se ha identificado signos o síntomas relacionados con un foco infeccioso).

Síndrome febril icterico agudo: Las enfermedades infecciosas en nuestro medio, asociadas al síndrome icterico agudo son: malaria, leptospirosis, enfermedad de Carrión, fiebre amarilla, hepatitis B, hepatitis delta 9-11, 17, 18.

- Definición de caso: Todo paciente que presente fiebre en forma brusca, ictericia y ausencia de factores predisponentes conocidos en el paciente (p. ej. Hepatopatía crónica, hepatopatía inducida por fármacos y autoinmunes).

Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

Síndrome febril con manifestaciones hemorrágicas: Las enfermedades infecciosas en nuestro medio, asociadas al síndrome febril con manifestaciones hemorrágicas: son malaria, leptospirosis, enfermedad de Carrión, fiebre amarilla, dengue hemorrágico, e infecciones por arenavirus y hantavirus 9-14,18.

- Definición de caso: Paciente con inicio brusco de fiebre cuya duración es menor de tres semanas y presenta dos de los siguientes sucesos:
  - Erupción cutánea hemorrágica o purpúrica.
  - Epistaxis.
  - Hemoptisis.
  - Sangre en las heces.
  - Otras manifestaciones hemorrágicas.

Y ausencia de factores predisponentes para hemorragia conocidos en el paciente. Se considerará factor predisponente para hemorragia a lo siguiente (criterios de exclusión):

- Hepatopatía crónica.
- Síndrome hemorrágico de etiología no infecciosa como: intoxicaciones agudas, neoplasias, efectos adversos a medicamentos, enfermedades hematológicas o autoinmunes y accidentes por animales ponzoñosos.

Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

Síndrome febril respiratorio agudo: Las enfermedades que producen un síndrome respiratorio agudo son: tos ferina, Streptococo pneumoniae, Haemophilus influenzae, virus respiratorios, hantavirus, Legionella, psitacosis, fiebre Q y leptospirosis 9,18.

- Definición de caso: Todo paciente mayor de 5 años con inicio brusco de fiebre, acompañado de tos o dificultad respiratoria y ausencia de factores predisponentes conocidos.

Solo los conglomerados de importancia urgente para la salud pública deben ser notificados de inmediato.

Síndrome febril con manifestaciones neurológicas: Las enfermedades infecciosas en nuestro medio que producen un brote de síndrome meníngeo agudo son: meningitis por meningococo, Streptococo pneumoniae, Haemophilus influenzae, rabia, virus encefalítico equino, echo y coxsackie virus.

- Definición de caso: Todo paciente febril, con inicio agudo de alteración del sistema neurológico definida con la presencia de uno o varios de los siguientes signos:
  - Deterioro agudo de la función mental (por ejemplo, pérdida de la memoria, comportamiento anormal, alteración de la conciencia).
  - Aparición aguda de parálisis o convulsiones.
  - Signos meníngeos.
  - Movimientos involuntarios (por ejemplo: corea, temblor, mioclonus).
  - Otro síntoma grave que se crea es una disfunción del sistema neurológico y enfermedad grave.

Y ausencia de factores predisponentes conocidos en el paciente (alteraciones metabólicas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, tirotoxicosis)

Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

Síndrome febril con erupción dérmica: Entre las enfermedades infecciosas que producen un síndrome febril exantemático se encuentran: la enfermedad de Carrión,

sarampión, rubéola, dengue, Mayaro, Oropuche, rickettsiosis, Erlichiosis, fiebre Q, escarlatina bacteriana, enfermedad de Lyme e infecciones por herpes virus 6, Epstein Barr, parvovirus B199,12-15.

- Definición de caso: Todo paciente con cuadro febril de menos de 7 días de duración acompañado de erupción dérmica (exantemática, pápula o vesícula).

Solo los conglomerados de importancia urgente para la salud pública deben ser notificados de inmediato.

Síndrome diarreico agudo: La diarrea es un síndrome clínico de etiología diversa, que se acompaña de la expulsión frecuente de heces laxas o acuosas y a menudo vómitos y fiebre. Es un síntoma de infección por muy diversos patógenos bacterianos o víricos y puede producirse por el cólera, shigelosis, salmonelosis, infecciones por Escherichia coli, Yersinia, (Campilobacter) y gastroenteropatía vírica (rotavirus y adenovirus 4041)16.

- Definición de caso: Todo paciente mayor de 5 años con inicio brusco de diarrea, enfermedad grave y ausencia de factores predisponentes conocidos del paciente.

Solo los conglomerados de importancia urgente para la salud pública deben ser notificados de inmediato.

Síndrome úlcera cutánea necrótica: Entre las enfermedades infecciosas que producen un síndrome úlcera cutánea son: Ántrax o carbunco, chancro sifilítico, erisipela, úlcera tropical, celulitis, dacrocistitis, gangrena gaseosa; además infección por estreptococos y estafilococos, loxocelismo, leishmaniasis cutánea y esporotricosis18.

- Definición de caso: Todo paciente con lesión ulcerosa en piel, con signos de necrosis, de menos de 2 semanas de evolución y ausencia de factores

predisponentes (enfermedad vascular, neuropatías, inducido por fármacos y enfermedades inflamatorias).

Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

Síndrome febril anémico agudo: Entre las enfermedades infecciosas que producen un síndrome febril anémico son: malaria, enfermedad de Carrión, leptospirosis, rickettsiosis.

- Definición de caso: Paciente de cualquier edad o sexo y que presente al examen clínico fiebre y palidez aguda de piel o mucosas o hematocrito < 30%.

## ***Manifestaciones clínicas en el abordaje de síndrome febril***

### **Fiebre de origen desconocido**

En abril de 2003 el Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico de la Universidad de Córdoba Colombia, condujo en compañía de la Secretaría de Salud del Departamento, un estudio de tipo descriptivo observacional sobre un brote de fiebre de origen desconocido (FOD) aparecido en el municipio de Chimá, localidad rural ubicada a 80 km de Montería. La temperatura anual promedio de la zona alcanza los 32°C, su humedad relativa ambiental es 85% y la altura sobre el nivel del mar es 8 m. Al igual que el resto de la costa caribe colombiana, tiene dos estaciones marcadas de verano (diciembre-abril) y lluvias (mayo-octubre).

Aunque todos los pacientes dijeron consultar por fiebre en cerca del 14% no se estableció la fiebre en el momento de la consulta. La cefalea fue referida por 66% de los casos y 62.9% presentaron ambas al ingreso. Las artralgias las refirieron 40% de los casos y acompañadas siempre de fiebre. Las tres condiciones anteriores se presentaron en 30.4% de los casos. La diarrea y el vómito se registraron en 37% y 12%, respectivamente. El dolor abdominal siempre estuvo acompañado de vómitos y, en dos casos, hubo sangre tabla No. 5. Otros síntomas como malestar general o

dolor muscular, no aparecen registrados debido a que los pacientes no tenían esas manifestaciones en el momento de la toma de los datos. (22)

**Tabla 5. Signos y síntomas de pacientes con FOD Chimá, Córdoba, Colombia, 2003**

Signo o síntoma	Nº	%
Fiebre	77	86.5
Cefalea	59	66.3
Fiebre + cefalea	56	62.9
Artralgias	36	40.4
Fiebre + cefalea + artralgias	27	30.4
Dolor abdominal	33	37.1
Fiebre + cefalea + dolor abdominal	27	30.4
Diarrea	22	24.7
Vómito	9	12.1

Fuente: Colomb Med 2005; 36: 254-262, referencia (22) pag 5

La evidencia serológica con base en los resultados confirmatorios por ELISA, los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, permitieron establecer que el brote de FOD en la población estudiada se debió posiblemente al virus del dengue. (22).

El 23 de mayo de 2010, un carpintero de 42 años de edad, de sexo masculino desempleado llegó a una clínica ambulatoria en Puerto Rico reportando una historia de 4 días de fiebre, dolor de cabeza, mialgia generalizada, anorexia, náuseas y vómitos. Él estaba siendo tratado por hipertensión crónica y había sido liberado de la cárcel 2 semanas antes del inicio de la enfermedad. En la evaluación, era febril, hipertenso, con taquicardia, los resultados de laboratorio mostraron trombocitopenia y leucocitosis con predominio de neutrófilos. Se le diagnosticó síndrome viral y se dio de alta con paracetamol, solumedrol y ketoprofeno. (23).

El paciente volvió a la clínica el 25 de mayo con fiebre continua, mialgia, dolor de cabeza que empeora, y dolor en la pantorrilla bilateral, estaba afebril con taquicardia

y se veía gravemente enfermo. No tenía sarpullido, ni ictericia, no soplos cardíacos, ni organomegalia, y sus pulmones estaban claros a la auscultación. La condición del paciente empeoró, requirió manejo en UCI, y poco después, edema generalizado, cianosis, y a pesar de los esfuerzos de resucitación agresiva, murió el 26 de marzo. Todos los resultados de los cultivos bacterianos fueron negativos, al igual que la detección de anti- *Leptospira* IgM. El análisis inmunohistoquímico de riñón, las secciones de hígado, pulmón y corazón mostraron el antígeno *Leptospira*. En la sangre entera se detectó el virus del dengue no estructural (NS) 1 proteína, y el gen NS5 flavivirus se amplificó a partir de ARN extraído del hígado; la secuenciación mostró 98% de homología con DENV-1. (23).

Este caso muestra que los médicos en zonas donde tanto *Leptospira* como Dengue son endémicos deben incluir ambos patógenos en el diagnóstico diferencial al explorar a los pacientes y considerar la posibilidad de co-infección. La administración precoz de la doxiciclina y la penicilina G para el tratamiento de la leptospirosis leve y grave, respectivamente, pueden reducir la duración y severidad de la enfermedad. Para los casos de dengue grave, se debe dar glóbulos rojos empaquetados en respuesta a la anemia grave. Para los pacientes con dengue o leptospirosis, la administración de líquidos por vía intravenosa debe ser estrechamente monitorizada para evitar la sobrecarga de líquidos. (23).

### **Aspectos clínicos del abordaje sindrómico**

En el Perú, en 1999 se establece la vigilancia piloto del síndrome febril ictericohemorrágico agudo en el cual se incluyó a la fiebre amarilla, hepatitis viral, leptospirosis, malaria por *Plasmodium falciparum* y Bartonelosis, con la finalidad de contribuir a disminuir la morbimortalidad de estas enfermedades que constituyen un serio problema de salud pública para ese país (24).

Este estudio longitudinal descriptivo se realizó en el ámbito geográfico de cuatro direcciones regionales consideradas como áreas piloto: Cusco, Ayacucho, Huánuco y Junín. En estas áreas existen nichos ecológicos de enfermedades que cursan

tanto con el síndrome febril hemorrágico agudo como el síndrome icterico agudo. La población realiza una emigración estacional intensa a la selva, asociada a labores agrícolas. En estas áreas de estudio también se observa el fenómeno de silencio epidemiológico, pero a su vez son inaccesibles para el hombre, por ello, es difícil prevenir y controlar la presentación de brotes. La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes que acudieron a los establecimientos de salud de las regiones de salud especificadas (146 en total: 5 hospitales, 13 centros de salud y 128 puestos de salud) entre junio de 1999 y mayo de 2000, los cuales cumplieron con los criterios establecidos en el protocolo de la vigilancia piloto del síndrome febril icterico agudo. En la tabla 6 se observa cómo se distribuyeron los síndromes (24).

**Tabla 6. Distribución de síndrome febril icterico y síndrome febril hemorrágico**

<b>FORMA SINDRÓMICA DE PRESENTACIÓN*</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Síndrome febril icterico	60	98,4
Hemorrágico	16	26,7
No hemorrágico	44	73,3
Síndrome febril hemorrágico	01	1,6
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

\*No se obtuvo información para todos los febriles.

Fuente: Ministerio de Salud de Perú. Protocolo de Estudio Piloto – Vigilancia del Síndrome Febril

Las características clínicas de los pacientes son mostradas en la tabla 7. Se verifica que aproximadamente 100% de los pacientes presentaron fiebre e ictericia como signos y síntomas más frecuentes seguidos de cefalea y palidez. Aproximadamente, la mitad de los casos presentaron vómito, hepatomegalia y mialgias. Con relación a los signos hemorrágicos, los más frecuentes fueron epistaxis (37,5%) y melena (22,0%). Cinco pacientes estuvieron en estado de coma en el momento de su inclusión al estudio (24).

**Tabla 7. Distribución de las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio**

<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL*</b>
Fiebre	63	100,0	61
Ictericia	59	96,2	61
Cefalea	49	84,5	58
Palidez	47	82,5	57
Mialgias	32	59,3	54
Hepatomegalia	32	56,1	57
Vómitos	29	49,2	59
Epistaxis	21	37,5	56
Oliguria	15	26,8	56
Melena	13	22,0	59
Petequias	13	22,0	59
Diarreas	11	19,6	56
Vómitos negros	11	19,3	57
Delirio	10	18,2	56
Equimosis	09	15,5	58
Gingivorragia	07	12,5	56
Coma	05	11,4	44
Bradycardia	05	9,6	52
Albuminuria	04	9,5	42

\*No se obtuvo información para todos los febriles.

Fuente: Ministerio de Salud de Perú. Protocolo de Estudio Piloto – Vigilancia del Síndrome Febril

En el estudio interinstitucional mencionado anteriormente de Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. Las manifestaciones clínicas de los pacientes durante la primera evaluación clínica se muestran en la tabla 8. La fiebre y el malestar fueron los signos y síntomas más frecuentes, seguidos de dolor de cabeza, escalofríos, astenia e hiporexia. En menor frecuencia se observa puño percusión lumbar, diarrea, prurito, exantema y apenas 1,8% de los pacientes presentaron ictericia. Esto evidencia que una elevada proporción de pacientes, acudió al establecimiento con manifestaciones inespecíficas de determinadas enfermedades. (12).

El dengue y la EEV presentan cuadro clínico similar, este último con algunos síntomas diferenciales como pérdida de peso, inyección conjuntival, astenia, malestar y expectoración, que son inespecíficos. Los síntomas y signos diferenciales entre las enfermedades de dengue, EEV y leptospirosis fueron: ritmo

de galope, ictericia, expectoración y malestar. Así mismo los signos diferenciales del tifus en comparación con las otras enfermedades fue la presencia de dolor cervical (12).

**Tabla 8. Distribución de las características clínicas de la población estudiada.**

Signos y síntomas	Toda la población			Según patología			
	n	(%)	Total	Dengue	EEV	Tifus	Grupo C
Fiebre	506	(100)	506	+	+	+	+
Malestar	491	(97,0)	506	+	+	+	+
Dolor de cabeza	446	(88,7)	503*	+	+	+	+
Escalofrío	446	(88,5)	504*	+	+		+
Astenia	438	(86,7)	505*		+		+
Hiporexia	433	(85,6)	506	+	+		+
Mialgias	378	(75,3)	502*	+	+		+
Palidez	357	(70,6)	506	+	+		
Dolor articular	325	(64,9)	501*	+	+		+
Postración	304	(60,4)	503*	+	+		
Dolor retroocular	263	(52,6)	500*	+	+		
Congestión faríngea	258	(51,6)	500*	+	+	+	
Inyección conjuntival	226	(45,5)	501*		+		
Pérdida de peso	227	(45,0)	504*		+		
Tos	199	(39,9)	499*	+	+	+	+
Dolor abdominal	200	(39,8)	503*	+	+		
Nauseas	179	(35,7)	502*	+	+		
Rinorrea	137	(27,5)	499*	+	+	+	
Vómitos	112	(22,3)	502*	+	+		
Adenopatía	109	(22,0)	496*			+	
Puño percusión lumbar	91	(18,2)	500*			+	
Diarrea	82	(16,4)	501*	+	+		
Prurito	76	(15,2)	500*				
Exantema	26	(5,2)	499*				
Ictericia	9	(1,8)	496*		+		

\* No se obtuvo información para todos los febriles.

Fuente: Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2005; 22(3), referencia (12)

## Clínica de dengue y leptospirosis

En septiembre de 2001, el Hawaii State Department of Health (HDOH) contactó a todos los médicos con licencia en Hawaii solicitando que informe de cualquier paciente que se presente con una enfermedad parecida al dengue (DLI). DLI se definió como fiebre o escalofríos y 2 o más de los siguientes síntomas: mialgias, cefalea, artralgia, dolor retro-orbital, erupciones o cualquier síntoma hemorrágico. Además, la vigilancia activa de DLI se llevó a cabo en todos los hospitales de cuidados agudos y clínicas importantes en todo el estado entre el 12 de septiembre 2001 y 30 de abril de 2002. Las historias clínicas y los viajes para cada paciente con DLI fueron revisados por personal del HDOH, y cuando fue posible, las muestras serológicas fueron obtenidas y procesadas por la División de Laboratorios del

HDOH, para anti-dengue IgM y / o IgG. De las 1.644 personas examinadas durante el brote, 122 pacientes habían confirmado la infección por dengue y el resto (1522) carecía de evidencia serológica de infección por dengue reciente. Después del brote, las alícuotas de los sueros se ligaron mediante un número único a la información clínica y demográfica del paciente y se almacenaron a -20 ° C. (25).

Como resultado se compararon los síntomas reportados por los pacientes positivos para leptospirosis con los que dieron negativo para dengue y leptospirosis, y aquellos con infección confirmada por el laboratorio del dengue. Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia y artralgia fueron los síntomas más frecuentes, cada uno reportado por la mayoría de los pacientes en los 3 grupos de pacientes, como se ve en la tabla 9 (25).

Las diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con leptospirosis y las personas con fiebre del dengue por varios signos / síntomas: escalofríos (  $p = 0,05$ ), erupción cutánea (  $p = 0,0001$ ), y una historia de petequias (  $p = 0,0005$ ) fueron las más probables de ser reportados por los pacientes con dengue. (25).

En el período de octubre de 1998 a enero de 1999 fueron afectados 37 funcionarios del Hospital Veterinario de la Universidad Federal de Santa María (HV-UFSM), Rio Grande do Sul, Brasil, por un brote de leptospirosis ocupacional. El HVUFSM es un hospital general, regional, que atiende animales de varias especies y de todas las patologías. El hospital contaba con 66 funcionarios de varios niveles. Se realizó un estudio descriptivo de la serie de casos afectados en el brote, siendo analizados los parámetros clínicos y de laboratorio, como así también las variables epidemiológicas. (26).

El diagnóstico fue sospechado a través de la historia clínica/epidemiológica, asociada a hallazgos en exámenes complementarios inespecíficos (hemograma, bilirrubinemia, creatininemia, fosfatasas alcalina, transaminasas hepáticas, protrombinemia) más serología de leptospira. De los 37 pacientes con diagnóstico de leptospirosis, 22 (59,5%) presentaron un cuadro sintomático leve.

**Tabla 9. Presentación clínica de pacientes con leptospirosis o infección por dengue en comparación con las pruebas de laboratorio para la infección dengue leptospirosis, Hawaii, 2001-2002**

Signo o síntoma clínico	N° con signo o síntoma específico / N° con datos disponibles (%)			Valor P para Leptospirosis positiva en comparación con negativa para dengue y leptospirosis	Valor P para Leptospirosis positiva en comparación con dengue positiva
	Leptospirosis positiva	Negativo para dengue y leptospirosis	Dengue positivo		
Fiebre	49/53 (92)	1008/1106 (91)	114/120 (95)	1	0,5
Dolor de cabeza	44/50 (88)	902/1047 (86)	104/116 (90)	0,84	0,79
Mialgia	43/52 (83)	838/1055 (79)	106/115 (92)	0,72	0,1
Escalofríos	35/49 (71)	739/1032 (72)	100/117 (85)	1	0,05
Artralgia	33/48 (69)	599/987 (61)	85/112 (76)	0,29	0,43
Náuseas / vómitos	23/50 (46)	533/1032 (52)	59/119 (50)	0,47	0,74
Dolor retro-orbital	21/48 (44)	494/958 (52)	68/114 (60)	0,3	0,08
Diarrea	18/48 (38)	335/1010 (33)	39/118 (33)	0,53	0,59
Tos	14/47 (30)	433/1012 (43)	25/118 (21)	0,1	0,31
Dolor de garganta	14/49 (29)	346/990 (35)	27/117 (22)	0,44	0,55
Erupción	13/48 (27)	357/1038 (34)	79/117 (68)	0,35	<0,0001
Congestión nasal	12/49 (24)	338/996 (34)	26/119 (22)	0,21	0,69
Púrpura	2/44 (5)	39/970 (4)	1/116 (1)	0,7	0,18
Epistaxis	2/46 (4)	35/979 (4)	9/113 (8)	0,68	0,51
Petequias	1/46 (2)	68/968 (7)	28/118 (24)	0,36	0,0005
Hematuria	1/46 (2)	22/965 (2)	1/111 (1)	1	0,5
Ictericia	0/46 (0)	25/930 (3)	5/108 (5)	0,63	0,32

Fuente: Underrecognition of Leptospirosis During a Dengue Fever Outbreak in Hawaii U.S. Public Health Service.

Se constataron los siguientes signos y síntomas en orden de frecuencia: cefalea (67,5%); mialgia (62,1%), (48,6% mialgia generalizada y 37,8% localizada en las pantorrillas); somnolencia (54,1%); mareos (45,9%); faringitis (43,2%); fiebre (40,5%); tos (37,8%); linfadenomegalia (32,4%); hiperemia conjuntival (24,4%); debilidad (24,3%); dolor abdominal (21,6%); ictericia (21,6%); vómitos (21,3%); inapetencia (13,5%); hemorragia nasal (10,8%); poliuria (10,8%); exantema (8,1%); oliguria (5,0%); enterorragia (2,7%); hematuria (2,7%) melena (2,7%); hemorragias

subconjuntivales (2,7%) y petequias (2,7%). Ninguno de los pacientes infectados presentó hepatomegalia, esplenomegalia, hematomas ni signos meníngeos. (26).

En diversas series clínicas para leptospirosis se ha observado un amplio espectro de manifestaciones clínicas como se observa en la tabla 10, desde una forma inaparente hasta un compromiso grave de múltiples órganos, potencialmente letal.

**Tabla 10. Frecuencia de síntomas y signos de leptospirosis en diversas series clínicas**

<b>Sintomas</b>	<b>Chile 1960</b>	<b>E.U.A. 1965</b>	<b>Vietnam 1973</b>	<b>Chile 1985</b>
	(n: 100)	(n: 483)	(n: 150)	(n: 36)
	(Ref 13)	(Ref 29)	(Ref 28)	(Ref 6)
Fiebre	100	100	97	100
Cefalea	99	77	98	85
Mialgia	71	68	79	92
Calofríos	-	-	78	39
Náuseas/Vómitos	64	60	41	47
Dolor Abdominal	48	30	28	22
Constipación	35	6	-	33
Diarrea	17	15	29	30,5
Tos	-	23	20	8,3
<b>Signos</b>				
Inyección Conjuntival	36,3	33	42	77,2
Signos meníngeos	22,7	37	12	19,4
ictericia	7,2	43	1,5	19,4
Hepatomegalia	12,2	18	-	8,3
Epistaxis	19,1	3	-	8,3
Esplenomegalia	10,9	5	22	5,6
Exantema	5,5	9	7	5,6

Fuente: www.sochinf.cl , Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 220-226. Referencia (27)

Probablemente, la presentación asintomática sea la más frecuente. En los casos sintomáticos, habitualmente el cuadro se inicia en forma brusca, con calofríos y compromiso agudo del estado general. Como se observa en la tabla 10, publicada en el artículo de la referencia, en la revista chilena Infectología al día, los síntomas y signos más frecuentes encontrados en cuatro series clínicas entre 1960 y 1985, son fiebre (100%), mialgias intensas (71 a 92%), cefalea (85 a 99%), manifestaciones gastrointestinales, como vómitos, alteraciones del tránsito y dolor abdominal (17,2 a 62,3%), inyección conjuntival (36,3 a 77,2%) y síndrome meníngeo (19,4 a 22,7%), en la segunda semana de evolución. (27).

En otra serie de casos se ratifica que la leptospirosis puede presentarse con diferentes formas, grados y combinaciones de compromiso orgánico, ya sea como un cuadro febril inespecífico autolimitado, como afección preferente de uno o más órganos involucrados, o como una enfermedad grave con compromiso multiorgánico y alta letalidad. (27). Clásicamente, se describe como una enfermedad febril bifásica, en que la mayor parte de las manifestaciones clínicas se observan durante el período septicémico, en la primera semana de evolución. La meningitis, en cambio, aparece concomitantemente con la nueva onda febril, en la segunda semana del curso clínico (período immune). Estas manifestaciones clínicas se pueden agrupar, constituyendo las formas clínicas clásicamente descritas, como se señala en la tabla 11. (27).

**Tabla 11. Formas clínicas de leptospirosis en 36 casos**

<b>Forma Clínica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
* Específica (total)	19	52,8
Renal	12	33,3
Meníngea	9	25
Hepática	7	19,4
Enfermedad de Weil	2	5,5
*Inespecífica	17	47,2

Fuente: www.sochinf.cl , Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 220-226. Referencia (27)

En 52,8% de los casos observamos alguna evidencia de compromiso específico de uno o más órganos, y en 47,2%, un síndrome febril inespecífico. En esta serie no se observó compromiso pulmonar. La forma clínica más grave, clásicamente llamada enfermedad de Weil, con compromiso multisistémico: hepático, renal, hemorrágico, meníngeo, y eventualmente pulmonar, es poco frecuente (5 a 10% de las personas infectadas), y se ha visto asociada con mayor frecuencia a *L. icterohemorrhagica*. El compromiso hepático. Se manifiesta clínicamente por hepatomegalia e ictericia, secundarias a la invasión de sinusoides, espacio de Disse y hepatocitos, experimentando estos últimos, una destrucción focal limitada. (27).

El compromiso renal se manifiesta por insuficiencia renal con patrón de nefrosis hipoxémica, aunque asociada a elementos sugerentes de daño celular mediado por toxinas. Se observa vasculitis, hemorragias, edema intersticial, necrosis del epitelio tubular y ruptura de la membrana basal. Puede producirse insuficiencia renal no oligúrica, asociada a hipokalemia. El compromiso renal evoluciona como un evento reversible. El compromiso pulmonar ocurre con frecuencia variable, generalmente es leve a moderado y excepcionalmente, comanda la gravedad del cuadro. El hallazgo predominante es un compromiso hemorrágico traqueal, intersticial e intra-alveolar, que se traduce en hipoxia, insuficiencia respiratoria y en ocasiones, hemoptisis. En 80 a 85% de los casos con hemoptisis y la radiología de tórax demuestra infiltrados reticulo-nodulares. (27).

El compromiso meníngeo varía en frecuencia entre 5 y 37%. Se manifiesta por cefalea intensa, vómitos, signos de irritación meníngea y, rara vez, compromiso de conciencia. Ocurre en la fase inmune y se traduce en alteraciones del examen citoquímico del LCR, con un patrón de meningitis linfocitaria. Como compromiso ocular es frecuente encontrar hemorragia subconjuntival. Ocasionalmente, puede producirse uveítis, manifestada por visión borrosa, fotofobia y dolor. Esta lesión suele aparecer en forma precoz en la infección aguda o, tardíamente, meses después. Plank y Dean comunicaron que 16% de los pacientes en su serie tenían vasculitis del ojo. Se ha postulado que la persistencia de antígenos provoque una reacción autoinmune. (27).

La infección por leptospirosis durante la gestación puede afectar el curso del embarazo por efecto de la fiebre y las alteraciones patológicas en la madre o por transmisión transplacentaria al feto, pudiendo ocurrir daños de diversa magnitud que, eventualmente, induzcan interrupción del embarazo. Rara vez se han descrito secuelas. En 1993, Shaked comunicó una revisión de 16 casos de mujeres embarazadas que presentaron leptospirosis en distintas etapas de la gestación. Se produjeron abortos en ocho casos, en embarazos de 6 a 34 semanas. En tres casos hubo infección congénita, tratada con buen resultado. Otras cuatro pacientes tuvieron partos normales, con un recién nacido fallecido a las 38 horas. La letalidad en las formas graves es de 5 a 40%. (27).

## **Clínica de Rickettsiosis**

Aún hoy en día el diagnóstico de la fiebre de las Montañas Rocosas se basa en la presentación clínica y la epidemiología, puesto que no existen pruebas diagnósticas durante la fase aguda que sean de fácil implementación en laboratorios no especializados (Chapman et al. 2006). El período de incubación varía entre 2 a 14 días, con una mediana de 7 días; variaciones en el tiempo de incubación pueden estar relacionadas, en parte, con el tamaño del inóculo. La enfermedad usualmente inicia con fiebre, mialgia y dolor de cabeza. El exantema maculopapular se constituye en un signo diagnóstico, el cual inicia principalmente alrededor de las muñecas y tobillos, o puede iniciarse en el tronco. Sin embargo, se presenta solamente en el 50% de los casos. Los sistemas renal y respiratorio, así como el sistema nervioso central, suelen estar involucrados en los pacientes con fiebre manchada de las Montañas Rocosas, asociándose con mal pronóstico. (28).

La presentación del tifo murino es inespecífica y sus síntomas asociados más frecuentes son fiebre (96%), dolor de cabeza (45%-88%), escalofríos (44%-78%), mialgias (33%) y náuseas (33%) (Dumler et al. 1991). A medida que la enfermedad progresa, muchos pacientes continúan con fiebre y pueden presentar síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y anorexia) (Dumler et al. 1991; Bernabeu- Wittel et al. 1999). Los signos y síntomas neurológicos se han reportado en aproximadamente 45% de los pacientes, los cuales usualmente manifiestan confusión, estupor y ataxia (Azad 1990). El curso clínico del tifo murino, en general, no es complicado; sin embargo, algunos pacientes desarrollan compromiso del sistema nervioso central e insuficiencia renal. (28).

Por otro lado, el período de incubación para el tifo epidémico es usualmente de 10 a 14 días. Los síntomas clínicos al inicio de la enfermedad son fiebre y dolor de cabeza; los pacientes desarrollan exantema en el tronco y área de las axilas después de 5-6 días del contacto con el microorganismo. Los signos neurológicos son comunes; los pacientes pueden caer en coma, el cual es frecuentemente asociado con fiebre alta e hipotensión. La enfermedad puede llegar a ser fatal en el

10%-30 % de los casos. *R. prowazekii* puede persistir en los pacientes que han logrado sobrevivir a la enfermedad, y es reactivada bajo condiciones de estrés (tifo recrudesciente o enfermedad de Brill-Zinsser) (28).

En Villeta, entre 2003 y 2004 se reportaron nuevos casos de enfermedades febriles con características clínicas y epidemiológicas compatibles con la fiebre manchada por rickettsias, algunos de los cuales terminaron en la muerte de los pacientes; este hallazgo motivó la creación de un estudio cuyo objetivo principal fuese evaluar la magnitud de esta enfermedad como problema de salud pública en la zona rural de Villeta. La hipótesis sobre la cual se trabajó fue: en una zona donde previamente se han descrito casos de rickettsiosis y donde hay una alta frecuencia de eventos febriles con etiología desconocida, es probable que existan enfermedades causadas por rickettsias enmascaradas bajo otros diagnósticos. (29).

El primer caso que se recibió, era una mujer de 32 años embarazada (26 semanas), quien presentó dolor abdominal, dolor de cabeza y fiebre, en diciembre de 2003; su diagnóstico inicial fue faringitis, para lo cual recibió como tratamiento amoxicilina, sin mejoría. La paciente desarrolló exantema máculo-papular, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, leucocitosis, trombocitopenia y falla respiratoria. Posteriormente se presentó un contacto de esta paciente con los mismos síntomas, y dos perros murieron pocos días antes con síntomas similares. Estudios por laboratorio evidenciaron una homología del 100% con la cepa *R. rickettsii* Sheila Smith. El segundo caso fue un hombre de 31 años de edad, quien en mayo de 2004 presentó fiebre y fuerte dolor de cabeza; el diagnóstico inicial fue dengue. Tres días después presentó estupor y fue hospitalizado; en pocas horas entró en coma y falleció. El análisis inmunohistoquímico reveló los mismos hallazgos del paciente descrito anteriormente. (29).

En el mes de marzo de 2007, la Secretaría Departamental de Salud de Córdoba informó al INS la ocurrencia de tres casos fatales por síndrome febril de etiología desconocida, ocurridos durante los días 23 y 28 de febrero de 2007, en el municipio de Los Córdoba, zona rural, vereda Contrapunto. Se utilizó como definición de caso todo paciente procedente del municipio de Los Córdoba, con fiebre igual o

mayor que 38 grados centígrados, acompañada de cefalea, escalofrío, malestar general, mialgias, artralgias, mareo, astenia, anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea o dificultad respiratoria, sin importar los hallazgos paraclínicos, y en el que no se documentara de forma clínica o de laboratorio clínico una causa que explicara los síntomas. De los 18 pacientes que tenían muestra de suero pareada, se logró confirmar por IFI el diagnóstico de rickettsia del grupo de las fiebres manchadas en siete pacientes; dos de ellos mostraron un incremento de títulos de anticuerpos de clase IgM, y el resto incrementó títulos de anticuerpos de clase IgG. (29).

## **Clínica en Encefalitis Equina Venezolana**

El brote de encefalitis equina venezolana que se produjo en Venezuela y Colombia en 1995 se originó como consecuencia de un aumento de la actividad vírica en las áreas donde la enfermedad se había observado desde 1993 en una población de équidos susceptibles. Desde el inicio de la epidemia hasta el 31 de octubre, las autoridades nacionales habían notificado 11.390 casos febriles en personas compatibles con encefalitis equina venezolana y 16 muertes. La enfermedad se ha confirmado en 185 personas mediante el aislamiento del virus o la prueba de hemaglutinación-inhibición. (30)

Durante la primera semana de septiembre, los servicios rurales de salud de las localidades de Mayapo, Manaure y El Pájaro del Departamento de la Guajira notificaron un aumento del número de pacientes con fiebre, cefalea, mialgias, postración y vómitos. Pocos pacientes tuvieron convulsiones u otros signos neurológicos. Hasta el 31 de octubre, se habían notificado 14.156 casos en personas compatibles con la encefalitis equina venezolana. De ellos, 1258 requirieron hospitalización y 26 fallecieron como consecuencia de la enfermedad. Los resultados de una encuesta aleatoria llevada a cabo en los hospitales de Manaure, Riohacha, Uribia y Maicao mostraron que se habían afectado personas de todos los grupos de edad. La tasa de letalidad estimada fue 0,7%, y solo 4% de los

pacientes con enfermedad aguda desarrollaron síntomas neurológicos, fundamentalmente niños. (30)

El periodo de incubación de la EEV varía entre 1-5 días, la enfermedad tiene un comienzo súbito con escalofrío, dolor de cabeza, fiebre, dolores musculares y postración, leves movimientos de los ojos y rigidez de la nuca; la astenia, el mareo y el malestar general producen incapacitación del paciente. La temperatura es moderadamente alta acompañada de congestión conjuntival y enrojecimiento facial; pueden estar presentes faringitis linfadenitis cervical y distensión abdominal. Los síntomas disminuyen en pocos días con desaparición de la fiebre pero el dolor de cabeza y la debilidad persisten por varios días. (31)

Los síntomas neurológicos y encefalitis solo ocurre en un 4-14% de los casos especialmente en niños y ancianos, sin embargo es muy frecuente la somnolencia y los temores lo que sugieren una leve afección neurológica. De los pacientes hospitalizados con afecciones neurológicas incluyen: 85% niños < de 10 años, 15% de adultos > de 50 años y 1% adultos jóvenes. Los síntomas neurológicos aparecen al final de la enfermedad durante la defervescencia y frecuentemente se asocian con convulsiones, debilidad motora, parálisis y signos específicos de afectación del cerebelo; más de la mitad de los pacientes hospitalizados presentan aumento de la presión intracraneana pero el estupor y coma son menos frecuentes. La mortalidad es del 10 al 25% entre los pacientes hospitalizados con encefalitis y 0,2% de todos los casos sintomáticos. Actualmente no existe un medicamento específico para el tratamiento de la EEV, por lo tanto este se basa en el manejo sintomático y de soporte con anticonvulsivantes, debe monitorearse la ventilación en pacientes con la disminución del nivel de conciencia, igualmente los niveles de sodio y la osmolaridad en suero para minimizar la inflamación del cerebro. (31)

En los casos de Encefalitis Equina del Este (EEE) niños y ancianos están más propensos a enfermar; el periodo de incubación varía entre 3-10 días; en niños el cuadro se caracteriza por inicio súbito y evolución rápida de los síntomas neurológicos que conducen al coma y la muerte en un 30-70% de los casos. En algunos niños y adultos puede presentarse un pródromo de varios días antes de las

manifestaciones neurológicas, este periodo incluye fiebre, mialgias fotofobia, estos síntomas que pueden mejorar pero en pocos días se produce una exacerbación del dolor de cabeza, mareo, vomito letargo, seguido de rigidez de nuca, confusión y convulsiones que conducen al coma en 24 a 48 horas. La fiebre puede ser superior a 39° C los signos de Kernig o de Bruzinski están presentes en la mayoría de los pacientes, otras anormalidades como nistagmus, desviación de la pupila, parálisis flácida o espástica y reflejos anormales, el examen radiológico revela edema cerebral e inflamación del SNC, El deterioro neurológico progresa hasta el coma y muerte. Al igual que en la EEV no existe tratamiento específico para la EEE, por lo que este debe basarse en el manejo intensivo del paciente. (31)

Las infecciones por Encefalitis Equina del Oeste (EEO) casi siempre son subclínicas, son muy frecuentes entre habitantes de las áreas rurales, se estima que la proporción de infecciones aparentes/inaparentes es de 1:58 en niños menores de 4 años y de 1:1.150 en adultos. El periodo de incubación varía de 2 a 10 días y la enfermedad tiene un comienzo súbito con dolor de cabeza seguido de decaimiento, escalofrío, fiebre, mialgias y malestar general. Estos síntomas se acentúan en los días siguientes, con vómito, somnolencia, confusión y postración. Los síntomas neurológicos se limitan a debilidad y temblores generalizados especialmente de las manos, labios y lengua. Generalmente la mejoría comienza varios días después de la defervescencia, entre 1 semana a 10 días. Los casos leves de la enfermedad presentan fiebre, dolor de cabeza y fatiga que persiste por varios días o semanas. (31).

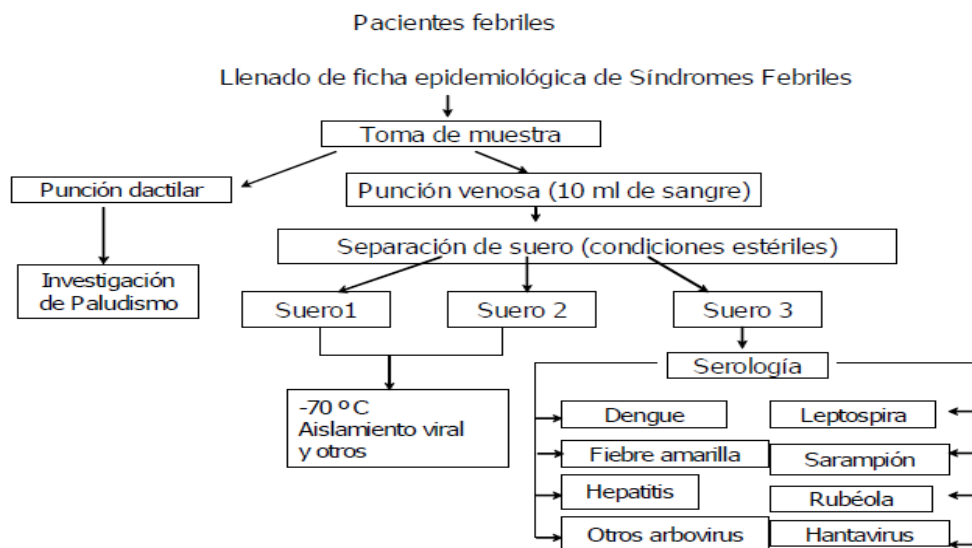
Si bien la presentación clínica puede variar y no distinguirse de otras formas de encefalitis vírica, en las zonas donde se detecte actividad viral de EEV o algún síndrome encefalítico en equinos, deberán vigilarse los casos febriles de personas atendidas en hospitales y centros de salud y obtenerse muestras de sangre de los pacientes para confirmar el diagnóstico en el laboratorio. Todo caso clínico humano que presente fiebre y signos neurológicos (cefalea intensa, somnolencia, náuseas, vómito, etc.) debe definirse como caso probable de EEV y notificarse. Las parálisis de los pares craneales, particularmente el III y IV, son frecuentes y pueden acompañarse de convulsiones y estado de coma. La similitud clínica de la EEV y el

dengue, y la frecuente aparición de las dos infecciones en algunos lugares indican la importancia de determinar con precisión los vectores involucrados en el brote y elegir las medidas de control correspondientes. (32).

### Algoritmos de laboratorio en abordajes de síndrome febril.

El Centro de Enfermedades Tropicales, (CENETROP) en Bolivia, a partir de 1996, motivado por apoyar al Sistema Nacional de Salud y con apoyo de la cooperación Belga, lleva adelante la iniciativa de implementar como experiencia piloto la vigilancia de síndromes febriles en centros centinelas de la ciudad de Santa Cruz. En 1998, se extiende la vigilancia con enfoque sindrómico a dos centros centinelas del área rural. Y en la figura 1 se presenta el algoritmo de laboratorio utilizado.

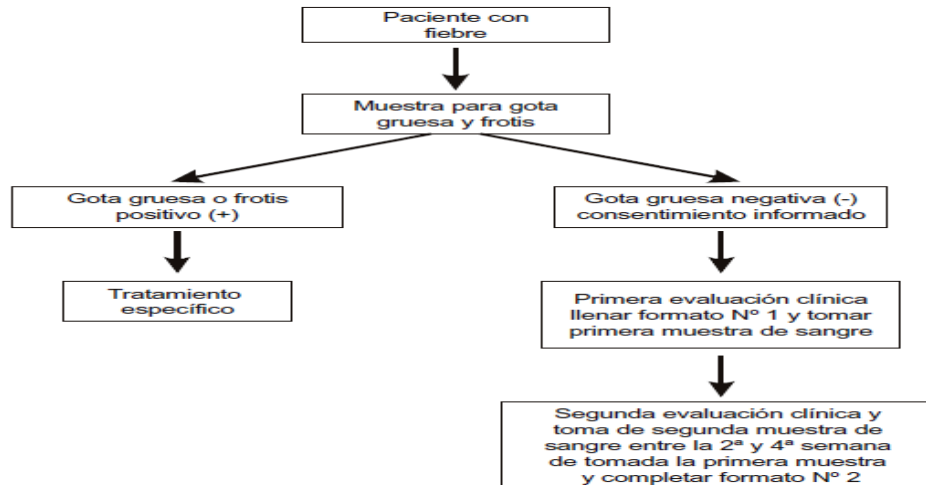
Figura 1. Algoritmo Laboratorial (Área rural)



Fuente: PAHO. Atlanta 2002 (11)

En el estudio de Perú de 2000 – 2001 referenciado anteriormente, se usó el siguiente flujograma de atención a los pacientes, figura 2.

Figura 2. Flujograma de atención a pacientes en el laboratorio

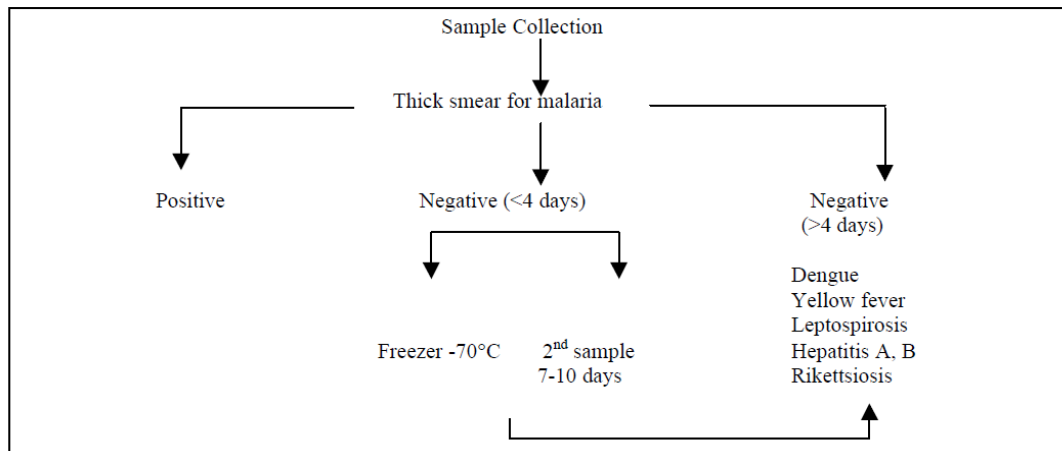


Fuente: Ministerio de Salud del Perú, Instituto de investigación de enfermedades tropicales de la marina de los Estados Unidos

El estudio el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) en Bolivia, en una clínica que da a la salud a grupos de población de la ciudad y los sitios rurales de Santa Cruz, se atendieron aproximadamente 100 pacientes con síndrome febril no específico, de ellos el 40% se quedaron sin diagnóstico etiológico. Los pacientes que buscaron atención médica en la primera semana de cada mes para enfermedades febriles fueron incluidos en el estudio.

El algoritmo usado para el diagnóstico se muestra en la figura 3. En primer lugar, utilizaron gota gruesa, en busca de descartar la malaria. Si gota gruesa era negativa para malaria y la aparición de los síntomas era de más de 4 días, a las muestras de laboratorio se les buscaban anticuerpos IgM para detectar dengue y fiebre amarilla. Si las pruebas anteriores eran negativas, entonces adicionalmente se buscaba anticuerpos, para la presencia de hepatitis A, B, leptospira, y rickettsia. Se tomaba la muestra antes del cuarto día desde el inicio de los síntomas, una segunda toma de muestra siete a diez días desde el inicio de los síntomas. Si la segunda muestra era positiva para IgM dengue o fiebre amarilla, a continuación, la muestra se cultivaba en células C6/36 para la identificación de los serotipos del dengue. Más tarde, se realizaban estudios virales de genotipado para fiebre amarilla en el Laboratorio de la Universidad de Galveston, Texas. Si la infección por hantavirus se sospecha y existía dificultad respiratoria en el paciente, se realizaba un ELISA para hantavirus.

**Figura 3. Algoritmo de laboratorio empelado en el estudio de CENETROP.**



Fuente: PAHO. Atlanta 2002 (11)

En el manual de procedimientos enfoque sindrómico para el diagnóstico de laboratorio durante brotes del Instituto Nacional de Perú para el año 2005, se presentó el algoritmo de laboratorio para el abordaje en pacientes con síndrome febril, figura 4.

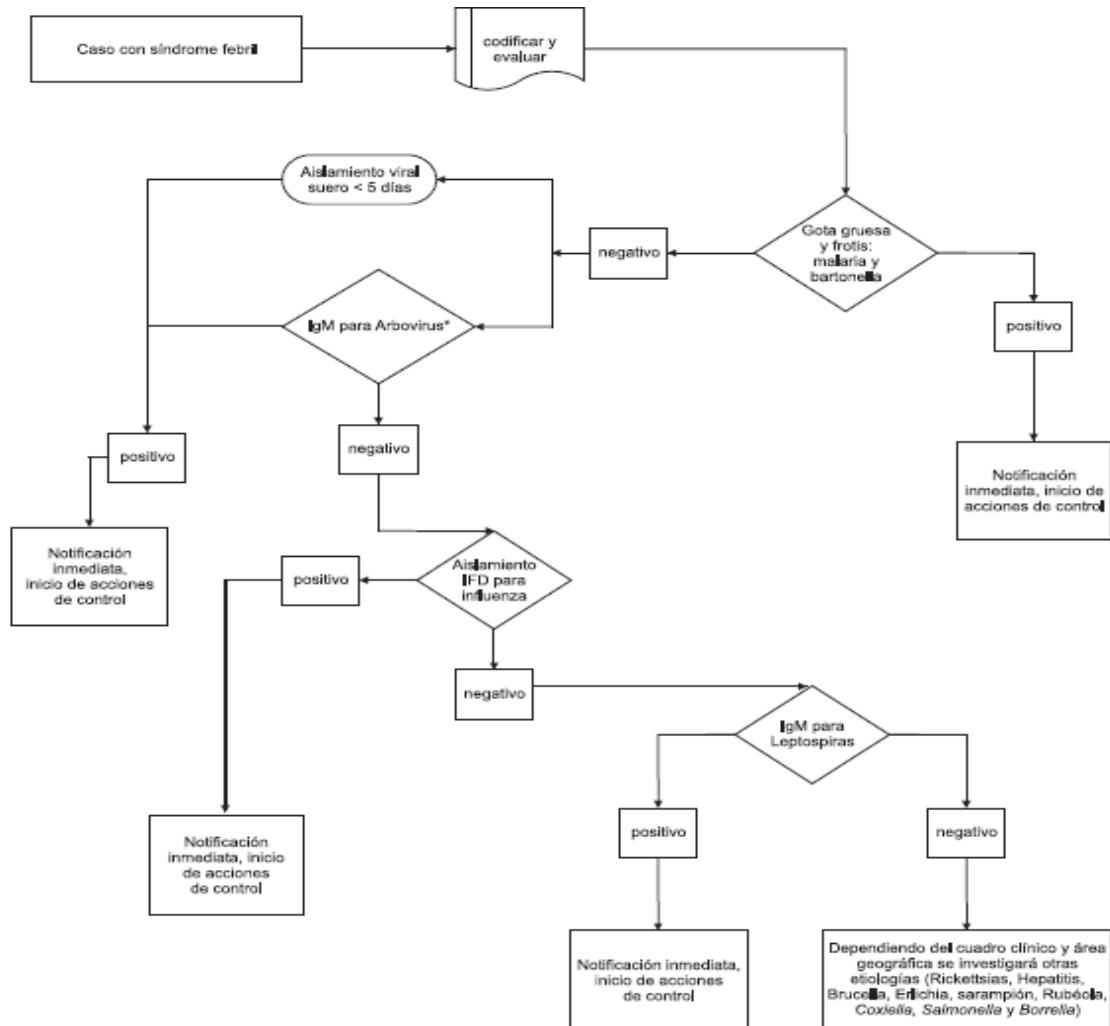
Teniendo en cuenta las patologías en las que se está haciendo la propuesta de vigilancia es decir, Leptospirosis, rickettsiosis y encefalitis equina venezolana se hace una revisión bibliográfica de su diagnóstico encontrando lo siguiente:

## **Diagnóstico de Rickettsiosis**

Las Rickettsiosis se encuentran entre las zoonosis que amenazan en forma considerable la Salud Pública y veterinaria, debido a que pueden pasar insospechadas y afectar varios sectores de la población. Aunque se desconoce la distribución real de la enfermedad por falta de atención o carencia de métodos de diagnóstico efectivos, se reconoce el posible aumento progresivo de su incidencia. La dificultad y retraso en el diagnóstico de las rickettsiosis debido a su asociación con otras enfermedades febriles pueden llevar a complicaciones graves y fatales si no reciben tratamiento antibiótico adecuado y oportuno. Se requiere la aplicación de

métodos apropiados de diagnóstico y de vigilancia epidemiológica en la identificación, control y prevención de esta enfermedad.

Figura 4. Ruta de procesamiento de muestras en el laboratorio.



\* Fiebre amarilla, dengue, Oropuche, Mayaro, encefalitis equina venezolana y grupo C.

Fuente: Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos enfoque sindrómico para el diagnóstico de laboratorio durante brotes. Serie de normas técnicas No. 42. Lima, 2005.

El diagnóstico de una infección por Rickettsias puede ser confirmado por detección de antígenos, aislamiento en cultivos, a través de técnicas serológicas o Técnicas moleculares.

En un estudio coordinado por Didier Raoult, de la Universidad del Mediterráneo, en Marsella, a 39 pacientes con evidencia de infección por *R. africae*, se les practicó los ensayos de microinmunofluorescencia, Western blot y adsorción cruzada, mostrando en forma combinada una sensibilidad del 56%; sin embargo, cada una de las pruebas mostró una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% (33).

### ***Detección de antígeno***

**Coloración.** Aunque la tinción Gram es poco sensible para la demostración de las rickettsias intracelulares, estas presentan una reacción de tinción Gram negativa, excepto *Coxiella burnetti* (causante de la fiebre Q), que es Gram positiva. Son bacilos cortos o cocobacilos de 0,8 a 2,0  $\mu$  de largo y 0,3 a 0,5  $\mu$  de diámetro (34,35). Las rickettsias son microorganismos que no son fáciles de colorear con los métodos habituales y por ello requieren métodos de coloración especiales como son: Giemsa, Macchiavello o Jiménez; cuando se utiliza Giemsa, estas bacterias se tiñen de púrpura rojizo, de rojo brillante cuando se utiliza Macchiavello, excepto el tifus de los matorrales los cuales se colorean de color azul, y de rojo intenso en fondo verde con la tinción de Jiménez. Estas tinciones no son aptas para visualizar estos microorganismos en tejidos fijados (35, 36).

**Técnica Inmunohistoquímica (IHC).** Útiles para la detección de antígenos de Rickettsias en muestras de tejidos embebidos en parafina.

Se realizan biopsias cutáneas de lesiones por salpullido y escaras, se enfrentan a anticuerpos monoclonales dirigidos contra el lipopolisacárido de Rickettsia. Los conjugados son marcados con immuno-peroxidasa, fosfatasa alcalina o fluoresceína (Prueba de Inmunofluorescencia directa para antígeno) (36, 37, 37,39, 40).

Estas técnicas han reportado en varios casos especificidad del 100%, sensibilidad entre 53% y 75% y valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de infecciones por Rickettsia (34,38, 41); sin embargo, los antígenos detectados por IHC no son necesariamente indicativos de rickettsias viables e infecciosos (40).

**Ventajas:**

- De gran utilidad para establecer un diagnóstico oportuno a partir de biopsias cutáneas de exantemas durante la fase aguda de la enfermedad.
- Ha sido aplicada exitosamente a secciones congeladas.
- Útiles en diagnósticos postmortem.

**Desventajas:**

- No es ampliamente usado para el diagnóstico de la rickettsiosis.
- No se dispone de estos anticuerpos en forma comercial.
- Solo es utilizada por algunos laboratorios de investigación (36).

***Aislamiento por cultivo.***

Los cultivos celulares especiales son usados hoy en día para aislar Rickettsias de muestras clínicas (sangre o tejido) con líneas celulares como L929 (mono capa de fibroblastos), línea de células Vero (mono capa de células de riñón de mono), usando la técnica de frascos de concha de centrifugación, y la posterior identificación de Rickettsias a través del examen microscópico. Otras líneas como la MRC5, HEL y el ensayo en Shell vials también se han comercializado (36, 37, 42).

Las muestras de sangre, deben ser obtenidas en tubos estériles con heparina o citrato antes de la administración de agentes antimicrobianos que sean activos contra las rickettsias (43, 44).

Los medios una vez inoculados son centrifugados a 700 x g por 1 hora a temperatura ambiente para intensificar la adhesión y entrada de rickettsias dentro de las células huéspedes son incubados con medio esencial mínimo. A las 48 y 72 horas, la cubierta de vidrio es examinada por la tinción de Giemsa o de Jiménez o por Inmunofluorescencia. La detección de 4 o más organismos es interpretada como un resultado positivo. En Francia fueron detectadas las rickettsias a las 48 horas de crecimiento en 82% de las muestras positivas (36, 37, 40).

En un estudio de Fourniery y Raoult de las muestras de biopsias de pacientes con rickettsiosis definitivas, 32 de 103 (31,0%) fueron positivos por cultivo (45), en otro estudio llegó a ser del 59% en muestras de pacientes tomadas antes de la terapia con antibióticos (34). Resultados negativos se han obtenido de pacientes con terapia antimicrobiana previa (44).

**Ventajas:**

-De gran utilidad para establecer un diagnóstico en la fase aguda a partir de muestras como sangre heparinizada, sangre entera, plasma, escaras, biopsias y tejidos de necropsia, los cuales deben ser tomados en los primeros siete días de la enfermedad.

-Útil en biopsias cutáneas de exantemas durante la fase aguda de la enfermedad.

-Útiles en muestras de artrópodos.

-Establece un diagnóstico definitivo.

-Las muestras antes de ser cultivadas se pueden conservar a 4°C dentro de las 24 horas, o por más tiempo, si rápidamente son congeladas a -70°C o en nitrógeno líquido.

**Desventajas:**

-Desarrollado por pocos laboratorios (generalmente de investigación).

-Las muestras deben ser recolectadas antes de la administración de antibióticos.

-Las muestras clínicas deben ser recolectadas y manipuladas de una manera aséptica.

-No son la mejor opción para diagnóstico rápido.

-Las rickettsias no pueden ser aisladas a partir de muestras almacenadas inadecuadamente.

-Debido al riesgo potencial de exposición a aerosol, el procedimiento de aislamiento debe ser realizado en Laboratorios con nivel 3 de Bioseguridad, en una cabina con flujo laminar y equipos de protección personal adecuados (guantes, traje y máscara) ya que menos de 10 organismos pueden causar la enfermedad por inhalación (37, 41).

### ***Prueba de detección inmunoquímica en células endoteliales circulantes.***

Recientemente la detección inmunoquímica de *R. conorii* en células endoteliales en circulación (CEC) ha sido acompañado por la captura de células endoteliales infectadas a partir de muestras de sangre, usando perlas magnéticas recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico de célula endotelial y posterior identificación mediante el uso de Inmunofluorescencia (46). En un estudio de La Scola y Raoult, este método alcanzó una sensibilidad de 50%, una especificidad de 93.8%, VPP de 94.1%, y VPN de 48.4% (37, 44). Esta metodología parece no estar influenciada por el previo uso de antibióticos o la presencia de anticuerpos específicos como en el caso de los cultivos (34).

#### **Ventajas:**

- Puede representar una alternativa al cultivo.
- Puede mostrar la persistencia en circulación de bacterias no viables.

#### **Desventajas:**

- Sensibilidad baja.
- Técnica compleja debido a la dificultad de observar los límites celulares.

### **Técnicas serológicas**

Algunos de los ensayos no proporcionan detección confiable, sensible y precisa de anticuerpos específicos en el momento en que decisiones terapéuticas deberían ser tomadas, ya que usualmente son detectados durante la convalecencia. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de una infección ya que de acuerdo con algunos estudios, por los días 7-10 de enfermedad, el 50-60% de los casos tienen anticuerpos detectables, y por los días 10 al 15, el 75% de los casos tienen anticuerpos detectables, por eso las pruebas serológicas tienen limitado valor diagnóstico ( 37,42).

### ***Prueba de Inmunofluorescencia indirecta (IFA).***

IFA se basa en la detección de anticuerpos contra *Rickettsia*. Las muestras de suero se incuban con los antígenos rickettsiales inmovilizados en los portaobjetos; los anticuerpos presentes que se hayan enlazado son detectados con un conjugado específico marcado con fluoresceína. Cuando se observan a través de un microscopio UV, las muestras positivas mostrarán una fluorescencia verde manzana (47).

El ensayo indirecto de Inmunofluorescencia (IFA) se ha convertido en el más ampliamente usado incluso como método de referencia. Se han encontrado títulos más altos de IgM e IgG durante la convalecencia que los comparados con la fase aguda. Estas pruebas no son muy adecuadas cuando las muestras de sangre se toman al inicio de los síntomas, siendo necesario una muestra en la fase de convalecencia (muestra pareada con 15 días de diferencia) con incremento de por lo menos cuatro veces en los títulos de anticuerpos, para confirmar el diagnóstico (33, 34, 36, 37, 41, 48, 49, 50).

Aunque la especificidad de la prueba es relativamente alta ( $\geq 92\%$ ), el valor predictivo de la prueba positiva depende de que la prevalencia o la probabilidad previa de infección sean relativamente altas. La sensibilidad de la IFA es alta (88 a 100%), sin embargo, el valor predictivo de una prueba negativa es muy alto cuando muestras de fase aguda y convaleciente se comparan; el valor predictivo de una prueba negativa es bajo cuando sólo una muestra de la fase aguda se prueba, ya que la sensibilidad en esa fase de infección es bajo (generalmente  $< 40\%$ ) (47).

Desde hace varias décadas se vienen comparando las técnicas IFA con otras técnicas como la Fijación de Complemento y la Microaglutinación, observándose que IFA sigue siendo la prueba serológica más apropiada en el dx de las rickettsiosis (51).

El punto de corte para considerar títulos significativos varía de acuerdo al grupo bacteriano, región endémica, microscopio y reactivos usados (37, 52).

En un estudio realizado en el Perú por Anaya y Col. la sensibilidad de la prueba IFA fue del 82,0%, la especificidad de 91,7%, el valor predictivo positivo de 94,3%(50). Antibióticos como la tetraciclina pueden contribuir a resultados falsos negativos (53).

**Ventajas:**

- Es la prueba serológica Gold Standard.
- Permite identificación de IgG e IgM.

**Desventajas:**

- Detectados al final de la primera semana de fase aguda de la enfermedad.
- No permite diferenciar si las infecciones son por Rickettsias del Grupo Fiebres manchadas o del Grupo Tifus cuando se usan múltiples antígenos por pozo (50, 34).
- La no disponibilidad de microscopio ultravioleta.
- Requiere personal entrenado.

***Prueba de inmunoensayo de enzimas (EIA).***

La prueba EIA consiste en la detección de anticuerpos contra Rickettsia presentes en el suero. Las muestras se incuban con los antígenos rickettsiales que recubren los pocillos; los anticuerpos presentes que se hayan enlazado se unen a un conjugado con peroxidasa y después son evidenciados con el substrato cromogénico (54). La prueba de ELISA ha mostrado ser una técnica reproducible, altamente sensible y específica como la IFA para el diagnóstico de rickettsiosis, pero el mayor inconveniente es que la preparación del antígeno purificado es compleja y demanda mucho tiempo (34). En el mismo estudio de Anaya y Col. la sensibilidad fue de 78,0%, la especificidad de 80,0% y el valor predictivo positivo de 87,6% (50).

En una evaluación comparativa del inmunoensayo de punto con la prueba IFA, para detectar anticuerpos contra Rickettsia typhi, los investigadores encontraron que los títulos de 1:64 y 1:128 por IFA mostraron con el EIA de punto una sensibilidad de 88.2 and 91.4% y una especificidad de 91.8 and 87.7%, respectivamente. Las dos

pruebas se correlacionaron significativamente tanto con IgG como con IgM. La EIA es una prueba rápida, simple y 100% confiable (55).

La prueba ELISA (Con lipopolisacárido) resultó favorable para diferenciar serológicamente la fiebre manchada del mediterráneo (FMM) y el Tifus murino cuando se encuentran reacciones cruzadas en las IFAs. La técnica ELISA también puede servir como herramienta de diagnóstico para rickettsiosis en laboratorios que carecen de tecnologías complejas (54).

**Ventajas:**

- Técnica altamente sensible y reproducible.
- Presenta resultados de sensibilidad y especificidad similares a IFA.
- Permite la diferenciación de anticuerpos IgG e IgM (34).
- Prueba de elección para uso en laboratorios clínicos que carecen de la capacidad para realizar rutinariamente la prueba IFA.

**Desventajas:**

- La mayor complejidad para su implementación radica en los costos de producción del antígeno (50).
- Requiere equipo lector de ELISA.

***Técnica de Inmunoperoxidasa (IP).***

El procedimiento es el mismo que para IFA pero la fluoresceína es reemplazada por la enzima peroxidasa (34). Resultados similares a IFA se han obtenido en los ensayos indirectos de immuno-peroxidasa para tifus de los matorrales, tifus murino, fiebre botonosa y presumiblemente otras rickettsiosis (34, 36, 37). La extensa reacción cruzada existente entre rickettsias del grupo tifus permite el uso de una de ellas como antígeno de prueba para las técnicas serológicas, pero no permite definir cuál de ellos estimuló la respuesta inmune (34).

**Ventajas:**

- Constituye una alternativa para la IFA.

- Los resultados pueden ser leídos con un microscopio de luz ordinario.
- Las láminas con IP pueden guardarse indefinidamente.

**Desventajas:**

- No permite definir especie.

***Prueba de aglutinación en látex (LA).***

En este ensayo los anticuerpos anti-Rickettsia aglutinan partículas de látex que han sido previamente recubiertas con sustancia sensibilizante eritrocitaria (ESS) (antígeno bacteriano que se prepara previamente hirviendo y purificando el microorganismo (34, 47).

En un estudio comparativo entre la prueba de látex para *R. conorii* y la prueba IFA, obtuvieron resultados concordantes entre las dos técnicas; la sensibilidad y especificidad fueron del 96% y 93% respectivamente, cifras que se elevaron a 96 y 99%, cuando los resultados por micro-inmunofluorescencia de anticuerpos IgM específicos se incluyeron. Este comportamiento pudo deberse a que la prueba LA es capaz de detectar IgM específica, además, la naturaleza pentamérica de las moléculas de IgM, necesitan una concentración baja de anticuerpos para mostrarse visibles. Estos resultados sugieren que esta técnica puede ser utilizada en el diagnóstico de fiebre manchada del Mediterráneo (MSF) (56).

En otro estudio comparativo obtuvieron resultados similares al comparar sensibilidad y especificidad del Látex para *R. typhi* con microinmunofluorescencia; la rapidez, simplicidad y adaptabilidad a cualquier laboratorio hacen de este ensayo un excelente sustituto de la prueba Weil-felix (57).

Hechemy y cols. reportaron en su evaluación de la prueba látex para *R. rickettsii*, sensibilidades de 79,2 a 84,5%; esta disminución pudo darse porque la detección de anticuerpos haya sido principalmente del tipo IgG, pacientes con infecciones anteriores o reacciones cruzadas (58).

**Ventajas:**

- La aglutinación de látex es una técnica más rápida y sencilla que la micro-Inmunofluorescencia.
- Puede ser útil en el diagnóstico precoz de rickettsiosis.

**Desventajas:**

- No detectan antígenos termolábiles de proteínas que se pierden durante la preparación del antígeno.
- No se recomienda su uso en sueros lipémicos (60).

***Prueba de reacción de aglutinación de Weil–Felix.***

En el pasado se consideró como prueba estándar para el diagnóstico serológico de tifus epidémico, aunque los pacientes con enfermedad de Brill – Zinsser (forma recurrente del Tifus) usualmente no aglutinan con este ensayo (42). Esta prueba se encuentra incluida entre la determinación de Antígenos febriles y consiste en suspensiones normalizadas de bacterias teñidas que se utilizan para identificar y cuantificar anticuerpos específicos; para el caso de las Rickettsias están basados en la detección de reacciones cruzadas con una mezcla de antígenos bacterianos comunes tales como las cepas OX-19 y OX-2 de *Proteus vulgaris* (34, 36, 37, 59). Títulos inferiores a 1/160 no se consideran significativos; un resultado positivo aislado tiene menor significado clínico que la demostración de un aumento o disminución del título entre muestras tomadas del paciente en diferentes días (59). Las reacciones de Weil-Felix no son específicas para las enfermedades por rickettsias, además de la alta probabilidad de presentar reacciones cruzadas, tiene baja sensibilidad y especificidad comparada con otros métodos como la microaglutinación, la IFA y ELISA (34,42, 59,60, 61).

**Ventajas:**

- Prueba accesible.
- Es una alternativa a no usar absolutamente nada en países en desarrollo.

**Desventajas:**

-Falsos negativos en sueros que contengan un elevado título de anticuerpos por efecto prozona.

-Baja sensibilidad y especificidad.

***Prueba de fijación de complemento (CF).*** Es una prueba altamente específica que raramente presenta falsos positivos, sin embargo, muchos estudios reportan pobre sensibilidad para el diagnóstico de infección en la fase aguda de la enfermedad. Algunas variables que parecen influir en el resultado de CF han sido la lenta tasa de aumento en los títulos de anticuerpos, el momento de recogida de suero, el tratamiento precoz con antibióticos y, posiblemente, la asociación particular de respuesta de anticuerpos CF con la inmunoglobulina IgG; títulos obtenidos por esta técnica correlacionan mejor con los títulos de IgG que con los de IgM obtenidos por IFA (34, 51).

Se recomienda que Las cepas endémicas de la región sean usadas como antígeno para asegurar la detección de las muestras positivas (34).

**Ventajas:**

-Útil en estudios epidemiológicos

**Desventajas:**

-Pueden proporcionar falsos negativos hasta en el 50% de los pacientes (59).

-No resulta útil en el diagnóstico temprano de la rickettsiosis.

-Los anticuerpos en el mejor de los casos son detectables al final de la primera semana de enfermedad, llegando incluso a no ser demostrados sino hasta la cuarta semana (62).

***Prueba de hema-aglutinación indirecta (HA).***

Esta técnica de caracteriza porque glóbulos rojos (humanos o de oveja) previamente sensibilizados con ESS, son aglutinados por anticuerpos específicos presentes en el suero; se detectan anticuerpos IgG e IgM, siendo más eficiente con esta última inmunoglobulina (34).

La literatura reporta a la hemaglutinación como una prueba muy sensible que detecta anticuerpos frente a rickettsias antes que otras pruebas serológicas. Un aumento en los títulos puede ser detectado en la primera semana después del inicio de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMR), pero no en MSF (34). Índices de sensibilidad para varias pruebas de diagnóstico de la (FMR) se determinaron a partir de los datos de vigilancia, encontrándose que los más altos índices de sensibilidad fueron para la IHA (96%) e IFA (94%), pero, menores índices de sensibilidad para OX-19 (70%) OX-2 (47%), CF (63%) y LA (71%). IFA y IHA parecen ser las pruebas serológicas más sensibles actualmente en uso para el diagnóstico de la FMR (63).

**Ventajas:**

-Útil en el diagnóstico de infecciones agudas.

**Desventajas:**

-Puede haber reacciones cruzadas entre grupos.

-No debe ser utilizada para estudios epidemiológicos debido a que los títulos de anticuerpos disminuyen en la fase de convalecencia.

-Pueden surgir problemas asociados a la estabilidad de los eritrocitos durante su almacenamiento (60).

***Western Blot.***

El Western inmunoblot se usa principalmente para la confirmación de casos selectos de rickettsiosis en los que las pruebas convencionales (IFI o inmunoperoxidasa) no aportan un diagnóstico definitivo (64). Este test es una poderosa herramienta para estudios epidemiológicos y puede ser considerado prueba de primera línea como alternativa a la prueba Weil-Felix, en áreas con alta prevalencia (34).

Cuando los resultados de los estudios no son concluyentes para diferenciar entre los casos de Tifus epidémico y casos de Tifus endémico, estudios adicionales de

adsorción transversal deben llevarse a cabo para proporcionar un diagnóstico definitivo (65).

**Ventajas:**

- Tiene alta sensibilidad y Especificidad (34, 36).
- Se puede usar en el diagnóstico de infección aguda.
- Útil cuando se requiere procesar un número importante de muestras y no se necesita conocer el título (34, 60).
- Permiten el diagnóstico de los casos de *R. typhi* y *R. prowazekii*, cuando se usa con técnicas eficaces de adsorción cruzada (65).

**Desventajas:**

- Requiere de tiempo y equipo especializado, por lo que la prueba está limitada a laboratorios de alto nivel (36, 64).
- Se puede presentar reacción cruzada entre Biogrupos y entre especies, por anticuerpos dirigidos principalmente contra el lipopolisacárido (34, 65).

**Técnicas moleculares.**

En años recientes, la PCR (reacción de cadena de polimerasa) ha permitido el diagnóstico de casos agudos de infecciones rickettsiales, así como la caracterización de nuevas especies de *Rickettsia* en diferentes regiones del Mundo. EL ADN de la *Rickettsia* ha sido detectado por PCR en muestras de sangre, biopsia de piel, tejidos de necropsia (fresco, congelado o en parafina) y artrópodos, variando en especificidad y sensibilidad de acuerdo a los primers que sean utilizados (37, 41, 42). Se están desarrollando ensayos PCR en tiempo real que permitan detectar 1 copia para la cuantificación de estas rickettsias. Con el desarrollo de secuenciadores automáticos de nucleótidos, el análisis de las secuencias de las bases de productos obtenidos por PCR, hacen de ésta técnica, una opción conveniente, rápida, sensible y específica para la detección e identificación de rickettsias (34, 43).

El ensayo del PCR “suicida” (utilizado para incrementar la sensibilidad del PCR tradicional y evitar amplificaciones de falsos positivos) fue significativamente más sensible que el cultivo para muestras de biopsia de piel y menos sensible que el cultivo para muestras de sangre en el estudio de Raoult, 2001 (33). En otro estudio el PCR suicida fue 2,2 veces más sensible que el cultivo y 1,5 veces más sensible que la PCR normal, con una sensibilidad del 68% llegando a ser del 75,5% en pacientes no tratados y la especificidad fue del 100% (45).

**Ventajas:**

- Permite el diagnóstico de casos agudos de infecciones rickettsiales.
- Permite la caracterización de nuevas especies de Rickettsia.
- Puede ser utilizado en muestras de artrópodos.
- Se cuenta con secuenciadores automatizados, que permiten un análisis de las secuencias de bases nucleótidas de los productos de PCR en forma rápida y efectiva.

**Desventajas:**

- Falsos positivos debidos a contaminación de ADN o PCR.
- Rendimiento insuficiente de ADN.

En un estudio de diferenciación serológica de *R. prowazekii* y *R. typhi* se consideraron en conjunto los resultados IFA y Western Blot, fue posible determinar correctamente el agente etiológico de la infección tifoidea en 10 de los 12 pacientes seleccionados (sensibilidad, 83%) (65). Es posible que al complementar las diferentes metodologías se aumente la sensibilidad en la detección precoz de infecciones por rickettsias.

Actualmente, en el INS se llevan a cabo la realización e interpretación de la IFI contra *Rickettsia* (48), PCR convencional y en tiempo real, cultivo de rickettsias en células Vero, y la identificación de rickettsias en casos agudos, utilizando la técnica de Shell vial (52)

*a. Diagnóstico de Leptospirosis*

La leptospirosis es una zoonosis que requiere una identificación y tratamiento precoz basado en la valoración clínica y epidemiológica para evitar las complicaciones de la enfermedad y los casos de mortalidad, la coexistencia de diversos agentes patógenos que causan enfermedades con sintomatología similar y su potencial epidémico ha obligado a la necesidad de identificar y conocer el panorama real de esta enfermedad para tener la capacidad de ofrecer un diagnóstico y tratamiento correcto.

Infortunadamente las pruebas diagnósticas no siempre están disponibles o son accesibles especialmente en áreas de recursos limitados. Se hace necesaria la identificación de los serovares bajo el criterio epidemiológico de identificar los posibles reservorios, fuentes de infección y establecer los mecanismos de prevención y control específico, las pruebas diagnósticas de la enfermedad se dividen en métodos de diagnóstico directo e indirecto.

## **Métodos Directos:**

### ***Observación directa.***

Se realiza con la ayuda de diferentes tinciones que existen en el mercado. Las leptospiras pueden ser coloreadas por una variedad de métodos de coloración pero muy débilmente o no pueden ser coloreadas por coloración convencional de Gram (66).

Sin embargo, todos los métodos de coloración sufren los mismos errores de la microscopia de campo oscuro como son los altos riesgos de falsos positivos y falsos negativos. La coloración con plata (67) puede dar resultados satisfactorios; se han usado métodos de coloración inmunológica, tales como la Inmunofluorescencia directa (68,69) y variantes como la coloración de immuno-peroxidasa (70) o técnicas como la hibridación in situ usando sondas de ADN (71). La observación en tejidos frescos o fijados puede ser examinado para evidenciar la presencia de leptospiras usando anticuerpos marcados con marcadores de fluorescencia.

### **Ventajas**

- Útil en los 7 a 10 días de la enfermedad aguda.
- Los métodos de coloración pueden ser útiles en diagnósticos postmortem y en tejidos fijados o no.

### **Desventajas**

- Requiere  $10^4$  leptospiras/ul para su lectura por microscopía de campo oscuro.
- Falsos positivos por sesgo del observador, Artefactos son fácilmente confundidos con leptospiras, particularmente cuando hay pocas leptospiras presentes (72).

### ***Microscopía de campo oscuro.***

Las leptospiras son muy delgadas y se colorean muy pobremente con los colorantes habituales, como para ser observadas bajo un microscopio de campo claro convencional. En la microscopía de campo oscuro, una luz oblicua es emitida hacia las leptospiras sobre el portaobjeto mediante el uso de un condensador especial, mientras la luz central es interrumpida (Culling, 1963; Romeis, 1968) (72).

Es importante mencionar que para la observación de leptospiras en campo oscuro se debe utilizar un microscopio con una fuente de luz potente y debe realizarse a 400x, porque la iluminación estándar es insuficiente para la observación adecuada, mientras que la observación a 200 x no permite distinguir claramente a las leptospiras de algunos artefactos. Si a estas modificaciones, se agrega la videograbación, se obtendrán imágenes muy superiores a las logradas con la técnica de campo oscuro común, además de tener la posibilidad de repetir y analizar por el tiempo que se requiera, las imágenes observadas en los diferentes fluidos biológicos, para confirmar lo que se está observando (73)

Las leptospiras se destacan como hebras de plata sobre el fondo oscuro. Es esencial usar un microscopio de campo oscuro de buena calidad y un profesional entrenado en la lectura e identificación de las leptospirosis con este instrumento (74).

La observación en campo oscuro de muestras de sangre o LCR es un método auxiliar. El diagnóstico negativo no es definitivo (75).

#### **Ventajas**

- Útil para observar las leptospiras en los cultivos y en la MAT

#### **Desventajas**

- Sesgo por el observador por tanto requiere confirmar con otras pruebas.
- Puede verse alterada la especificidad debido a la observación (74)

#### ***Cultivo.***

Cultivo de sangre o líquidos corporales en medio de Fletcher o Stuart (primera semana e inicio de la segunda semana de la enfermedad) o urocultivo (después de la segunda semana) actualmente se utiliza el medio EMJH (75) la incubación de los tubos es a 28°C y se observan cada 7 días x 6 meses. La sensibilidad y especificidad de esta técnica según estudio realizado por (Limmathurotsakul D, y otros 2012) es de 28,5% y 100% respectivamente con un VPN de 70,5% (76).

#### **Ventajas**

- Útil para los casos de mortalidad donde los síntomas y complicaciones empiezan muy rápido y el paciente no alcanza a generar anticuerpos antes del fallecimiento.
- Útil para la vigilancia de los serovares de la región
- Útil para evaluar las medidas de intervención.

#### **Desventajas**

- Requiere de 6 a 8 semanas para su lectura y hasta 6 meses para considerarse como negativo.
- Baja sensibilidad
- Requiere microscopio de campo oscuro.
- Falsos negativos relacionados con las condiciones de la muestra, estadio de la enfermedad y tratamiento previo con antibióticos.
- Técnica muy exigente

Condiciones de las muestras:

**Sangre:** Sangre con heparina (para prevenir coagulación) para cultivo en los primeros 10 días y antes de administrar antibióticos. Intentar tomar la muestra en la primera fase de la enfermedad de preferencia con el paciente febril y entre los tres primeros días del cuadro (75).

El cultivo de la sangre después de los 10 días de la aparición de la enfermedad no es recomendado, ya que las leptospiras han desaparecido en su mayoría de la sangre y los anticuerpos habrán comenzado a ser detectables en el suero permitiendo el serodiagnóstico.

Las muestras para cultivo deben ser guardadas y transportadas a temperatura ambiente, debido a que las bajas temperaturas son perjudiciales para las leptospiras patógenas. Se obtiene sangre venosa mediante una técnica aséptica, idealmente, al lado del paciente, se inocula en el medio de cultivo en inóculos pequeños consistentes de unas pocas gotas de sangre, se inoculan en varios tubos, cada uno debe contener 5 ml de medio apropiado. Los inóculos grandes pueden inhibir el crecimiento de las leptospiras. Los cultivos deben ser incubados a 30°C y revisados regularmente por un período de 4 - 6 meses.

**Líquido cefalorraquídeo (LCR):** Las leptospiras se pueden observar con microscopio de campo oscuro y aislarse por cultivo inoculando 0,5 ml de líquido cefalorraquídeo en 5 ml de cultivo semisólido durante las primeras semanas de la enfermedad.

**Orina:** Las leptospiras mueren rápidamente en la orina por lo que el uso de orina para cultivo puede ser valioso solamente cuando es posible obtener una muestra limpia que pueda ser inoculada en un medio de cultivo apropiado en no más de 2 horas después de haber sido recogida. La supervivencia de las leptospiras en la orina ácida puede incrementarse haciendo la orina neutra. Durante la fase de leptospiruria, caracterizada por un incremento en la concentración de anticuerpos, (una semana después de la presentación de los síntomas) la orina y el cortex renal *post mortem* son los inóculos más apropiados para el aislamiento de leptospiras en

los humanos. Animales silvestres y domésticos en el estado de portadores pueden liberar leptospiras intermitentemente por muchos años o incluso por toda la vida, en la cual las leptospiras pueden ser aisladas de su orina o tejido renal.

Según la OPS (72) se obtiene orina fresca de la mitad del chorro y se inocula inmediatamente. Una gota de orina no diluida se inocula en el primer tubo conteniendo 5 ml de medio de cultivo. Alternativamente, la muestra de orina puede centrifugarse (30 minutos a 1600 g o 1 minuto a 10 000 g) resuspenderse en medio, después se realizan diluciones seriadas 10x en 1 ó 2 tubos adicionales. El cultivo se procesa igual a como se hace con la sangre. Debido a que la orina es ácida, lo que decrece la viabilidad de las leptospiras, esta debe ser inoculada en el medio de cultivo dentro de las 2 horas después de ser excretada. Se ha reportado un incremento de la viabilidad en muestras de orina neutralizadas con bicarbonato de sodio y con el uso de una solución tamponada de seroalbúmina bovina fosfato (BSA). El medio conteniendo 5-fluorouracil o antibióticos apropiados que inhiben el crecimiento de contaminantes bacterianos y no afectan las leptospiras pueden ser útiles para la reducción de la contaminación de cultivos de orina.

**Material post mortem:** Las muestras postmortem deben ser obtenidas asépticamente y tan pronto como sea posible después de la muerte; deben ser inoculadas en el medio de cultivo lo más rápido que se pueda. Las muestras deben ser guardadas y transportadas a + 4°C, previniendo la autólisis de las células a 4°C y una consecuente disminución del pH, lo que compensará la reducción en la viabilidad de las leptospiras patógenas a bajas temperaturas.

En casos fatales de leptospirosis de humanos y animales, los organismos pueden ser cultivados a partir de muestras postmortem maceradas provenientes de varios tejidos.

Las leptospiras también pueden ser aisladas exitosamente de fetos de animales abortados. Un trozo de tejido se coloca en una jeringa estéril sin aguja y se exprime (colocando presión en el émbolo) a través del orificio al final de la jeringa hacia un tubo conteniendo medio de cultivo. Alternativamente, una parte del hígado o riñón

se colocan en un mortero, junto con tampón de fosfato salino (PBS), pH 7,2 o en medio, y se macera, y la suspensión resultante se inocula en el medio de cultivo.

El procedimiento es como sigue:

1. Corte un pedazo de tejido (0,5 x 0,5 cm) en pequeños trozos en una caja de Petri bajo condiciones de esterilidad.
2. Macere finamente los trozos cortados de tejido en 1 ml de medio de cultivo EMJH estándar.
3. Coloque 0,5 ml de la mezcla de tejido macerado y medio de cultivo en un tubo conteniendo 5 ml de medio EMJH enriquecido con 1% de suero de conejo y 1% de suero de ternero (FCS) mas 5 fluorouracil (5 FU) y otros 0,5 ml en un tubo conteniendo 5 ml de EMJH estándar más 5 FU.
4. Mezcle los contenidos y transfiera 0,5 ml con una pipeta estéril a otro tubo conteniendo 5 ml de medio EMJH enriquecido más 5 FU y medio estándar de EMJH más 5 FU.
5. Mezcle los contenidos y repita el paso 4 de forma que de obtener dos diluciones en tres tubos de medio EMJH enriquecido más 5 FU y en medio estándar de EMJH más 5 FU.
6. Incube estos 6 tubos a 30°C y examine el crecimiento una vez por semana por las primeras dos semanas y después una vez cada dos semanas hasta los 4 - 6 meses.

El aislamiento de leptospiras depende del número de organismos viables en el momento de la inoculación en el medio de cultivo. Los cambios *post-mortem* pueden reducir el número de organismos viables, al igual que la temperatura las leptospiras pueden sobrevivir a 4 °C por algún tiempo debido a la autólisis de las células y la consecuente disminución del pH. Los tejidos no deben ser congelados, ya que también se reduce la viabilidad de las leptospiras presentes.

Los medios de cultivo su pueden conocer en detalle en la guía elaborada por la OPS (72).

## **PCR.**

La reacción en cadena de la polimerasa se usa para detectar el ADN de *Leptospira* en muestras clínicas. Donde secuencias cortas de ADN que son específicas para leptospirosis en combinación con una polimerasa del ADN estable al calor, en presencia de nucleótidos y sometidos a ciclos de temperatura, amplifican una sección del ADN de leptospira. Esta técnica puede ser aplicada en muestras de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y muestras de tejido (ante o *post-mortem*). La PCR en muestras de sangre usando dos primers (G1/G2 y B64I/ B64II) muestra una sensibilidad de 95,2% y especificidad de 91,4% comparadas con el MAT (77).

### **Ventajas**

- Ideal durante la fase aguda de la enfermedad (primera semana).
- Alta sensibilidad y especificidad
- También es de gran utilidad en la dilucidación de brotes y casos de fallecidos que permite implementar medidas de control epidemiológico (78).

### **Desventajas**

- Es una técnica costosa
- Requiere personal entrenado
- Requiere grandes cantidades ADN purificado
- Limitante en la identificación del serovar
- Puede dar resultados falsos positivos por la presencia de mínimas cantidades de ADN extraño que puede contaminar el área de trabajo.
- Resultados falsos negativos por la presencia de inhibidores en los materiales clínicos que están siendo examinados.
- La validez de la PCR depende de la calidad de los controles incluidos en la prueba.

## **Métodos Indirectos:**

Condiciones de las muestras:

Sangre coagulada o suero para serología mínimo 250 ul. Deben obtenerse preferiblemente dos muestras con un intervalo de varios días en base a la fecha de aparición o inicio de la enfermedad y el tiempo probable de seroconversión. El análisis de muestras pareadas es necesario para detectar un incremento en los títulos entre ambas muestras o la seroconversión, y por tanto para confirmar el diagnóstico de la leptospirosis. Un resultado serológico negativo en la fase aguda de la enfermedad no excluye la leptospirosis (72).

Detección de antígenos: se puede realizar mediante Radioinmunoanálisis detectando  $10^4$  o  $10^5$  leptospiras/ml o ELISA  $10^5$  leptospiras/ml.

Detección de anticuerpos: la mayoría de los casos son confirmados de esta forma, existen técnicas para detectar género o serogrupo, los niveles de anticuerpos son detectables entre el 6° y 10° día, alcanzando niveles máximos entre la 3° y 4° semana de la enfermedad. Los pacientes con leptospirosis pueden producir anticuerpos que reaccionan con varios serovares, en particular durante la fase inicial de la enfermedad. Después de la fase aguda, los anticuerpos de reacción cruzada desaparecen poco a poco conforme la respuesta inmune "madura", por lo general en el curso de semanas o meses, mientras que los anticuerpos del serogrupo y serotipo de tipo específicos suelen persistir durante años. Por lo tanto, los anticuerpos de género son detectables durante meses, los anticuerpos de serotipo se detectan durante años. Los anticuerpos serovar-específicos son de protección y un paciente es inmune a la infección con el mismo serotipo siempre y cuando el título de anticuerpos específicos sea lo suficientemente alto.

Se encuentran en el mercado técnicas de látex usados en el diagnóstico rápido de *Leptospira* un estudio realizado por (Obregón y otros 2011) donde se compara la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cinco sistemas de aglutinación Lepto Dipstick, Lepto Tek Lateral Flow y SD *Leptospira* IgM//IgG, Lepto Tek Dri Dot y un látex fabricado por Cuba, diseñados para detectar anticuerpos contra *Leptospira* mediante conjugados de látex con células enteras de las cepas tipo de los serogrupos de *Leptospira* de mayor circulación en Cuba entre 2002 y 2004

comparadas con la prueba de oro MAT (79), encontrando que el látex cubano obtuvo la mayor sensibilidad y especificidad 93,8% y 90% respectivamente, la sensibilidad de los métodos serológicos rápidos se asocia con la cepa de *Leptospira* acoplada al sistema. La mayoría de estos están integrados por la cepa no patógena de *Leptospira* Patoc I, del serogrupo Semarang y serovar Patoc, microorganismo que posee todos los antígenos que comparten la mayoría de los serovares del género *Leptospira*. Los sistemas con partículas de látex (Lepto Tek Dri Dot y látex cubano) tienen en su composición respectivamente las cepas patógenas de leptospirosis Lely 607 (Sejroe-Hardjo), y las combinaciones en partes iguales de M20 (Copenhageni- Icterohamorrhagiae), Hond Utrech IV (Canicola-Canicola), 6 621 (Mozdok-Pomona), M 84 (Sejroe-Sejroe) las que demostraron su utilidad para la pesquisa de la enfermedad en los humanos.

### **Ventajas**

- Diagnóstico rápido
- No requiere personal experto
- No requiere equipos especializados

### **Desventajas**

- Falsos negativos por tratamiento al paciente, extracción de muestras en estadios muy tempranos de la enfermedad.
- Disminución de la especificidad a causa de la alta prevalencia de la enfermedad.
- El porcentaje de sensibilidad se puede ver afectado por el grupo de riesgo a la que se aplique la prueba.
- La sensibilidad de los métodos serológicos rápidos se asocia con la cepa de *Leptospira* acoplada al sistema

***MAT (microaglutinación)*** Es la actual prueba de oro (80), en esta técnica el suero del paciente (anticuerpos aglutinantes) se hace reaccionar con suspensiones de antígeno vivo de serovares de leptospirosis aproximadamente 19 antígenos y luego se realiza su lectura por microscopía de campo oscuro. Los anticuerpos

aglutinantes pueden ser de la clase IgM o IgG. En un área donde la leptospirosis sea rara, un título relativamente bajo tiene valor diagnóstico, debe correlacionarse con los factores clínicos y epidemiológicos (exposición, grupos de riesgo). Se hace positiva alrededor del décimo día de aparición de los síntomas.

Con frecuencia se presentan reacciones cruzadas en los sueros de pacientes con leptospirosis. Los anticuerpos que causan reacciones cruzadas generalmente desaparecen rápidamente. Los anticuerpos homólogos, aparecen después pero persisten por más tiempo permitiendo la identificación presuntiva del serogrupo responsable de la infección e indicios de infecciones previas.

### **Ventajas**

- Técnica con una alta especificidad

### **Desventajas**

- Es una prueba positiva que se evidencia con un incremento de 4 veces el título.
- requiere muestras pareadas.
- Puede presentar reacción cruzada con sífilis, Hepatitis, VIH, fiebre recurrente, enfermedad de Lyme, las enfermedades autoinmunes, legionelosis.
- Requiere verificación periódica de los serovares utilizados en la prueba.

### ***ELISA.***

Es una prueba para la detección de anticuerpos Ig M contra *Leptospira*. La prueba de ELISA da una respuesta positiva más rápido que la MAT porque es más sensible para los anticuerpos IgM, también la prueba puede negativizarse más rápidamente aunque pueden persistir niveles bajos de IgM específica, es una prueba altamente sensible (75). En período agudo y convalecencia los anticuerpos IgM se detectan por esta técnica (75), es importante anotar que un resultado negativo no descarta la enfermedad si la muestra fue obtenida en los primeros 5 días de la enfermedad.

## **Ventajas**

- No requiere del cultivo de leptospiras para proveer el antígeno.
- Solo utiliza un antígeno genero específico que lo comparten las leptospiras patógenas y saprofitas.
- Es una técnica que puede ser estandarizada.
- Útil como prueba rápida de diagnóstico
- Puede ayudar a diferenciar entre una leptospirosis actual de una previa, debido a que los anticuerpos de una infección pasada o una inmunización pueden no ser detectables (72).

## **Desventajas**

- Las tasas de sensibilidad son entre 63%-72% y las tasas de especificidad entre 93% -96% cuando se analiza con cuadros clínicos menores a 7 días.
- Si las muestras de suero son obtenidas mayor a 7 días, la sensibilidad mejora a más del 90%.
- Requiere muestra pareada.
- Debe ser confirmada con MAT dado que puede presentar falsos positivos.
- No indica serovar infectante

## ***La prueba Dot ELISA.***

Usada en un estudio realizado por WY Seghar 2000, ha mostrado ser sensible y específica para el serodiagnóstico de la *Leptospira interrogans* con una sensibilidad de 83,3%, especificidad de 93,8%, VPP 95,2% VPN 79% y eficiencia del test de 87,5% teniendo en cuenta al MAT como prueba de oro (81), en otro estudio realizado por Tansuphasiri 2005 (82) La sensibilidad de la tira reactiva IgM dot-ELISA ensayo para la detección de la leptospirosis aguda fue de 98,96%, especificidad de 93,93%, el VPP fue del 86,36% y su VPN fue 99,57% mostro una diferencia estadísticamente significativa con MAT ( $p < 0,05$ ). Las sensibilidades reportadas pueden ser afectada por varios factores, incluidas las diferencias en las definiciones de casos, y la prevalencia de la diferentes serotipos y serogrupos que infectan en diferentes áreas. La sensibilidad en las pruebas depende de la capacidad de los antígenos del test para detectar los anticuerpos producidos contra

los serovares específicos de leptospiras. Por lo tanto, los laboratorios tienen la necesidad de validar el rendimiento de estos screening para su uso.

### **Ventajas**

- Altamente sensible
- No es costosa
- Requiere volúmenes mínimos de antígeno
- Útil para trabajo de campo

### **Desventajas**

- Requiere confirmación por MAT.
- Requiere estandarizar.

El diagnóstico de rickettsiosis se hace en el INS por lo tanto no se contempla el uso de kitt de pruebas presuntivas para las unidades centinela, unicamente los materiales requeridos para el envío de muestras.

## **Diagnóstico de Encefalitis equina venezolana**

La encefalomiелitis equina venezolana (EEV) es una zoonosis viral que afecta al hombre y a los equinos y es transmitida por mosquitos que se presenta en forma estacional causando epizootias en los equinos, enfermedad aguda, fulminante, que termina con la muerte o la recuperación sin la presentación de signos encefalíticos, o se presenta como la clásica encefalitis clínica progresiva. En humanos predomina un síndrome parecido a la influenza con fiebre alta y dolor de cabeza frontal, y la muerte puede acaecer en gente joven o muy vieja. Pueden ser infectados una extensa variedad de huéspedes y vectores.

El virus que ocasiona esta enfermedad fue aislado por primera vez de cerebro de caballos con encefalitis en Venezuela en 1939, aunque se sabe de un reporte previo en 1938, En 1943 se presentaron casos humanos a partir de infección en laboratorio y es en Colombia (1952) que se informa por primera vez de infección humana en forma natural, asociada a epizootia en equinos. (83,84).

El diagnóstico de esta enfermedad se hace de dos formas por aislamiento viral o por pruebas serológicas.

**Aislamiento viral.** Es un método que busca identificar el virus a partir de una muestra de suero obtenida en fase aguda o de cerebro en caso que el paciente muera. Estas muestras se inoculan en sistemas biológicos susceptibles como ratones o hamsters lactantes de 24-48 horas de nacidos. Los cultivos se realizan en líneas celulares como riñón de hámster lactante, VERO (riñón de mono verde africano *cercopithecus aetiops*), o células C6/36 (procedente de la glándula salival de mosquito de *Aedes albopictus*). (84)

El virus se aísla en sangre, tejidos o líquido cefalorraquídeo. Se recomienda tomar las muestras para el aislamiento entre uno y seis días después del inicio de las manifestaciones clínicas. Este procedimiento se realiza en el Laboratorio de Referencia Nacional del Instituto Nacional de Salud y en el Laboratorio del Instituto Colombiano Agropecuario, CEISA, donde también se realizan los estudios en équidos. (83)

Recientemente se ha incluido a la reacción de cadena polimerasa (PCR) para detectar y amplificar el ARN viral específico. Este ARN viral aislado puede ser identificado por PCR o métodos más prácticos y económicos como el uso de inmunofluorescencia con anticuerpos policlonales séricos para la detección inicial en muestras sospechosas de infección con alfavirus en cultivos de células o en cerebro tomado de ratones que enferman o mueren después de la inoculación con muestras clínicas. Si es positiva el aislamiento puede ser identificado como virus de EEV utilizando anticuerpos monoclonales específicos en pruebas de inmunofluorescencia. (84)

## **Pruebas serológicas**

Técnica de Inhibición de la hemaglutinación: Este ensayo es utilizado para identificar anticuerpos clase IgG específicos para el virus de la EEV; se basa en el uso de

glóbulos rojos de una o varias especies como indicador aglutinante, en la presencia de antígeno viral específico para la EEV, la introducción de anticuerpo en el suero agudo y convaleciente de paciente bloquea o inhibe la aglutinación; la reacción positiva denominada Inhibición de la Hemaglutinación indica la presencia de anticuerpo viral específico. La aglutinación de glóbulos rojos en presencia de antígeno viral y suero indica la ausencia de anticuerpo específico en el suero del paciente y la conclusión es negativa a la infección con EEV. (85)

Para la serología puede utilizarse Inhibición de la hemaglutinación. Fijación de complemento y ELISA IgM de captura. Existen reacciones cruzadas entre los alfavirus por lo que es difícil de identificar cual fue el virus que indujo a la formación de los anticuerpos, es necesario utilizar una prueba que consiga analizar anticuerpos IgM que es específica para cada uno de los diferentes alfavirus.

Actualmente el método más utilizado es el de ELISA IgM, este método puede ser realizado con una muestra obtenida en la fase febril y una segunda muestra en la fase de convalecencia tomada entre 10 y 15 días después del inicio de la enfermedad. Esto buscará demostrar el aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgM lo cual será el criterio que se utilice para confirmar el diagnóstico. Si el paciente solo cuenta con una muestra el caso quedará como probable de infección con virus de EEV. La prueba de anticuerpos ELISA IgM tiene la ventaja de no presentar el problema de reacción cruzada, sin embargo cuando se analiza anticuerpos ELISA IgG este problema puede aparecer (84), hay que tener en cuenta que estas pruebas ELISA generalmente son pruebas in house implementadas y estandarizadas por los laboratorios de referencia, debido al costo de las pruebas y la frecuencia del evento.

Los sueros deben ser remitidos a los laboratorios de referencia a nivel departamental y nacional. El enzimo-inmuno análisis (EIA) para la detección de anticuerpos específicos de IgM en el suero o LCR es el método más específico para la confirmación de los casos además del aislamiento viral. (83)

Las muestras para diagnóstico son sangre completa, suero, líquido cefalorraquídeo (LCR), tejido nervioso y/o linfóide. Las muestras deben ser enviadas a 4° C en las primeras 24 horas de la toma; si esto no es posible, es aconsejable almacenarlas a -20° C y enviarlas a esta temperatura al centro de diagnóstico. (83)

Las muestras humanas deben estar acompañadas de historia clínica del o los pacientes indicando nombre, edad, localidad, fecha de toma de muestra, fecha de inicio de síntomas, sintomatología y datos del remitente (nombre, dirección, teléfono, fax). Las muestras enviadas al INS deben ir con las condiciones de bioseguridad requeridas (triple embalaje, debidamente rotuladas).

Con base en los documentos existentes consultados sobre las condiciones de las muestras requeridas para el diagnóstico de rickettsiosis, leptospirosis y Encefalitis equina se consolidó la información que se puede observar en la tabla 12.

**Tabla 12. Condiciones para la toma de la muestra Leptospirosis, Rickettsiosis y Encefalitis Equina Venezolana**

Agente	Prueba	Muestra	Condiciones de Toma	Cantidad	Transporte	Conservación de la muestra
LEPTOSPIROSIS (1)	Aislamiento	Sangre total con EDTA o Heparina	1° al 7° día del período febril	1 ml	TA	T Ambiente máximo 7 días
	PCR	LCR	4 a 10 días del inicio de síntomas	1 ml	TA	T. Ambiente Máximo 4 días
		Orina	10 a 28 días después del inicio de síntomas	50 ml	TA	T.A Máximo 2 días
	Serología	suero agudo	5-10 días del inicio de síntomas	2 ml	4 a 8°C	menos 20° y -70°
suero convaleciente		15 a 30 días de inicio de síntomas	2 ml	4 a 8°C		
RICKETTSIA (1)	Aislamiento	sangre total con EDTA	1° al 5° día	3 ml	4° a 8°C	eritrocitos a 4°C y leucocitos en hielo seco
	PCR					
ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA(1,5 1,52)	Serología	suero agudo	5-10 días del inicio de síntomas	2 ml	4 a 8°C	menos 20°C para varios meses y 4°C para una semana
		suero convaleciente	15 a 30 días de inicio de síntomas	2 ml	4 a 8°C	
	Aislamiento	suero, tejido	1 a 5° periodo viremico	1 ml	Hielo seco	menos 70°C para varios meses, menos de 20°C para una semana
	Histopatología	tejido Hígado, cerebro	durante necropsia	2 cm	Formol 10%	T. Ambiente

Fuente: (33-87)

## ***Análisis de la información para carga de enfermedad en los municipios seleccionados***

Se obtiene información de fuentes secundarias, los registros individuales de prestación de servicios en salud en cada IPS o ESE de los municipios seleccionados. El objetivo es obtener un acercamiento a la medición de la magnitud de las enfermedades que cursan con fiebre, para esto, utilizamos pacientes febriles atendidos dentro de las categorías de los RIPS. Con posibilidad de ser casos de las zoonosis en estudio en términos de probabilidad, pensando en ser objeto de un proyecto de vigilancia con abordaje sindrómico bajo una estrategia de vigilancia centinela, por lo cual en un ejercicio se usa la proporción de éstas respecto del número de personas con diagnóstico de egreso con “ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias” durante el año 2012 en los municipios seleccionados para la intervención que se definen en la tabla 13. A pesar que los RIPS tienen finalmente una alta cobertura en términos de facturación de las atenciones, pero poca calidad en los atributos de precisión para el código internacional de enfermedades. Esto lo hacemos dada la baja confiabilidad, por la presuntiva poca estandarización en el momento de colocar el código de enfermedad encontrada en las instituciones visitadas, y por lo mismo sólo nos referiremos en términos de aproximación y tendencia.

**Tabla 13. Unidades primarias visitadas generadoras de datos**

<b>MUNICIPIO</b>	<b>IPS VISITADA</b>
Barrancabermeja	Hospital Regional del Magdalena Medio
Puerto Wilches	Hospital German Edmundo Arias Duarte
Puerto Berrio	Hospital la Cruz
Turbaco	Hospital Local de Turbaco
Villanueva	Hospital regional de Bolívar-UOL
San Estanislao	Hospital Ana Marie Rodríguez
Carepa	Hospital. Francisco Jiménez
Apartado	Hospital Antonio Roldan
Turbo	Hospital Francisco Valderrama
Zarzal	Hospital. Departamental San Rafael
Andalucía	Hospital. San Vicente Ferrer
Buga	Fundación Hospital San José

Los municipios aquí relacionados fueron priorizados teniendo en cuenta la frecuencia de notificación de dengue y Leptospirosis, focos con brotes de rickettsiosis y encefalitis equina venezolana y los casos de mortalidad por estos eventos, se visitaron las unidades primarias de notificación de la red pública a excepción del municipio de Buga

Las frecuencias absolutas nos permiten dimensionar los recursos económicos, humanos y logísticos iniciales, para un proyecto de vigilancia, con la conciencia de los ajustes que se tendrían que hacer una vez iniciado. Su distribución en el tiempo en la categoría de mes o semana permitirá una mejor aproximación. En la tabla 14, en la primera fila relacionamos las cifras de los pacientes reportados con RIPS durante el año 2012 en cada municipio, en la fila siguiente la cifra de los atendidos por ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, y en la última fila presentamos las cifras de los pacientes atendidos con fiebre.

Las proporciones entre los pacientes atendidos con ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias del total de atendidos oscila entre 0,04 a 0,64%, mientras que las proporciones de los pacientes atendidos con fiebre del total de pacientes atendidos con ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias se encuentran a partir del 20 hasta el 83%, aunque debemos observar que para San Estanislao no se reportaron pacientes febriles atendidos, y en Turbo el total de pacientes febriles atendidos sobrepasaron el total de pacientes con ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias. Esta última situación factible y seguramente frecuente en algunos municipios, porque existen un grupo de pacientes que cursan con síndrome febril que no son de causa o sospecha infecciosa, como neoplasias o de origen autoinmune.

En la relación presentada en la tabla 14, observamos que cuando agrupamos los pacientes reportados con CIE-10 referente a leptospirosis, para esto la suma de los

**Tabla 14. Frecuencias absolutas de personas reportadas, como atendidas con prestaciones de salud por RIPS hasta octubre 31 de 2012, en los 12 municipios.**

Enfermedad \ Municipio	Apartadó	Carepa	Puerto Berrío	Turbo	San Estanislao	Turbaco	Villanueva	Barrancabermeja	Puerto Wilches	Andalucía	Guadalupe De Buga	Zarzal	Total general
Número de Personas Atendidas durante el año 2012	96.374	31.441	32.613	46.849	8.597	41.207	9.759	189.085	23.649	19.340	87.794	35.724	617.985
C01 - CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS	532	118	209	226	4	85	15	988	145	63	537	138	3.057
A064 - ABSCESO AMEBIANO DEL HIGADO	6		1					3			1		11
A270 - LEPTOSPIROSIS ICTEROHEMORRAGICA	1		1	2							1		5
A278 - OTRAS FORMAS DE LEPTOSPIROSIS	1												1
A279 - LEPTOSPIROSIS, NO ESPECIFICADA	16	2		12						1	8		39
A418 - OTRAS SEPTICEMIAS ESPECIFICADAS	22	2	1	11				2	1		3	1	43
A419 - SEPTICEMIA, NO ESPECIFICADA	19	4	6	15		6		15	3	7	26	5	106
A498 - OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS DE SITIO NO ESPECIFICADO								3			1		4
A499 - INFECCION BACTERIANA, NO ESPECIFICADA	7		2	2				5			4	1	21
A689 - FIEBRE RECURRENTE, NO ESPECIFICADA	2			4		3		13					22
A850 - ENCEFALITIS ENTEROVIRAL (G05.1*)			1										1
A86X - ENCEFALITIS VIRAL, NO ESPECIFICADA				1				1					2
A879 - MENINGITIS VIRAL, SIN OTRA ESPECIFICACION	1										1		2
A90X - FIEBRE DEL DENGUE (DENGUE CLASICO)	54	16	18	73		5		107	19	3	27	18	340
A91X - FIEBRE DEL DENGUE HEMORRAGICO	5	3	8	2		3		18	6	2	8	2	57
A921 - FIEBRE DE O NYONG-NYONG	1												1
A959 - FIEBRE AMARILLA, NO ESPECIFICADA											1		1
A99X - FIEBRE VIRAL HEMORRAGICA, NO ESPECIFICADA								1					1
B150 - HEPATITIS AGUDA TIPO A, SIN COMA HEPATICO	2							4	2			1	9
B159 - HEPATITIS AGUDA TIPO A, CON COMA HEPATICO									1				1
B169 - HEPATITIS AGUDA TIPO B, SIN AGENTE DELTA Y SIN COMA HEPATICO								1					1
B178 - OTRAS HEPATITIS VIRALES AGUDAS ESPECIFICADAS	1		1					3					5
B189 - HEPATITIS VIRAL CRONICA, SIN OTRA ESPECIFICACION	1								1				2
B190 - HEPATITIS VIRAL NO ESPECIFICADA CON COMA								1					1
B199 - HEPATITIS VIRAL NO ESPECIFICADA SIN COMA				1				1	1				3
B349 - INFECCION VIRAL, NO ESPECIFICADA		1					1	2			5	1	10
B509 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM FALCIPARUM, SIN OTRA ESPECIFICACION	2	1	1	1				1			1		7
B510 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM VIVAX CON RUPTURA ESPLENICA			2										2
B518 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM VIVAX CON OTRAS COMPLICACIONES	2	3		1				1					7
B519 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM VIVAX, SIN COMPLICACIONES	16	9		27				1		1	1		54
B528 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM MALARIAE CON OTRAS COMPLICACIONES		1		1									2
B529 - PALUDISMO DEBIDO A PLASMODIUM MALARIAE, SIN COMPLICACIONES	1												1
B54X - PALUDISMO (MALARIA) NO ESPECIFICADO	5	3		6				2			1		17
R500 - FIEBRE CON ESCALOFRIO	2	1	7			2		5	1	1	2		21
R501 - FIEBRE PERSISTENTE	7	1	1	6		5		7	1	1	2	1	32
R509 - FIEBRE, NO ESPECIFICADA	102	53	33	80		19	7	347	31	7	43	23	744
R51X - CEFALEA	28	5	3	13		7	1	26	3	2	8	2	98
TOTAL DE PACIENTES FEBRILES ATENDIDOS	249	99	76	230		44	9	542	66	18	108	48	1487

Fuente: Base de datos Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud - RIPS, Sistema Integrado de Información - SISPRO

totales de tres filas, representan 45 pacientes con una proporción del 1,5% del total de pacientes con ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias(3057 – 100%).

Haciendo otro ejercicio teórico agrupando las fiebres sin etiología y solo con atributos sindromáticos como: fiebre recurrente, no especificada con 22 casos, fiebre con escalofrío con 21 casos, fiebre persistente con 32 casos y fiebre no

especificada con 744 casos para un total de 819 pacientes, y al comparar por proporción con el total de casos con ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, representa el 27% (819/3057). Todos estos datos marcan unas cifras que deberemos considerar para la planeación de un posible abordaje sindrómico con vigilancia centinela.

Otra fuente secundaria de información utilizada es el sistema de vigilancia en salud pública SIVIGILA Nacional, en cuyo caso se analiza relacionando los reportes de las muestras que ingresaron al sistema como datos complementarios de los casos notificados hasta la semana 42 de 2012, tabla 15.

**Tabla 15. Consolidado de pruebas diagnósticas de dengue y leptospira registradas en el SIVIGILA a la semana 42 de 2012, de los municipios seleccionados.**

EVENTO \ MUNICIPIO	APARTADO	CAREPA	TURBO	SAN ESTANISLAO	TURBACO	VILLANUEVA	BARRANCABER MEJA	PUERTO WILCHES	PUERTO BERRIO	ANDALUCIA	BUGA	ZARZAL	TOTALES
<b>Dengue IgM positiva</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>20</b>		<b>6</b>	<b>1</b>	<b>31</b>	<b>6</b>	<b>3</b>		<b>5</b>	<b>3</b>	<b>113</b>
Dengue IgM negativa	9	8	1		1		24	6	1		36	2	88
Dengue No se realizó	25	26	54	1	5		227	24	17	1	51	2	433
Dengue Total general	60	46	75	1	12	1	282	36	21	1	92	7	634
<b>Leptospira</b>													
<b>MAT Positivo</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>2</b>			<b>1</b>				<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
MAT Negativo	9	5	6	1	1	1			2	1	18		44
MAT Pendiente	3		21				1	2		1	1	1	30
MAT No se realizó	15	5	33				4	1		10	27	1	96
MAT Total general	34	13	62	1	1	2	5	3	2	13	47	3	186
<b>Muestras pareadas SI</b>			<b>5</b>			<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>			<b>1</b>		<b>12</b>
Muestras pareadas NO	33	13	56	1	1	1	6		1	8	44	3	167
Muestras pareadas Total	33	13	61	1	1	2	7	4	1	8	45	3	179
<b>Elisa Positivo</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>1</b>		<b>31</b>
Elisa Negativo	6		6		1				2	2	18		35
Elisa Pendiente	1		20					2		1	1	1	26
Elisa No se realizó	16	2	33			1	4	1		9	28	2	96
Elisa Leptospira total	35	13	62	1	1	2	5	3	2	13	48	3	188

FUENTE: SISTEMA DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA, SIVIGILA NACIONAL

Se destaca la relación entre las pruebas no realizadas en dengue con el total de pruebas para dengue, que corresponde a 68,3 % (433/634), y del total de las

pruebas realizadas 31,7% (201/634) de pruebas Elisa IgM, de las cuales 113 el 56%(113/201) fueron positivas. El total notificado 1176 de las cuales 482 están sin dato de Elisa IgM es decir un 40,9% de la información no está en el sistema, y en un porcentaje similar 40,7% (479/1176) no se les realizó las pruebas, tan solo el 18,2% (121 positivos y 94 negativos) de los casos notificados al sistema están siendo confirmados por laboratorio. La razón de las muestras reportadas para dengue comparadas con las muestras para *Leptospira* es de 634:138 o sea de 4,6:1, por cada muestra reportadas para *Leptospira* se reportan 4,6 para dengue.

El análisis de la consolidación de las muestras para *Leptospira* (tabla 15), observa que la proporción de las muestras para microaglutinación (MAT) pendientes, más las no realizadas (30 + 96) son el 67,7% (126/186) del total de muestras para MAT. De 60 procesadas para MAT el 26% (16/60) fueron positivas, y de éstas 16 positivas posiblemente sólo 4 con muestras pareadas. Al realizar el mismo ejercicio con Elisa para *Leptospira*, sumando las muestras reportadas pendientes más lo no realizados (26 + 96), son el 64,9% (122/188) del total de muestras de Elisa reportadas. De los 66 muestras para Elisa procesadas, el 47% (31/66) fueron positivas para *Leptospira*, sin embargo no se conoce cuántas de estas fueron confirmadas por MAT (16 positivas de 186 muestras) y cuantas fueron pareadas, dato fundamental dada las pocas muestras pareadas positivas para MAT(4/186). Teniendo en cuenta la información registrada en el SIVIGILA, evidencia la falta de cumplimiento con el protocolo para *Leptospira* en estos municipios y posiblemente la falta de registro de datos complementarios de los casos notificados.

La tabla 16 muestra el total de casos de dengue notificados por los municipios visitados. Ésta muestra que el 66,9%(499 más 172, más 110 de 1176) de los casos de dengue los aporta los municipios de Barrancabermeja, Villanueva y Turbo. Los casos de dengue grave en mayor porcentaje los aporta el municipio de Barrancabermeja, Puerto Wilches y Apartadó, los municipios que menos notifican son Zarzal, Andalucía y San Estanislao.

**Tabla 16. Casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, de 12 municipios**

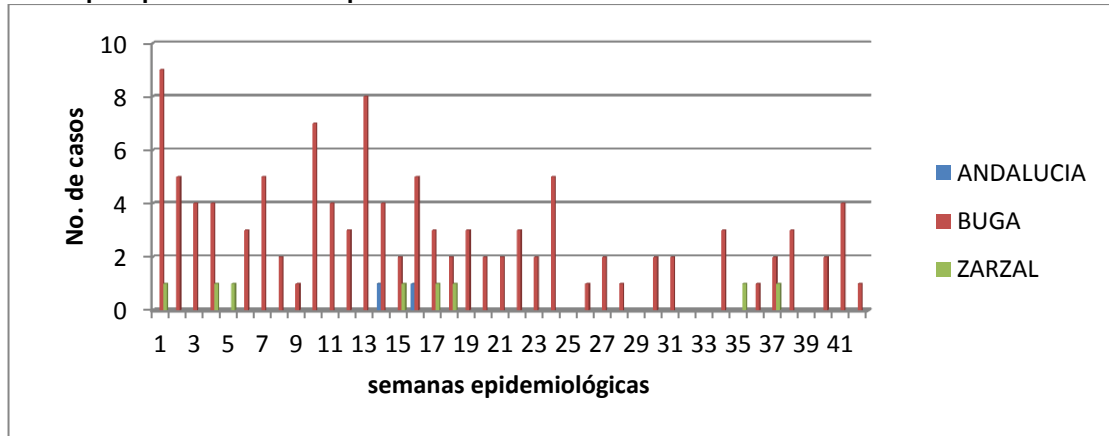
Municipio	dengue	%	dengue grave	%	total
Andalucía	2	0,2	1	2,3	3
Apartado	85	7,5	4	9,3	89
Barrancabermeja	480	42,4	19	44,2	499
Buga	112	9,9	4	9,3	116
Carepa	60	5,3	2	4,7	62
Puerto Berrio	27	2,4	1	2,3	28
Puerto Wilches	67	5,9	7	16,3	74
San Estanislao	1	0,1		0,0	1
Turbaco	13	1,1	1	2,3	14
Turbo	109	9,6	1	2,3	110
Villanueva	169	14,9	3	7,0	172
Zarzal	8	0,7		0,0	8
Total general	1133	100,0	43	100,0	1176

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Comparando con la notificación de *Leptospira* se observa que hay una razón de notificación 1:4,6 (254/1176) por cada caso de *Leptospira* se notifica 4,6 de Dengue, variación que se ve muy marcada en municipios como Barrancabermeja donde la razón está en 1:55(9/499) y Villanueva 1:24(7/172) lo cual quiere decir que el diagnóstico diferencial es bajo, en los municipios de Buga, Apartadó y Turbo esta razón se encuentra aproximadamente 1:2(116/57, 89/38, 110/63 respectivamente) considerando que hay a la par una sospecha de dengue y *Leptospira*.

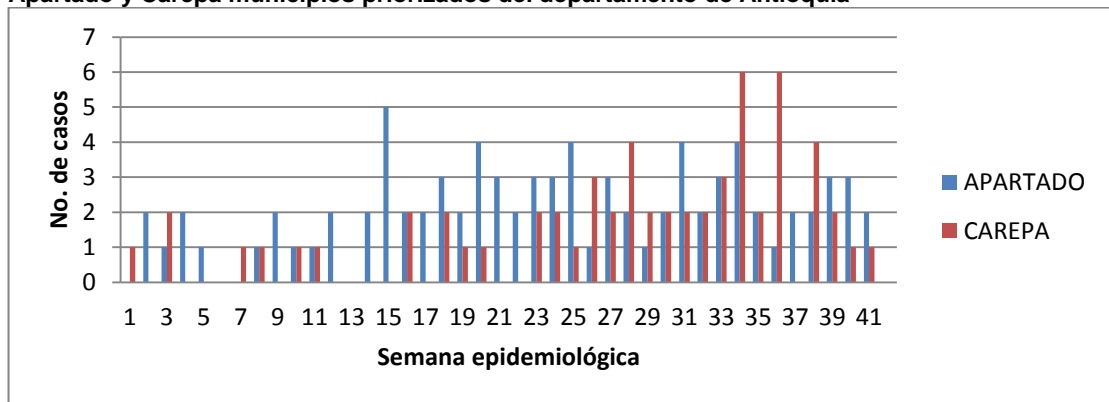
La grafica 1., muestra la distribución en frecuencia absoluta de los casos notificados de dengue en los municipios del Valle visitados, donde Buga aporta el 91,7% (116/127) número de casos.

**Grafica 1. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento del Valle.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

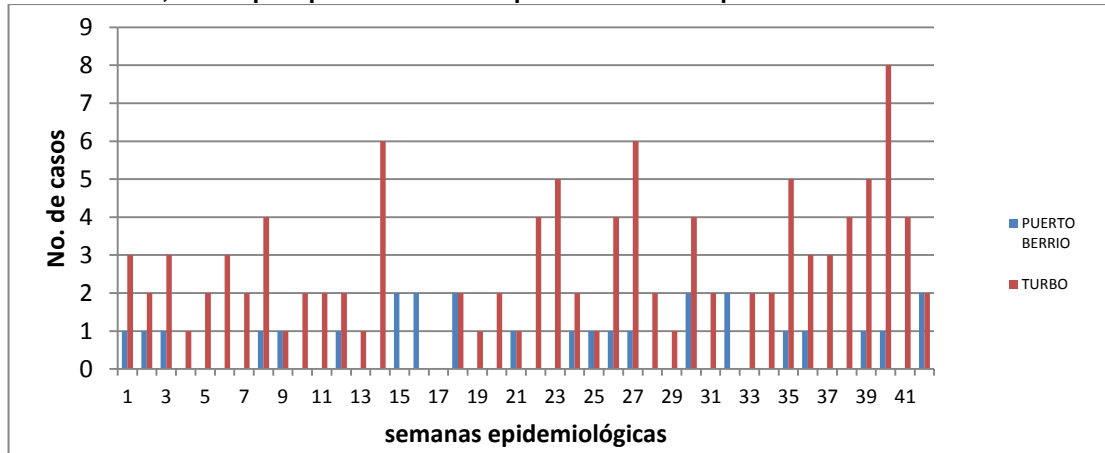
**Grafica 2. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en Apartadó y Carepa municipios priorizados del departamento de Antioquia**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

De los municipios visitados en Antioquia los que más aportan casos de dengue y dengue grave son los municipios de Turbo con un 38%(110/289), seguido de Apartadó con un 31%(89/289), y el que menos notifica casos es puerto Berrio con un 9,6%(28/289). El mismo comportamiento se observa con los casos notificados de Leptospira. Ver grafica 2 y 3.

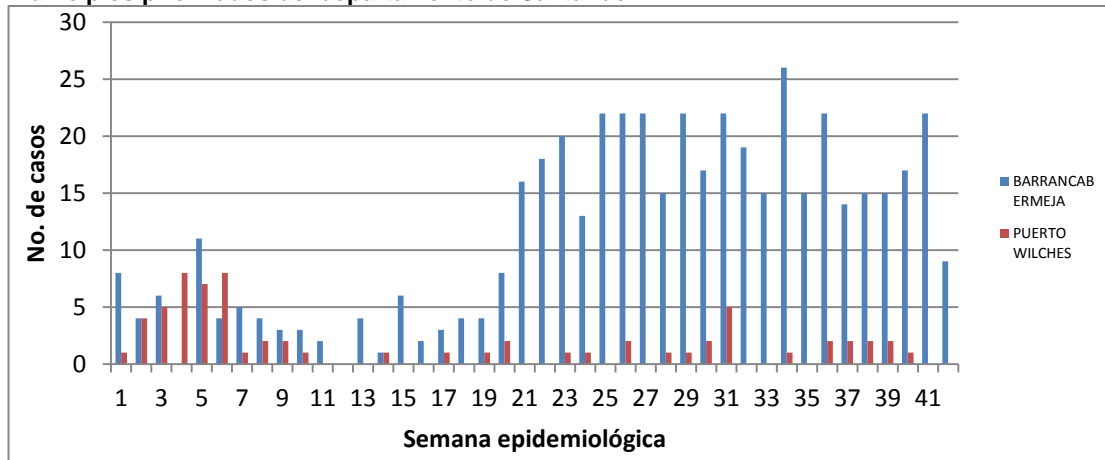
**Grafica 3. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en Turbo y Puerto Berrio, municipios priorizados del departamento Antioquia.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

En la gráfica No 4 se puede observar la frecuencia absoluta de notificación de casos de dengue en los municipios visitados de Santander donde Barrancabermeja aporta un número importante de casos.

**Grafica 4. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento de Santander**

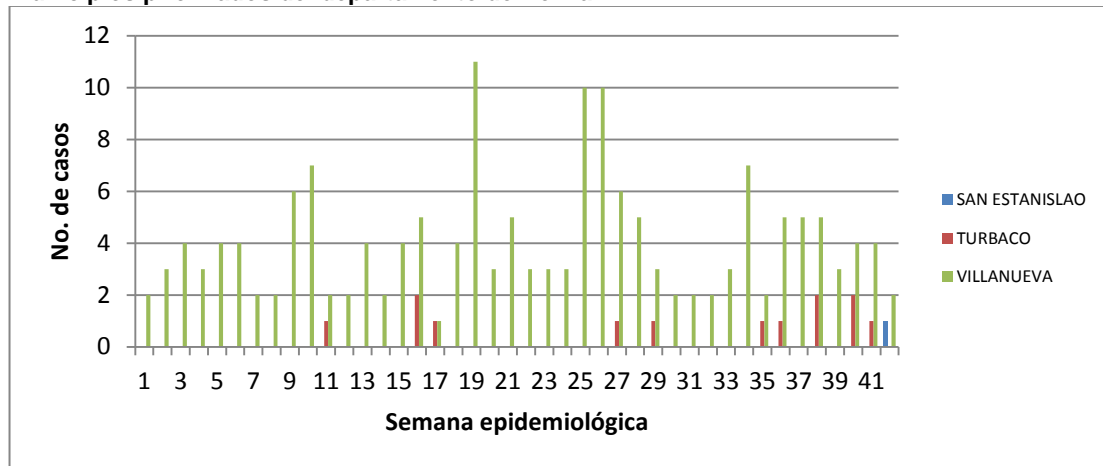


Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Los casos notificados de dengue por los municipios visitados en Bolívar aportan un 16,1%(187/1176) del total de los casos notificados por los municipios visitados, donde Villanueva notifica el 92%(172/187) de los casos mostrando que la vigilancia

de este evento en San Estanislao y Turbaco es muy deficiente los casos se pueden observar en la gráfica 5.

**Grafica 5. Distribución de los casos de dengue por semana epidemiológica en 2012, en municipios priorizados del departamento de Bolívar.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Los grupos de edad más afectados en los municipios visitados está entre los 5 a 29 años de edad con el 55,3%(651/1176), como se puede ver en la frecuencia acumulada en la tabla 17.

El sexo más afectado es el masculino en los municipios visitados con un 60,1%(707/1176), en Puerto Berrio este porcentaje se invierte para las mujeres, siendo el 57,1%(16/28). Esta misma distribución se observa en los casos de Leptospira representado en la tabla 10, esta observación se muestra en la tabla 18.

La mayoría de los casos son del área urbana, aunque hay un porcentaje importante de casos que pertenecen a áreas rural disperso como en los municipios de Carepa con un 25,8% (16/62) se puede ver en la gráfica 5, Turbo con un 24,5% (27/110). Al hacer la comparación con la toma de muestras pareadas no se entiende porque es tan baja la proporción de muestras pareadas en los pacientes que se pueden captar notificados que proceden de la zona urbana (5/171).

**Tabla 17. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave por grupo de edad en 2012, en seis (06) municipios priorizados.**

GRUPO EDAD	BARRANCABERMEJA	%	PUERTO WILCHES	%	PUERTO BERRIO	%	CAREPA	%	TURBO	%	APARTADO	%	BUGA	%	ZARZAL	%	ANDALUCIA	%	SAN ESTANISLAO	%	TURBACO	%	VILLANUEVA	%
MENOR A 1	17	3,5	2	3,0	1	3,7	4	6,7	7	6,4	2	2,4	1	0,9	0	0	0	0	0	1	7,7	3	1,8	
1 A 4	34	7,1	4	6,0	2	7,4	6	10,0	7	6,4	13	15,3	12	10,7	0	0	0	0	3	23,1	15	8,9		
5 A 9	49	10,2	12	17,9	1	3,7	6	10,0	19	17,4	11	12,9	14	12,5	1	12,5	0	0	2	15,4	23	13,6		
10 A 14	64	13,3	8	11,9	5	18,5	10	16,7	20	18,3	15	17,6	11	9,8	2	25	0	1	100	1	7,7	27	16,0	
15 A 19	49	10,2	7	10,4	4	14,8	3	5,0	11	10,1	10	11,8	13	11,6	0	1	50	0	3	23,1	10	5,9		
20 A 24	50	10,4	8	11,9	3	11,1	6	10,0	8	7,3	5	5,9	10	8,9	2	25	1	50	0	1	7,7	17	10,1	
25 A 29	70	14,6	5	7,5	4	14,8	7	11,7	6	5,5	7	8,2	11	9,8	1	12,5	0	0	1	7,7	14	8,3		
30 A 34	38	7,9	6	9,0	3	11,1	2	3,3	7	6,4	6	7,1	11	9,8	0	0	0	0	0	0,0	18	10,7		
35 A 39	21	4,4	6	9,0	1	3,7	7	11,7	5	4,6	6	7,1	6	5,4	1	12,5	0	0	0	0,0	9	5,3		
41 A 44	24	5,0	2	3,0		0,0	3	5,0	4	3,7	3	3,5	4	3,6	0	0	0	0	0	0,0	5	3,0		
45 A 49	18	3,8	1	1,5	2	7,4		0,0	3	2,8	3	3,5	7	6,3	1	12,5	0	0	0	0,0	9	5,3		
50 A 54	13	2,7	2	3,0	1	3,7	1	1,7	1	0,9	2	2,4	3	2,7	0	0	0	0	0	0,0	6	3,6		
55 A 59	13	2,7	1	1,5		0,0		0,0	2	1,8		0,0	3	2,7	0	0	0	0	0	0,0	3	1,8		
61 A 64	5	1,0	2	3,0		0,0	2	3,3	1	0,9		0,0	2	1,8	0	0	0	0	1	7,7	4	2,4		
65 A 69	4	0,8		0,0		0,0	1	1,7	2	1,8	1	1,2	1	0,9	0	0	0	0	0	0,0	2	1,2		
70 A 74	4	0,8		0,0		0,0	1	1,7	2	1,8	1	1,2		0,0	0	0	0	0	0	0,0	2	1,2		
75 A 79	5	1,0		0,0		0,0		0,0	1	0,9		0,0	2	1,8	0	0	0	0	0	0,0		0,0		
MAS DE 80	2	0,4	1	1,5		0,0	1	1,7	3	2,8		0,0	1	0,9	0	0	0	0	0	0,0	2	1,2		
Total general	480	100	67	100	27	100	60	100	109	100	85	100	112	100	8	100	2	100	1	100	13	100	169	100

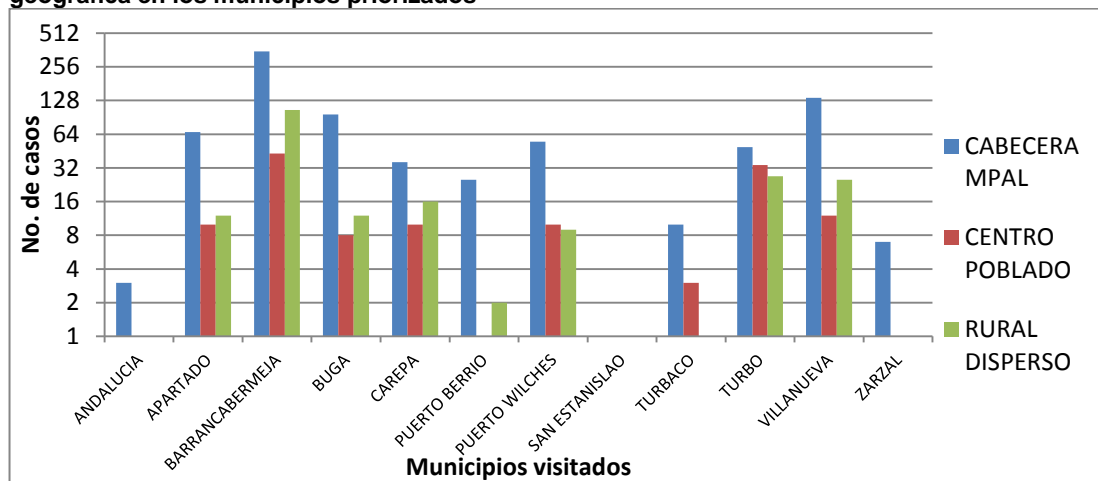
Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Tabla 18. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, por sexo, en doce (12) municipios priorizados.**

Municipio	Dengue		dengue grave		frecuencia relativa	
	F	M	F	M	F	M
Andalucía	1	1		1	33,3	66,7
Apartado	36	49	1	3	41,6	58,4
Barrancabermeja	167	313	7	12	34,9	65,1
Buga	47	65	3	1	43,1	56,9
Carepa	26	34	1	1	43,5	56,5
Puerto Berrío	15	12	1		57,1	42,9
Puerto Wilches	26	41	3	4	39,2	60,8
San Estanislao	1				100,0	0,0
Turbaco	2	11		1	14,3	85,7
Turbo	51	58		1	46,4	53,6
Villanueva	76	93	1	2	44,8	55,2
Zarzal	4	4			50,0	50,0
Andalucía	452	681	17	26	39,9	60,1

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Grafica 6. Distribución de los casos notificados de dengue y dengue grave en 2012, por área geográfica en los municipios priorizados**

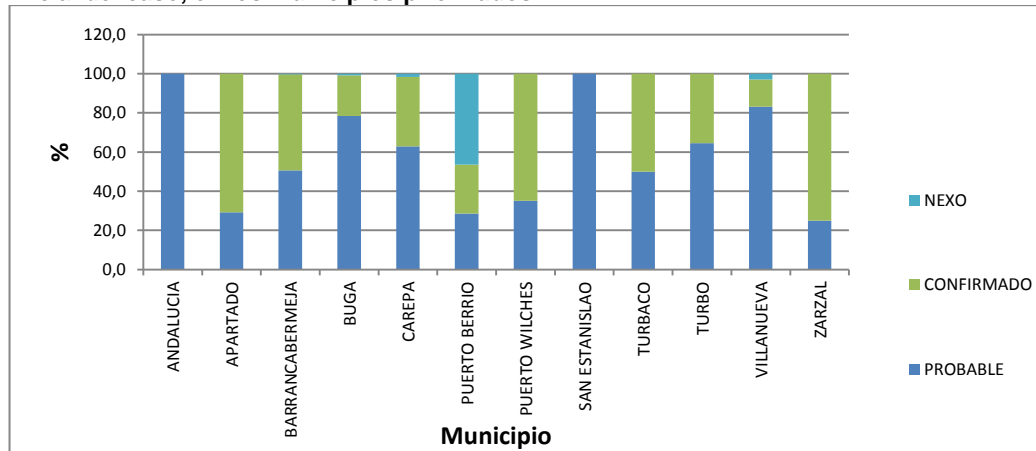


Fuente: notificación SIVIGILA 2012

En las gráficas 7 y 8 se observa el comportamiento de la clasificación de caso y los ajustes realizados en los casos, la mayoría de los casos ingresan como probables, pero en municipios como Apartado 70,8%(63/89), Puerto Wilches 64,9%(48/74) y Zarzal 75%(6/8), ingresan al sistema no desde probable sino desde confirmado por laboratorio, al corroborar esta información con las pruebas diagnósticas ingresadas en el sistema hay inconsistencia en la información (ver tabla 6). Hay municipios

como Andalucía, San Estanislao que conservan la clasificación inicial del caso como probable y a la fecha no se han realizado ajustes (varios meses). Hay municipios como Puerto Berrio con un alto porcentaje de casos 46,4%(13/28) que ingresan al sistema por nexo epidemiológico a diferencia del resto. En un bajo porcentaje se han realizado ajustes en los diferentes municipios.

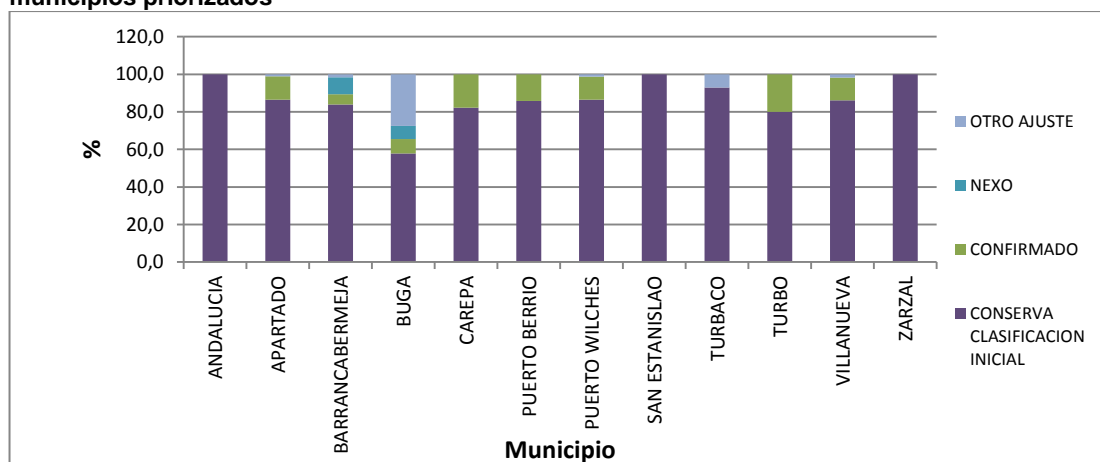
**Grafica 7. Distribución de los casos de dengue y dengue grave en 2012, según clasificación inicial del caso, en los municipios priorizados.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

De las instituciones visitadas algunas aportan pocos casos de dengue y dengue grave a cada municipio, como en Apartadó con el Hospital Antonio Roldan Betancourt con 14,6%(13/89), 9,2%(46/499) del Hospital del Magdalena medio en Barrancabermeja, un 11,2%(13/116) de la Fundación Hospital san José de Buga del total de los casos notificados para cada municipio esto datos se pueden observar en la tabla No 19.

**Grafica 8. Distribución de los casos de dengue y dengue grave 2012, según último ajuste, en los municipios priorizados**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Tabla 19. Peso porcentual de la notificación de la UPGD visitada para el municipio priorizado de los casos de dengue y dengue grave en 2012**

Municipio	total notificado para el municipio	casos notificados por la UPGD visitada	%
Andalucía	3	2	66,7
Apartado	89	13	14,6
Barrancabermeja	499	46	9,2
Buga	116	13	11,2
Carepa	62	46	74,2
Puerto Berrio	28	14	50,0
Puerto Wilches	74	34	45,9
San Estanislao	1	1	100,0
Turbaco	14	8	57,1
Turbo	110	57	51,8
Villanueva	172	46	26,7
Zarzal	8	6	75,0
TOTAL	1176	285	24,23

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

En la tabla 20 se puede evidenciar que de los casos notificados de dengue por las unidades primarias notificadoras de casos visitadas en los municipios priorizados, casi el 40% (113/284) de lo notificado no tiene registro en el sistema de las pruebas

confirmatorias realizadas, y un porcentaje importante de pruebas no realizadas 50,7% (144/284), datos que se corroboran con los registrados en el cuadro 2 del consolidado general de cada municipio.

Con los casos de leptospirosis notificados al sistema SIVIGILA registrados en la tabla 21, el panorama es similar encontrando que para las unidades primarias notificadoras de casos visitadas notifican 254 casos del total 1176 casos, que correspondería al 21,6% del total nacional.

**Tabla 20. Consolidado de pruebas diagnósticas de dengue del reporte de SIVIGILA de las UPGD visitadas de los municipios priorizados, a la semana 42 de 2012.**

EVENTO \ MUNICIPIO	APARTADO	CAREPA	TURBO	SAN ESTANISLAO	TURBACO	VILLANUEVA	BARRANCABE RMEJA	PUERTO WILCHES	PUERTO BERRIO	ANDALUCIA	BUGA	ZARZAL	TOTAL PRUEBAS
Dengue IgM positiva	0	4	3	0	2	1	2	0	1	0	1	3	17
Dengue IgM negativa	0	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	10
Dengue No se realizó	0	22	37	1	4	32	33	1	13	0	0	1	144
sin datos	13	13	16	0	1	12	11	33	0	2	12	0	113
Dengue Total general	13	46	57	1	8	45	46	34	14	2	13	5	284

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Los municipios con mayor porcentaje de notificación de casos de Leptospirosis corresponden a Buga y Turbo, El municipio de Andalucía aunque tiene un porcentaje alto de 19,7% permaneció en silencio epidemiológico hasta la semana 28, este aumento en la notificación corresponde a un brote que aún está en estudio.

En la tabla 22 se observa que en algunos municipios el aporte de casos por las unidades primarias generadoras de datos (UPGDs) visitas que en un 90% son la red pública no aportan la mayoría de casos como en los municipios de Apartadó,

Carepa, Puerto Berrio y Zarzal que es inferior al 50% lo que da a pensar si realmente hay sospecha diagnóstica dado que estos municipios la mayoría de la población es del régimen subsidiado.

**Tabla 21. Casos notificados de leptospirosis en los municipios priorizados, en 2012**

Municipio	No de casos	%
Andalucía	50	19,7
Apartado	38	15,0
Barrancabermeja	9	3,5
Buga	57	22,4
Carepa	15	5,9
Puerto Berrio	4	1,6
Puerto Wilches	5	2,0
San Estanislao	2	0,8
Turbaco	1	0,4
Turbo	63	24,8
Villanueva	7	2,8
Zarzal	3	1,2
Total general	254	

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Instituciones como el Hospital local de Turbaco y ESE Hospital Edmundo Arias de Puerto Wilches su notificación de casos es del 0%. Esto se corrobora con la actividad de grupo focal donde se evidencia que en estas instituciones no hay sospecha diagnóstica, hay desconocimiento de las pruebas y poco interés en estos eventos.

Según la distribución de casos en los municipios priorizados del Valle ver gráfica 9, se evidenció un aumento de notificación de casos de *Leptospira* en Andalucía 47 casos notificado entre la semana 28 a 31, al parecer por un probable brote que aún está pendiente de ajustar y verificar con los resultados de MAT, muestras que no fueron enviadas al INS para confirmación, y que fueron realizadas bajo convenio del

ente territorial con una entidad privada. Municipios como Zarzal tiene una notificación baja para este evento.

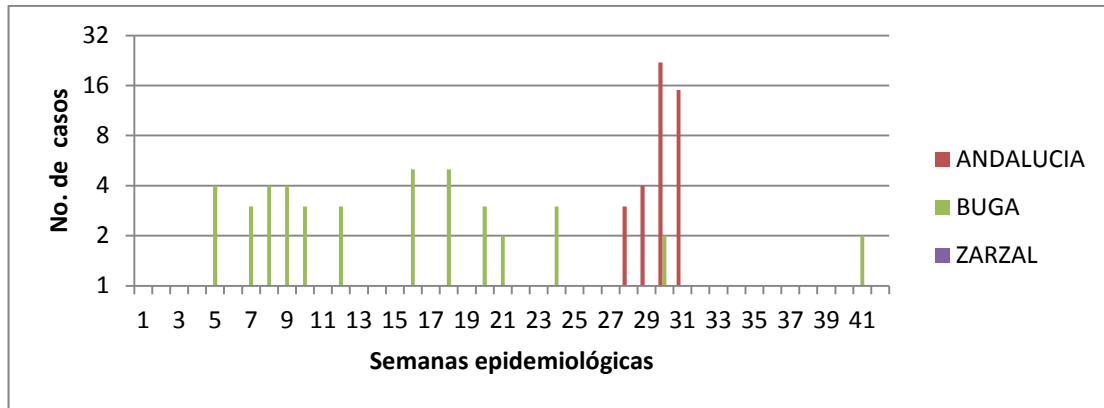
En los municipios priorizados visitados en Antioquia gráfica 10, se observa como el 52,5%(63/120) de los casos lo aporta el municipio de Turbo, seguido por Apartadó con un 31,6%(38/120) Turbo hace una vigilancia importante para este evento, tienen sospecha clínica de la enfermedad pero se queda corto en el cierre de casos por el no seguimiento de las pruebas pareadas y confirmación de casos, que han sido corroborados con los datos complementarios de SIVIGILA y los registros de los laboratorios institucionales (CD anexo 2 instrumentos de laboratorio diligenciados por las UPGDS.)

**Tabla 22. Peso porcentual de la notificación de los casos de leptospirosis en 2012, de las UPGD visitadas para los municipios priorizados.**

Municipio	total notificado para el municipio	casos notificados por la UPGD visitada	%
Andalucía	50	47	94,0
Apartadó	38	7	18,4
Barrancabermeja	9	8	14,0
Buga	57	47	82,5
Carepa	15	4	26,7
Puerto Berrio	4	1	25,0
Puerto Wilches	5	0	0,0
San Estanislao	2	1	50,0
Turbaco	1	0	0,0
Turbo	63	52	82,5
Villanueva	7	4	57,1
Zarzal	3	1	33,3
TOTAL	302	172	56,9

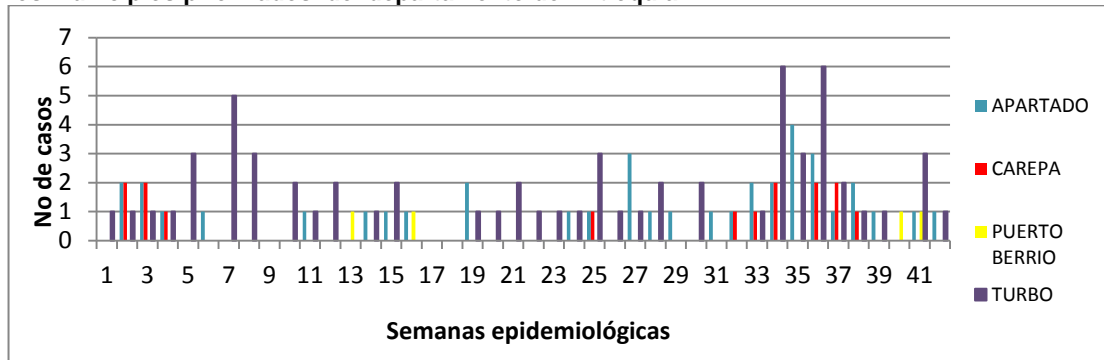
Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Grafica 9. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento del Valle.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

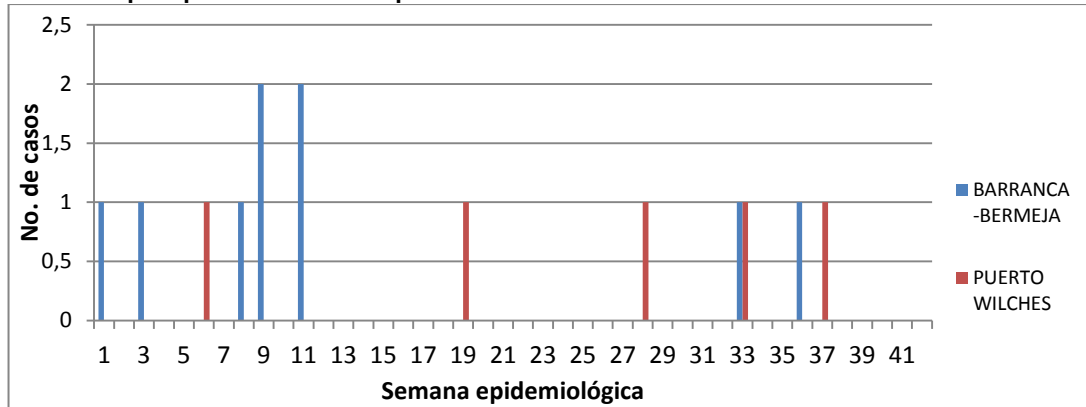
**Grafica 10. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Antioquia.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

En las instituciones visitadas en el Departamento de Santander en la gráfica 11, llama la atención que instituciones como el Hospital departamental del Magdalena medio en Barrancabermeja quien es centro de referencia de otros municipios y con la cobertura de población que tiene, su notificación es inferior a Carepa y Turbo cuyas poblaciones son más pequeñas. Municipio como puerto Wilches se evidencia que tanto para dengue como Leptospira hay un desconocimiento de los protocolos de los eventos y las pruebas diagnósticas.

**Grafica 11. Distribución de los casos de leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Santander.**

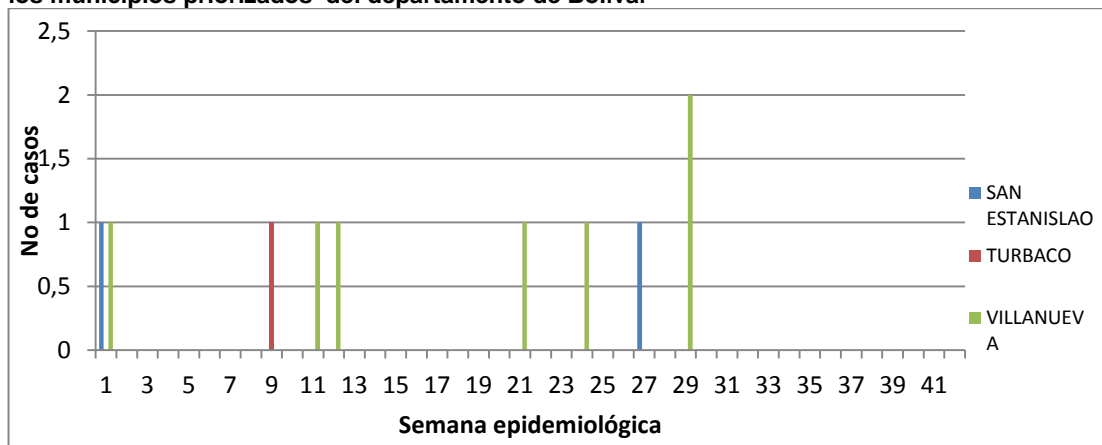


Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Para *Leptospira* se escogió un municipio con una frecuencia alta de notificación, una con baja notificación y una con silencio epidemiológico encontrando que los municipios con baja y nula notificación hay baja sospecha clínica del evento, desconocimiento de la interpretación de las pruebas y acceso al diagnóstico por barreras por gestión de IPS y EPS, y seguimiento de las muestras pareadas, dichos datos se pueden observar en la gráfica 12.

La distribución de los casos por grupo de edad en la tabla 23 muestra que en la mayoría de municipios, en los grupos poblaciones mayores de un año están afectados, algunos municipios no se comportan igual como Andalucía dado el brote en estudio cuya distribución es población trabajadora concentrada en una sola institución.

**Grafica 12. Distribución de los casos de Leptospirosis por semana epidemiológica en 2012, en los municipios priorizados del departamento de Bolívar**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

La distribución por sexo muestra que los hombres son más afectados en la mayoría de los municipios exceptuando en Zarzal, estos datos se muestran en la tabla 24

La distribución de los casos de Leptospirosis por área geográfica en los municipios priorizados se observa en la gráfica 13 donde se ve son más los casos de área urbana que rural, pero aun así no hay confirmación diagnóstica, al verificar estos datos se encuentra que la principal causa es el seguimiento a la muestra pareada, por falta de sensibilización al paciente y concientización de la importancia de estas muestras en los profesionales de la salud de las instituciones visitadas.

**Tabla 23. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por grupo de edad en 2012, en los municipios priorizados.**

grupo edad	PUERTO WILCHES	%	BARRANCABERMEJA	%	APARTADO	%	CAREPA	%	PUERTO BERRIO	%	TURBO	%	ANDALUCIA	%	BUGA	%	ZARZAL	%	TURBACO	%	VILLANUEVA	%	SAN ESTANISLAO	%
Menor a 1		0,0	1	11,1		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
1 a 4		0,0		0,0	1	2,6		0,0		0,0	4	6,3		0,0	3	4,5	1	33,3		0,0	1	14,3		0,0
5 a 9	1	20,0		0,0	1	2,6	3	20,0		0,0	2	3,2		0,0	4	6,0		0,0	1	100		0,0	1	50,0
10 a 14		0,0	3	33,3	9	23,7	4	26,7		0,0	9	14,3		0,0	2	3,0		0,0		0,0		0,0		0,0
15 a 19	1	20,0	1	11,1	4	10,5	1	6,7		0,0	12	19,0		0,0	2	3,0		0,0		0,0		0,0		0,0
20 a 24		0,0		0,0	6	15,8	2	13,3		0,0	5	7,9	3	6,0	7	10,4	1	33,3		0,0	1	14,3		0,0
25 a 29		0,0		0,0	6	15,8	2	13,3		0,0	5	7,9	5	10,0	7	10,4		0,0		0,0	2	28,6		0,0
30 a 34		0,0	1	11,1	4	10,5		0,0	1	25,0	4	6,3	6	12,0	1	1,5		0,0		0,0		0,0		0,0
35 a 39		0,0	1	11,1	1	2,6	2	13,3		0,0	2	3,2	8	16,0	6	9,0		0,0		0,0	1	14,3		0,0
40 a 44		0,0		0,0	3	7,9		0,0	1	25,0	4	6,3	9	18,0	2	3,0		0,0		0,0		0,0		0,0
45 a 49		0,0		0,0		0,0		0,0	1	25,0	3	4,8	9	18,0	3	4,5		0,0		0,0	2	28,6		0,0
50 a 54	1	20,0		0,0	1	2,6	1	6,7		0,0	3	4,8	5	10,0	6	9,0		0,0		0,0		0,0		0,0
50 a 59		0,0		0,0	1	2,6		0,0	1	25,0	2	3,2	5	10,0	4	6,0		0,0		0,0		0,0	1	50,0
60 a 64		0,0	1	11,1		0,0		0,0		0,0	1	1,6		0,0	2	3,0		0,0		0,0		0,0		0,0
65 a 69	1	20,0		0,0		0,0		0,0		0,0	2	3,2		0,0	3	4,5		0,0		0,0		0,0		0,0
70 a 74		0,0		0,0	1	2,6		0,0		0,0	2	3,2		0,0	2	3,0		0,0		0,0		0,0		0,0
75 a 79	1	20,0		0,0		0,0		0,0		0,0	2	3,2		0,0	3	4,5	1	33,3		0,0		0,0		0,0
Mas de 80		0,0	1	11,1		0,0		0,0		0,0	1	1,6		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0
Total general	5	100	9	100	38	100	15	100	4		63	100	50	100	57	85,1	3	100	1	100	7	100	2	100

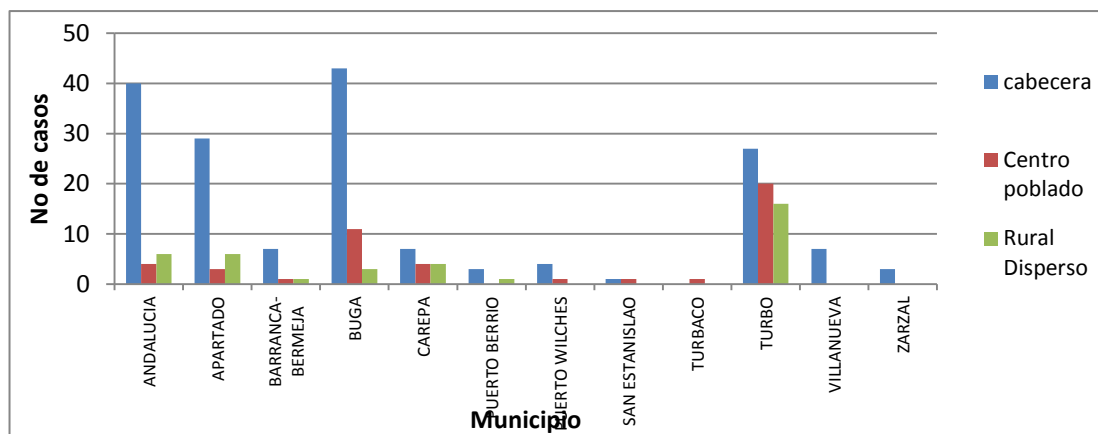
Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Tabla 24. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por sexo y municipio en 2012**

Municipio de procedencia	F	%	M	%
Andalucía	38	76,0	12	24,0
Apartadó	15	39,5	23	60,5
Barrancabermeja	3	33,3	6	66,7
Buga	25	43,9	32	56,1
Carepa	5	33,3	10	66,7
Puerto Berrio	1	25,0	3	75,0
Puerto Wilches	2	40,0	3	60,0
San Estanislao		0,0	2	100,0
Turbaco		0,0	1	100,0
Turbo	27	42,9	36	57,1
Villanueva	2	28,6	5	71,4
Zarzal	3	100,0		0,0
Total general	121	47,6	133	52,4

Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Gráfica 13. Distribución de los casos notificados de leptospirosis por área geográfica en los municipios priorizados, en 2012.**

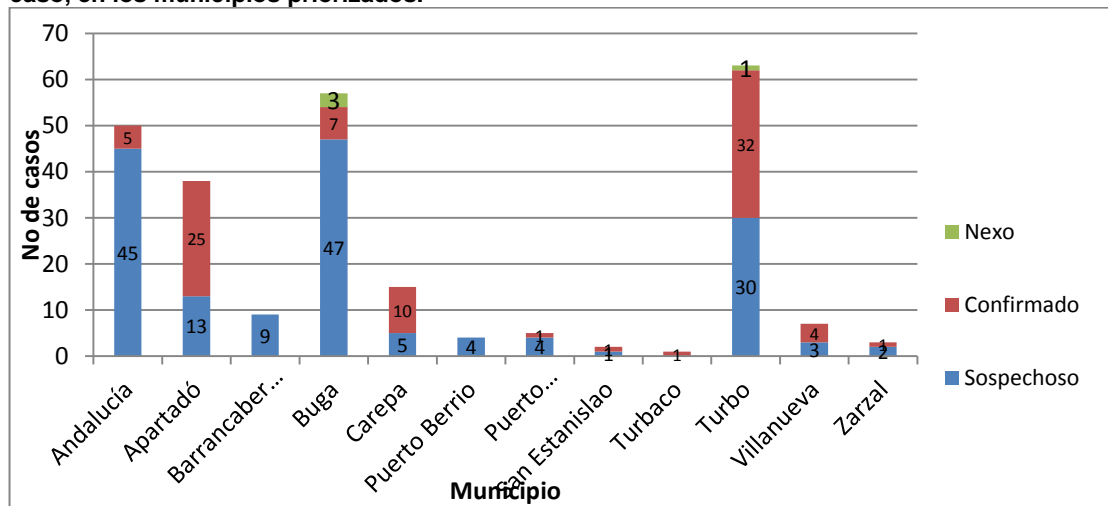


Fuente: notificación SIVIGILA 2012

Según la clasificación inicial del caso y ajustes, gráfica No 14 y 15, en los municipios priorizados se observa un aspecto interesante en los municipios de Turbo, Apartadó y Carepa con el ingreso de casos del más del 50% (32/63, 25/38, 10/15 respectivamente) como confirmado por laboratorio al verificar este hallazgo se observó que los municipios nombrados ingresan el caso al sistema con base en la prueba presuntiva de Elisa IgM en una sola muestra de suero.

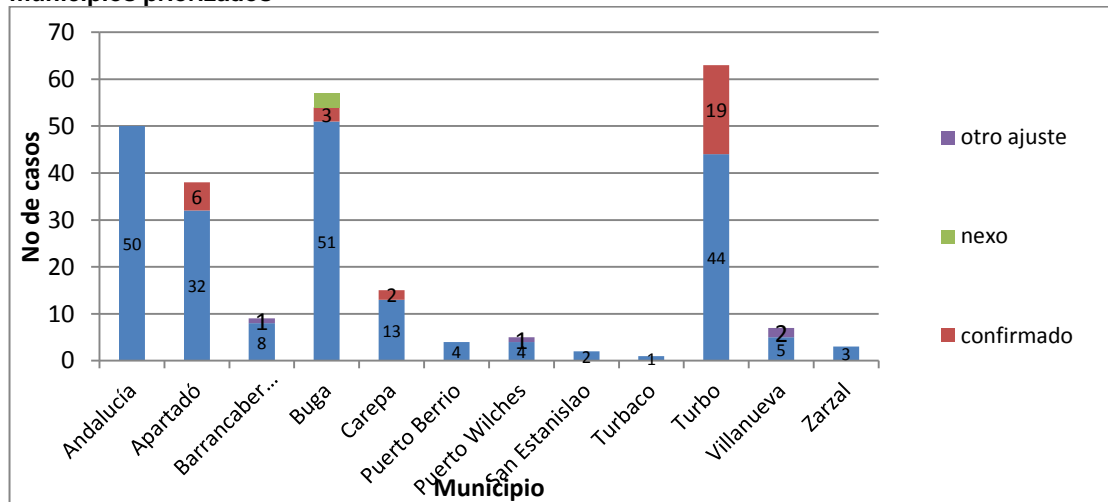
En estos municipios se realizó búsqueda de reportes de MAT en los registros del laboratorio institucional y no se encontraron. En cuanto ajustes más del 60% de los municipios visitados conservan la clasificación inicial de caso siendo 5 municipios que han realizado algunos ajustes. Al verificar el estado de los casos en las instituciones visitadas se observa que la gran mayoría no se les tomo muestra pareada, por tanto el ajuste del caso no se puede hacer salvo que los casos se asocien en tiempo persona y lugar, es decir nexo epidemiológico.

**Grafica 14. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según clasificación inicial del caso, en los municipios priorizados.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Grafica 15. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según último ajuste, en los municipios priorizados**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

La tabla 25 muestra las pruebas diagnósticas realizadas e ingresadas en el SIVIGILA de los casos de leptospirosis notificados por las UPGDs visitadas, mostrando varias cosas, se registra en el sistema (5/173) es decir 2,9% de los casos se les tomo muestras pareadas, estos datos no se correlacionan con los MAT realizados donde se requiere segundas muestras donde aparentemente se tomaron MAT en el 26,5%(46/173) de los casos. Al verificar estos datos en las UPGDs visitadas se encontró en una sola institución un reporte. La ELISA se realizó en 28,3% de los casos (49/173), lo ideal es que el 100% de los casos tengan reporte de ELISA IgM. Los municipios con ELISA positivas al verificar en SIVIGILA y con reportes de laboratorio se encuentra que no hay toma de muestra pareada y se ingresan los casos como confirmados por laboratorio sin la prueba de oro, exceptuando el caso con ELISA positiva de Andalucía que registra la segunda toma y resultado de MAT negativo. Esto pone en evidencia nuevamente que no hay registro de complementarios y seguimiento a las muestras pareadas, ni claridad en el ingreso de la clasificación de caso en el sistema con su correspondiente ajuste según las pruebas confirmatorias datos que se pueden evidenciar también en las gráficas 14 y 15.

En la gráfica 16 se muestra que en instituciones como Hospital Antonio Roldan, Hospital Francisco Valderrama hay ingreso de casos al sistema por confirmación por laboratorio, al verificar los datos, estos ajustes por confirmación son realizados con resultados de Elisa IgM positiva en una sola muestra de suero.

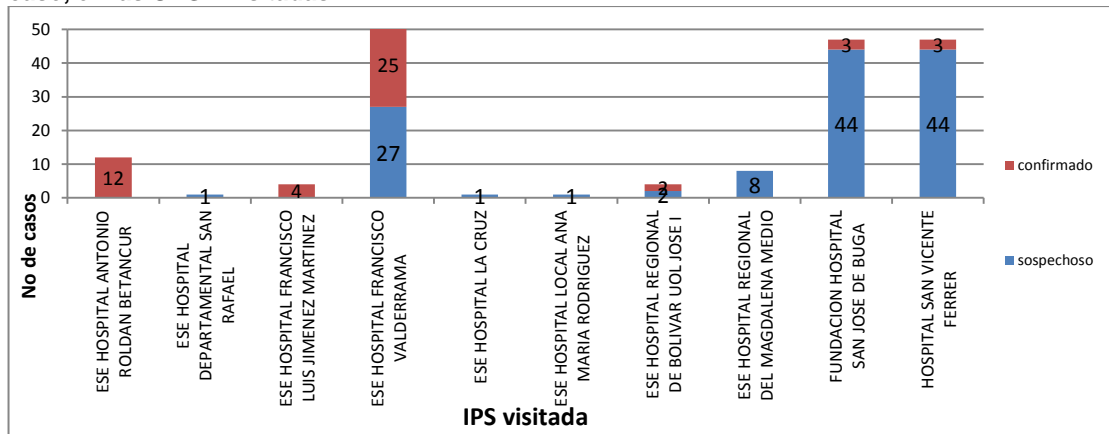
Verificando los últimos ajustes realizados según la gráfica 17, de los casos notificados de Leptospirosis en instituciones como el Hospital Francisco Valderrama y Fundación Hospital San José de Buga se verifica con reportes y registros de laboratorio que estos ajustes por confirmación son realizados con resultados de Elisa IgM positiva en una sola muestra de suero. Se evidencia adicionalmente que en estas dos instituciones hay un número considerable de registros en los laboratorios a quienes se les remitió muestras para Elisa IgM al laboratorio de referencia, estos casos no se ven reflejados en el SIVIGILA, mostrando adicionalmente que hay subregistro en el sistema de casos sospechosos.

**Tabla 25. Consolidado de pruebas diagnósticas de leptospira, reportadas al SIVIGILA por UPGD visitadas en los municipios seleccionados a semana 42 de 2012.**

EVENTO \ MUNICIPIO	APARTADO	CAREPA	TURBO	SAN ESTANISLAO	TURBACO	VILLANUEVA	BARRANCABE RMEJA	PUERTO WILCHES	PUERTO BERRIO	ANDALUCIA	BUGA	ZARZAL	TOTAL PRUEBAS
MAT Positivo	0	0	0	0	0	1			0		0		1
MAT Negativo	6	3	5	0	0	1			0	1	9		25
MAT Pendiente	1	0	16	0	0	0	1		0	1	1		20
MAT No se realizó	3	1	31	0	0	0	2		1	8	27	1	74
Muestras pareadas SI	0	0	2	0	0	1	1		0	0	1		5
Muestras pareadas NO	10	4	49	0	0	1	2		1	5	34	1	107
Elisa Positivo	6	4	5	0	0	1	1		0	1	0		18
Elisa Negativo	3	0	0	0	0	0			0	1	9		13
Elisa Pendiente	0	0	16	0	0	0			0	1	1		18
Elisa No se realizó	1	0	31	0	0	1	2		1	7	28	1	72
<b>PACIENTES NOTIFICADOS</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>52</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>1</b>	<b>173</b>

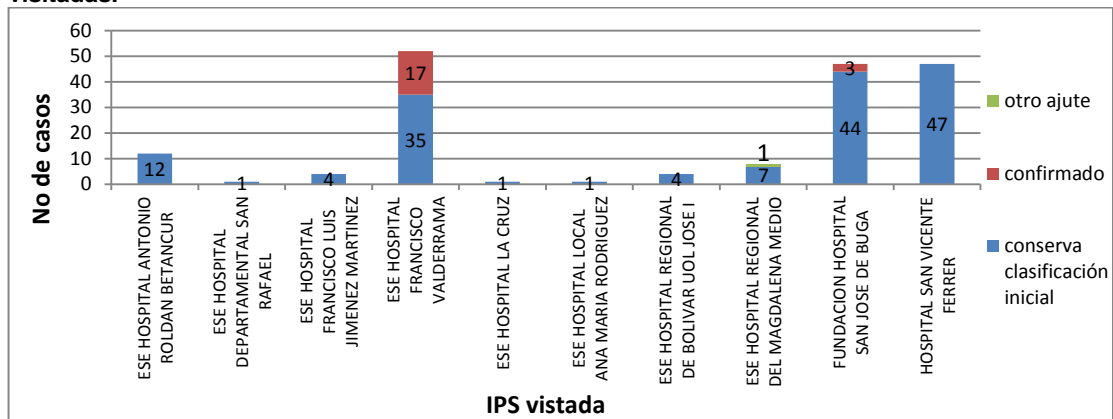
Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Grafica 16. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según clasificación inicial del caso, en las UPGD visitadas.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

**Grafica 17. Distribución de los casos de leptospirosis en 2012, según último ajuste, en las UPGD visitadas.**



Fuente: notificación SIVIGILA 2012

## **Análisis y hallazgos de la Intervención grupo focal en los 12 municipios**

Mediante una intervención de grupo focal, herramienta de la investigación cualitativa, se exploró y se diagnosticó el proceso desde el síntoma y/o signo de fiebre en un poblador de cada municipio seleccionado hasta el proceso resumen de la notificación como sospechoso o confirmado de *Leptospira*, dengue u otra zoonosis de reporte obligatorio en una unidad primaria generadora de datos seleccionada de dicha entidad territorial.

En la figura No. 5, se resumen los temas primarios del proceso, estos aparecen en negrilla a través de la figura, y en la parte superior las categorías o las partes más relevantes evaluados, preguntados o referidos por los participantes. En la zona inferior los hallazgos más destacados del proceso.

Dentro de los puntos críticos más preocupantes está el poco conocimiento de las guía de manejo de dengue y del protocolo de vigilancia de *Leptospira* por parte de los médicos participantes. La muy baja motivación para participar en el proceso de notificación, desconociendo desde las fichas de notificación, las pruebas confirmatorias para *Leptospira* y la conciencia del desconocimiento de la interpretación de las pruebas confirmatorias para *Leptospira*, EEV y rickettsias.

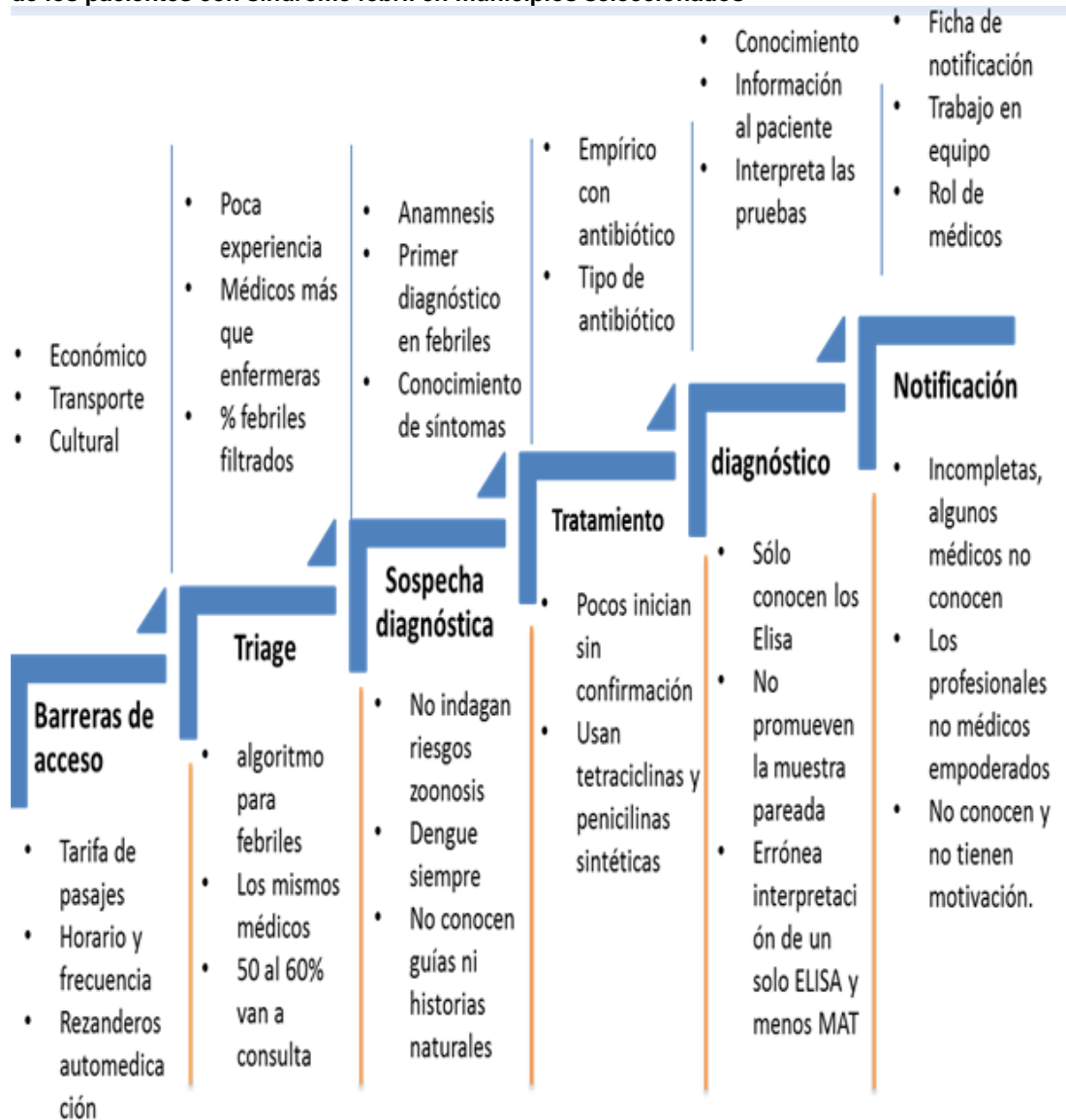
Existe una desarticulación en el proceso entre la parte asistencial, la administrativa y la vigilancia epidemiológica, y dentro de la asistencial también se evidencia poca retroalimentación y baja comunicación entre los asistenciales de laboratorio clínico y los médicos.

Las responsabilidades y roles de las unidades primarias generadoras de datos visitadas, los referentes de zoonosis de la secretaria departamental y municipal, así como el laboratorio de salud pública departamental son desconocidos al comparar lo escrito en el protocolo de vigilancia y lo encontrado en la intervención, esto es evidente durante la actividad de grupo focal, en lo que respecta a la notificación de los casos de leptospirosis en los municipios intervenidos, donde no hay un hilo conductor técnico que guie el proceso, no hay unos conocimientos mínimos para la confirmación por laboratorio y ajustes correspondiente a la notificación.

**Barreras de acceso** – En los municipios con mayor población rural, con mayor extensión de su territorio, y donde se requiere transporte fluvial los costos, tarifas y disponibilidad de los medios son restringidos y costosos los pasajes entre más lejos se vive. La automedicación con base en la formula anterior, la consulta a rezanderos y a farmacias son frecuentes pero no se sabe la magnitud por municipio.

**Triage** – Es un mecanismo o estrategia conocida en todas las unidades primarias generadoras de datos visitadas de los municipios priorizados, pero en la gran mayoría no tiene mucho tiempo de implementación. Lo realizan los mismos médicos que atiende la consulta de urgencia, en algunas instituciones los apoyan las enfermeras. Sin embargo, no se tiene una planeación determinada para el abordaje de síndrome febril, los relatos permiten resumir que aproximadamente el 60% de los atendidos por este filtro siguen a consulta formal.

**Figura 5. Proceso de acceso, atención, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento y notificación de los pacientes con síndrome febril en municipios seleccionados**



Fuente: Los autores

**Sospecha diagnóstica** – El primer diagnóstico que viene a la mente de todos los médicos intervenidos es dengue. El conocimiento de las historias naturales de las enfermedades en esta intervención es muy pobre, la pesquisa diferenciada en la anamnesis y en el examen físico es también muy deficiente. Aún con el dengue, sus conocimientos son mínimos.

**Tratamiento** – Referente al tratamiento, la gran mayoría sólo prescriben tratamientos sintomáticos. El tratamiento de soporte es lo general en pacientes para observación y en contados casos prescriben antibiótico terapia pensando en leptospirosis o rickettsiosis, especialmente si los pacientes refieren haber padecido la enfermedad con anterioridad. Es llamativo ver como para síndromes febriles tipo IRA nuestros médicos formulan antibiótico sin mucha duda y para este tipo de enfermedades ni lo piensan, quieren tener el diagnóstico de laboratorio en la mano.

**Diagnostico por laboratorio** – No se evidencia conocimiento en las pruebas a solicitar para la confirmación por laboratorio de Leptospira, EEV o rickettsiosis. No sensibilizan a los pacientes para muestras pareadas por desconocimiento, no se evidencia una buena comunicación entre los profesionales de laboratorio y los médicos. Los médicos no conocen la interpretación de los resultados y no se encuentran motivados a investigar sobre esto. En el laboratorio clínico no existe un proceso definido para la confirmación de estas enfermedades, igual panorama en el tema logístico y el laboratorio de referencia para envió de muestras para confirmar. Algunos profesionales de bacteriología no tienen claro la interpretación de los resultados, y no son retroalimentados desde los laboratorios de salud pública.

**Notificación de estas enfermedades** – Aunque en todas tienen un funcionario responsable de la notificación, no hay un proceso concertado en las instituciones con una buena comunicación entre la red interna, existe una ruptura del proceso en los consultorios médicos. Los médicos que diligencian las fichas de notificación lo hacen de forma incompleta, y muchos no las conocen. En algunos sitios los profesionales del laboratorio son los que más gestión muestran, pero algunos tampoco tienen claro que hacer con las muestras para confirmación. No hay una clara retroalimentación del proceso desde los niveles superiores. Se presentan

errores al ingreso de los casos al sistema y en los ajustes precisamente por el desconocimiento de las pruebas diagnósticas y su interpretación, y la falta de seguimiento a los pacientes - trazabilidad.

### ***Intervenciones en las E.S.E. de los municipios***

Se plantearon acciones correctivas a modo de recomendaciones mediante actas de visita (ver anexo No. 1), fueron recomendaciones generales para los niveles diferentes niveles de la red, Secretarías Departamentales de Salud, Secretarías Municipales de Salud, y específicas para los niveles locales I.P.S., E.P.S., como las siguientes:

Se sugiere mayor énfasis en el liderazgo de la Secretaría Departamental de Salud para lograr la articulación de los diferentes niveles mediante procesos de comunicación bidireccional en función del mejoramiento de la capacidad diagnóstica, el manejo clínico y la notificación al sistema de vigilancia nacional de los eventos de zoonosis, con intervalos de evaluación y seguimiento al municipio de manera semanal, facilitando que este a su vez, conozca sus casos y realice las actividades de comunicación y las intervenciones pertinentes al nivel correspondiente de manera oportuna.

Se hace énfasis en la importancia de establecer estrategias que mejoren las capacidades del personal asistencial en el abordaje de estas enfermedades zoonóticas para que tengan presente al ingreso en el triage y consulta de urgencias, los factores de riesgo, la procedencia en especial del área rural, el tiempo de evolución del cuadro febril por las demoras en distancia, dificultades de transporte, tratamientos paliativos empíricos antes de la llegada a la institución, la sospecha diagnóstica frente a cuadros clínicos compatibles, el inicio temprano del tratamiento frente a un diagnóstico clínico presuntivo de leptospirosis y su proceso de notificación, mediante actualizaciones, capacitaciones, talleres, etc., teniendo en cuenta la jornada laboral y los incentivos necesarios que motiven la participación del equipo clínico.

Capacitar al personal de urgencias, médicos, enfermeras y laboratorio para trabajar en equipo en la atención, confirmación diagnóstica, notificación y seguimiento de casos sospechosos de Leptospira, rickettsiosis, E.E.V.

Reforzar con el personal médico, de enfermería y personal de laboratorios de las diferentes Instituciones Prestadoras de Salud, E.S.E., I.P.S., la interpretación y valor diagnóstico confirmatorio o de descarte de las pruebas rápidas, de las pruebas ELISA y MAT para Leptospirosis, y de las pruebas confirmatorias o de descarte para Rickettsiosis y E.E.V.

Buscar los mecanismos necesarios para mejorar la comunicación entre los actores de la red de vigilancia que garantice el proceso de diagnóstico, tratamiento temprano, confirmación del diagnóstico de Leptospirosis (Muestras pareadas) y seguimiento del caso hasta su cierre tanto clínico como de vigilancia epidemiológica y de salud pública.

Se sugiere generar un mecanismo o estrategia para mejorar el proceso de ajuste de los eventos para alcanzar la meta del 100% según lo estipulado en el manual de indicadores del INS.

Se resalta la importancia y el liderazgo que el laboratorio de salud pública puede establecer para generar mecanismos de actualización en el diagnóstico de las enfermedades zoonóticas a los diferentes actores del sistema de vigilancia municipales e instituciones prestadoras de servicios de salud, en especial Puerto Wilches y Barrancabermeja.

## ***Análisis de tendencias encontradas en la revisión de historias clínicas con diagnóstico de síndrome febril***

Se realiza una revisión de historias clínicas en las ESE visitadas con el objetivo de verificar datos consignados, con respuestas si o no al comparar con una lista de chequeo previamente construida. Se pretende obtener una subjetiva evaluación con hallazgos que nos orienten sobre las deficiencias generales de la historia clínica con enfoque en pacientes con sospecha de zoonosis tipo leptospirosis. Este ejercicio no tuvo una estandarización en el tipo de historia a analizar, se solicitaron las historias que tuvieran diagnósticos de leptospirosis, dengue, Encefalitis equina venezolana, rickettsiosis o síndrome febril, sin más especificación.

Teniendo en cuenta lo anterior, relacionaremos los hallazgos con el propósito de detectar posibles puntos a mejorar.

En total se revisaron 80 historias clínicas (HC) en las doce instituciones una por cada municipio visitado y correspondientes a cuatro departamentos, Antioquia, Bolívar, Santander y Valle del Cauca; para esta actividad se aplicó un instrumento guía prediseñado y concertado con los referentes del convenio MSPS – OPS para la revisión de los procesos de accesibilidad, triage, sospecha, diagnóstico clínico, tratamiento presuntivo, diagnóstico por laboratorio, seguimiento y notificación, los hallazgos encontrados se presentan a continuación.

Las 80 historias clínicas (HC) revisadas corresponden a pacientes de todos los grupos de edad, 35 son mujeres y 45 hombres. Las historias clínicas en general se diligencian de manera incompleta, en el cuadro se ve que de los 80 pacientes de las HC revisadas su procedencia es clara en el 81% (65 casos; 47 urbano más 18 rural), en el 19% (15/80) de ellos no está registrada; de igual manera cuando se requiera la ubicación de los pacientes posterior al egreso, por ejemplo, los del municipio de Carepa son los más difíciles de ubicar pues no registran ni dirección ni número telefónico; los más fáciles de ubicar son los de Barrancabermeja y Zarzal, de los cuales todos tienen datos registrados; pero en total de los pacientes febriles

revisados en sus datos registrados en la HC, hay 29 que no se podrían contactar, lo cual corresponde a un 36% (29/80), ver tabla 26.

**Tabla 26. Datos de procedencia y contacto, registrados en las historias clínicas (HC) revisadas**

Registros de		Datos de Procedencia			Datos de Contacto			
Municipio	Total	Urbano	Rural	Desconocida	Teléfono y Dirección	Solo Teléfono	Solo Dirección	Sin Dato
Apartado	11	7	4		3	7		1
Barrancabermeja	10	5	5		7	2	1	
Carepa	5	3	2					5
Puerto Berrio	6	3		3	1	1		4
Puerto Wilches	7	4		3	4			3
San Estanislao	10	3	1	6	1	1	1	7
Turbaco	6	4	1	1	1		2	3
Turbo	10	8	2		1		6	3
Villa nueva	10	6	2	2	2		5	3
Zarzal	5	4	1		3	1	1	
<b>Total general</b>	<b>80</b>	<b>47</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>29</b>

Fuente: Base de datos de Historias Clínicas (HC) revisadas

La mayoría de los pacientes diagnosticados con síndrome febril de los cuales se revisó su HC, están cubiertos mediante afiliación a una EPS 82,5% (66/80), principalmente del régimen subsidiado 72,5% (58/80), pero hay varios municipios que muestran pacientes sin cobertura del sistema general de seguridad social en salud 17,5% (14/80), coinciden con los dos municipios de menor desarrollo del magdalena medio y los tres municipios de la costa atlántica, en estos casos la responsabilidad para garantizar la atención integral y los costos de las pruebas diagnósticas son de las administraciones públicas y las EPS de régimen subsidiado tendrían la mayor responsabilidad en este tema pues se ve que son las que tienen mayor número de afiliados (Ver Tabla 27).

**Tabla 27. Datos de afiliación al SGSSS, en las historias clínicas (HC) revisadas.**

Municipio	Total	Contributivo	Subsidiado	Exceptuados	Sin afiliación
Apartado	11	1	10		
Barrancabermeja	10	2	8		
Carepa	5	2	3		
Puerto Berrio	6		2	2	2
Puerto Wilches	7		4		3
San Estanislao	10		6		4
Turbaco	6		4		2
Turbo	10		10		
Villa nueva	10		7		3
Zarzal	5	1	4		
<b>Total general</b>	<b>80</b>	<b>6</b>	<b>58</b>	<b>2</b>	<b>14</b>

Fuente: Base de datos de Historias Clínicas (HC) revisadas

**Tabla 28. Servicio por el que ingresan los casos de pacientes febriles agudos, en las historias clínicas revisadas.**

Municipio	Total	Urgencias	Consulta Externa	Remitido	Sin Dato
Apartado	11	11			
Barrancabermeja	10	8	1	1	
Carepa	5	4	1		
Puerto Berrio	6	6			
Puerto Wilches	7	4	1		2
San Estanislao	10	2	3		5
Turbaco	6	6			
Turbo	10	10			
Villa nueva	10	8	2		
Zarzal	5	5			
<b>Total general</b>	<b>80</b>	<b>64</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>7</b>

Fuente: Base de datos de Historias Clínicas (HC) revisadas

En la tabla 28 se puede observar, que la mayoría de los pacientes febriles ingresan por el servicio de urgencias 80% (64/80), esto es congruente con lo agudo de los cuadros clínicos. Por lo tanto los profesionales que atienden este servicio, se constituyen en aquellos que requieren mayor capacitación en algoritmo de atención con abordaje sindrómico, principales diagnósticos diferenciales, interpretación de

pruebas de laboratorio, entre otros temas. También se puede evidenciar la baja calidad del registro de datos en la historia clínica en los municipios de Puerto Wilches y San Estanislao donde hay historias clínicas en las que no se encontró registrado el servicio por donde ingresaron los casos, 8,8% (7/80).

**Tabla 29. Datos de factores de riesgo no registrados, en las historias clínicas revisadas.**

MUNICIPIO	Total	Dato Inicial de Temperatura	Factor de Riesgo Zoonosis	Antecedentes hemorrágicos	Factor de Riesgo Ocupacional	Factor de Riesgo Geográfico
APARTADO	11	1	11	11	11	11
BARRANCABERMEJA	10	2	10	9	10	10
CAREPA	5	2	4	5	5	5
PTO BERRIO	6		6	6	6	6
PTO WILCHES	7	5	7	6	7	7
SAN ESTANISLAO	10	3	10	10	10	10
TURBACO	6		6	6	5	6
TURBO	10	1	10	10	10	10
VILLA NUEVA	10	5	9	10	9	9
ZARZAL	5		4	5	5	4
<b>Total general</b>	<b>80</b>	<b>19</b>	<b>77</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>78</b>

Fuente: Base de datos de Historias Clínicas (HC) revisadas

El dato de la medición de temperatura al ingreso del paciente febril es importante para su evaluación clínica, sin embargo encontramos un 23,8% (19/80) de historias clínicas sin este registro (tabla 29), en siete de las instituciones visitadas. En Puerto Wilches y Villa Nueva con el mayor número de historias clínicas sin registro de temperatura en el examen de ingreso; en cuanto al registro en la historia clínica de los factores de riesgo para zoonosis prácticamente no se registran en ningún lugar.

La mayoría de los pacientes atendidos por síndrome febril en los municipios visitados requirieron hospitalización 51,2% (41/80), de los cuales 36,3% (29/80) ingresaron directamente a hospitalización, 12,5% (10/80) los dejaron en observación y posteriormente fueron hospitalizados y 2,5% (2/80) fueron vistos en consulta externa y de allí llevados a hospitalización, lo cual da una idea de la gravedad de estos cuadros febriles (Ver Tabla 30).

De los pacientes hospitalizados un 63,4% (26/41) requirieron interconsulta especializada principalmente por medicina interna, al 39% (16/41) se les solicitó remisión y el 32% (13/41) fueron finalmente remitidos a un nivel superior. Teniendo en cuenta el total de pacientes un 32,5% (26/80) no recibieron ningún tratamiento, corresponden seguramente a los vistos únicamente en consulta, aunque tampoco se registran recomendaciones en muchos casos; 10% (8/80) recibieron tratamiento de soporte, 22,5% (18/80) recibieron tratamiento sintomático y el 35% (28/80) recibieron tratamiento antibiótico que consistió con mayor frecuencia en doxiciclina 17,5% (14/80), seguido de cefalosporinas 13,8% (11/80), penicilinas 6,3% (5/80) y sulfas 1,3% (1/80).

La complejidad del abordaje del paciente febril hace que se registre un diagnóstico únicamente como síndrome en el 43,8% (35/80) de los casos, diagnóstico etiológico definido únicamente con criterios clínicos en menor cantidad 27,5% (22 de 80 casos), diagnóstico Sindromático y etiológico a la vez en el 23,7% (19/80) de los casos, indicándonos que el abordaje sindrómico del paciente febril no es ajeno a los médicos que atienden estas instituciones dado que en total el 71,3% (57/80) fueron abordados desde el punto de vista del diagnóstico como síndrome.

Algunas variables revisadas como los exámenes paraclínicos que para la revisión no fueron excluyentes, por ejemplo hemograma 73,8% (59/80), recuento de plaquetas 60% (48/80) y uroanálisis 61,3% (49/80), que son los más solicitados en este caso, son simultáneos con otros solicitados con menor frecuencia como las pruebas hepáticas, entre otros. De otro lado la tendencia al abordaje sindrómico desde el punto de vista de apoyos diagnósticos se puede ver comparando los municipios de Apartadó y Barrancabermeja, siendo mucho más evidente en el primero donde se tiende a descartar las etiologías más frecuentes en el 81,8% de los casos (9/11), buscando dengue y *Leptospira* simultáneamente.

**Tabla 30. Datos de atención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia registrados en las historias clínicas revisadas.**

Variable \ Municipio	APARTADO	BARRANCABERMEJA	CAREPA	PTO BERRIO	PTO WILCHES	SAN ESTANISLAO	TURBACO	TURBO	VILLA NUEVA	ZARZAL	Total general
Total HC	11	10	5	6	7	10	6	10	10	5	80/80
Consulta			2	2	2	10		1	9	2	28/80
Observación (Observ)	1		2		5		2		1		11/80
Hospitalización (Hosp)	9	5		4			1	8		2	29/80
Paso de Observ a Hosp	1	3	1				3	1		1	9/80
Pasó de consulta a Hosp		2									2/80
Un Diagnóstico	7	5	1	3	5	7	2	4	2	1	37/80
Dos Diagnóstico	2		2	3		3	1	3	4	2	20/80
Mas de 2 Diagnóstico	2	5	1				3	3	3	2	19/80
Sin Diagnóstico			1		2				1		4/80
Diagnóstico Síndrom	5	2	1	4	5	10	2	6			35/80
Diagnóstico Etiologic	5	6	1					1	6	3	22/80
Etiológico y Síndrom	1	2	2	2			4	3	3	2	16/80
Rx	2	2						2		1	7/80
CH	11	10	3	6	4	2	4	10	4	5	59/80
Plaquetas	11	8	1	6	3		1	10	3	5	48/80
PdeO	11	6	4	4	3	2	3	10	4	2	49/80
BUN O Creatini	8	4		4	1			9	1	1	28/80
Hepáticos	9	4	1	3	1		1	9		3	31/80
Elisa Dengue	9	5		4				4	3	4	29/80
Elisa EEV	1	2									3/80
Elisa Lepto	9	2	1	1				8	3	2	26/80
Elisa Ricket		2									2/80
Muestra pareada		2									2/80
Interconsulta esp	5	9		2	1			7	2		26/80
volvió a control	3			1	1			1	2	1	9/80
reingresó			2					1	1	3	7/80
No Curva termica	2	5	4	2	7	10	6		10	5	51/80
No Explicaciones	10	8	5	6	7	10	6	10	10	5	77/80
Si condición final	10	10	4	6	5		6	10	4	5	60/80
Si epicrisis	11	10	1	5	4			10		1	42/80
SI Solicitud remisión		4		5	1		2	4			16/80
Si se remitieron	1	4		4	1		2	1			13/80
Ningun tto	7	1	4		2	3			7	2	26/80
Tto de Soporte		2		1	1		2			2	8/80
Tto Sintomático		1		3	4	5	4		1		18/80
Tto Antibiotico	4	6	1	2		2		10	2	1	28/80
Con Sulfas		1									1/80
Con Penicilinas	1	2		1						1	5/80
Con Cefalosporinas	1	2	1			1		2			7/80
Con Doxiciclina	2	1		1		1		8	2	1	15/80
Si ficha epid	4	5		6			2		1		18/80
Si visita dom							1		1		2/80
Total HC	11	10	5	6	7	10	6	10	10	5	80/80

Fuente: Base de datos de Historias Clínicas (HC) revisadas

El diagnóstico diferencial que más acompaña el síndrome febril como etiología es dengue, Leptospira puede verse por la frecuencia con que se solicita IgM Elisa para estas dos patologías 36,3% (29/80) y 32,5% (26/80) respectivamente. Algunos pocos municipios ordenan Elisa para tres agentes causales del síndrome febril incluyendo EEV y uno solicitó para los cuatro agentes dengue, Leptospira, EEV y Rickettsia. En cuanto al proceso de vigilancia se encontró la ficha epidemiológica correspondiente en 18 casos y 2 visitas epidemiológicas de campo, demostrando la falta de seguimiento.

### ***Reuniones finales con Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, e ICA.***

Se realizan dos reuniones de presentación preliminar de los resultados de los diagnósticos de situación de la vigilancia epidemiológica de enfermedades zoonóticas en 12 municipios seleccionados. La primera se realiza el día 20 de octubre de 2012 en el Ministerio de Salud y Protección Social a las 10:00 horas con la participación de funcionarios de Salud ambiental, dirección de epidemiología, enfermedades transmisibles y dos profesionales de la Organización Panamericana de la Salud. En resumen, se destaca algunas conclusiones:

- Los hallazgos relacionados con la falta de conocimiento y compromiso de la mayoría de los médicos con los procesos de notificación para enfermedades zoonóticas entre otras, no sorprende. Por el contrario en cierta forma eso se intuía pero no había evidencia.
- El desconocimiento del protocolo de vigilancia para Leptospira por parte de los profesionales de salud de las ESE seleccionadas, tampoco sorprende pero sí, el desconocimiento de la guía de manejo del dengue. Esto último puede ser lamentable frente a la carga de enfermedad de esta patología para el país.

- Se solicita que se concerté una reunión con el Instituto Nacional de Salud y la red de laboratorios con el objeto de presentarles los hallazgos sobre la falta de coordinación para el proceso de confirmación diagnóstica, control de calidad, pruebas rápidas y falta de cierre de la notificación a causa de fallas en laboratorio por no tomar muestras pareadas.
- Se manifiesta la necesidad de que la propuesta objeto de este contrato presente alternativas para mejorar las principales fallas del proceso de atención, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento y notificación. Que dichas iniciativas tengan en cuenta su viabilidad, practicidad y costos, esto con el fin de valorar a corto y mediano plazo sus posibles implementaciones.
- Es claro que las propuestas para mejorar el proceso evaluado de la vigilancia epidemiológica de *Leptospira* como una zoonosis, también impactarán todos los procesos de notificación de las enfermedades de reporte obligatorio, de ahí su importancia.
- Dentro de las sugerencias para una próxima reunión sobre el tema, se solicita que el área de prestaciones de salud debe participar y tener acceso a la información de carencia de conocimiento del gremio médico en todos los aspectos de notificación, acceso, atención, sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades zoonóticas en este caso.

La segunda reunión se realiza el día jueves 1 de noviembre de 2012 en la sala de situación del Instituto Nacional de Salud a partir de las 14:30 horas, dentro de la agenda de la mesa de leptospirosis. En esta ocasión participa funcionarios del Ministerio de Salud y Protección Social de las áreas de salud ambiental y epidemiología, funcionarios del Instituto Colombiano Agropecuario encargados del procesamiento de las muestras de leptospirosis en humanos, y funcionarios del INS responsables de *Leptospira* y encefalitis equina venezolana. Se presentan los puntos más relevantes:

- Existen esfuerzos de los departamentos por mejorar en los diagnósticos confirmatorios para *Leptospira*, esto en alianzas con la academia y centros de investigación como es el caso del Valle y Antioquia respectivamente.
- No hay consenso en el uso de ELISA, MAT y pruebas rápidas, las dos primeras no se toman con muestras pareadas y la interpretación de la ELISA IgM no está clara en estos municipios, ni en los departamentos visitados.
- Es evidente la falta de liderazgo técnico y científico desde el nivel central para unificar estos criterios y unir esfuerzos con una visión de salud pública para todo el país.
- También se solicita una intervención sobre el gremio médico y su vital importancia dentro de la fase inicial de cualquier proceso de notificación y confirmación de laboratorio para estas enfermedades zoonóticas, y si se quiere de todas las de reporte obligatorio.

## **Conclusiones y recomendaciones.**

Conclusiones por cada intervención.

La consolidación de la literatura sobre estrategias y protocolos de vigilancia centinela y sindromática de enfermedades emergentes y reemergentes zoonóticas con potencial epidémico, aclara que desde mediados de 1998 en la región amazónica de América varios países decidieron tomar las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud cuando promovió la vigilancia centinela con abordaje sindrómico para este tipo de enfermedades. El abordaje se realiza por todos los países con el síndrome febril con otros atributos. Desde esa fecha se deja evidente el efecto umbrela del dengue respecto otras patologías como la leptospirosis. Países vecinos como Perú han realizado un desarrollo importante en la vigilancia centinela con abordaje sindrómico para enfermedades febriles infecciosas. Se reconoce la necesidad de instruir y capacitar al personal médico clínico en la aproximación sindromática frente a las enfermedades emergentes y reemergentes que cursan con fiebre.

La exploración de la carga de enfermedad a través de los RIPS y SIVIGILA, registros con varias dificultades, no son analizados en las ESE o IPS visitadas, no son ordenados ni valorados. La información recolectada fue obtenida del nivel central, parece que no tienen la importancia para las instituciones que originan estos registros. La calidad, cobertura y sensibilidad de estas fuentes no llenan las expectativas una vez verificado lo encontrado en los sitios y cruzada la información con el nivel central, no corresponde hay varias inconsistencias.

Construcción del proceso de acceso, atención, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento y notificación de enfermedades emergentes y reemergentes zoonóticas con potencial epidémico en las ESE de los municipios visitados mediante intervención de grupo focal. Esta intervención demostró la desatención por casi todos los funcionarios de los diferentes niveles especialmente los asistenciales en medicina y bacteriología, para las enfermedades zoonóticas como la leptospirosis. El desconocimiento sobre la vigilancia epidemiológica de estas enfermedades por

parte de los médicos es preocupante, ellos son quienes inician todo el proceso. En la mayoría de las visitas quedo claro que no hay trabajo en equipo dentro de este proceso, y no hay buena comunicación entre los otros profesionales y los médicos.

Las revisiones de las historias clínicas son congruentes con los hallazgos de la intervención de grupo focal, las historias clínicas con impresiones diagnósticas de leptospirosis, síndrome febril y hasta dengue dejan muchos vacíos. No se tienen en cuenta los antecedentes ocupacionales, las exposiciones a inundaciones o colecciones hídricas, la convivencia con animales, entre otros. No se llenan datos de contacto para seguimiento epidemiológico, no realizan exámenes físicos orientados a estas enfermedades. No inician tratamiento antibiótico con sospecha de leptospirosis porque ni la sospechan, no piden exámenes confirmatorios, y no hacen seguimiento a estos pacientes.

Información de laboratorio clínico y de salud pública: este análisis situacional de los municipios priorizados incluyó cada uno de los actores involucrados en el proceso, con los siguientes resultados.

**Primer actor:** profesional prescriptor (médicos)

- Desconocimiento insuficiente del proceso diagnóstico.
- Desconocimiento de la interpretación de las pruebas diagnósticas.
- Insuficiente conocimiento del nivel de apoyo diagnóstico generando una baja frecuencia de solicitudes.
- Falta de sensibilización al paciente sobre la importancia de las pruebas diagnósticas y muestras pareadas.
- Escasa capacitación en protocolos de vigilancia de estas enfermedades y ayudas diagnósticas.

**Segundo actor:** profesional de laboratorio (Bacteriólogos, microbiólogos)

- Insuficiente seguimiento a la toma de las muestras pareadas

- Insuficiente seguimiento a los reportes de las muestras remitidas.
- Insuficiente conocimiento sobre la interpretación de las pruebas diagnósticas.
- No se cuenta con equipos y reactivos de laboratorio para procesamiento y diagnóstico presuntivo de las enfermedades en mención.
- Insuficiente gestión para realizar el proceso de confirmación del diagnóstico ya sea con el Laboratorio de salud Pública Departamental y/o convenio con laboratorios privados.
- Escasa capacitación en protocolos de vigilancia de estas enfermedades.

**Tercer actor** Entidades promotoras de salud (E.P.S-C, E.P.S-S)

- Incumplimiento en la autorización de pruebas diagnósticas incluidas en el P.O.S. para los eventos objeto del contrato.

**Cuarto actor:** Instituciones Prestadoras de Salud

- Algunas instituciones visitadas no garantizan el envío oportuno de las muestras a los laboratorios de referencia.
- El desconocimiento en la interpretación de las pruebas confirmatorias y presuntivas ha generado un ingreso errado de la información al SIVIGILA.

**Quinto actor:** Direcciones locales y departamentales de salud

- Fallas en la retroalimentación oportuna de los resultados lo que dificulta las intervenciones y ajustes de casos.
- Baja comunicación entre laboratorio institucional quien remite las muestras y el laboratorio del nivel Departamental

***Recomendaciones.***

Diseñar e implementar una estrategia para re-introducir, volver amigable y motivante la notificación obligatoria de estas enfermedades.

Diseñar e implementar una estrategia para apoyar técnicamente y medicamente al personal asistencial de medicina y bacteriología de los municipios, mediante telecomunicaciones en tiempo real usando la tecnología.

Diseñar e implementar una estrategia para la introducción y apropiación del abordaje Sindromático febril para estas enfermedades por los médicos de atención primaria en el país.

Revisar el protocolo de vigilancia epidemiológica de la leptospirosis, especialmente lo referente a la confirmación diagnóstica por laboratorio clínico y el rol del laboratorio departamental de salud pública referente a soporte en conocimientos técnicos y microbiológicos e interpretación de resultados.

Diseñar e implementar una estrategia para reforzar los conocimientos de las enfermedades de notificación obligatoria y del proceso de notificar en los estudiantes de pregrado de medicina, bacteriología y enfermería.

Evaluar alianzas con universidades, centros de investigación y la empresa privada para garantizar las confirmaciones por laboratorio de forma oportuna en los niveles locales, con el respectivo proceso de notificación.

En el Plan obligatoria de salud está contemplado bajo el código 906030 la prueba IgM para *Leptospira*, se requiere definir en el POS que la prueba a realizar sea ELISA IgM, dado que la definición actual permite la realización de las pruebas rápidas para Leptospirosis.

En algunas instituciones se evidenció la barrera por la EPS de autorizar la segunda muestra, lo cual conlleva a que el paciente no vuelva por la tramitología, se sugiere que en las ordenes entregadas por el medico se escriba “ELISA IgM *Leptospira* ahora y en 15 días una segunda prueba ELISA IgM” para que quede contemplada la muestra pareada

## **Propuesta Capacitación**

Con base en el trabajo realizado, con las conclusiones y recomendaciones, presentamos las siguientes alternativas de propuestas:

Acompañamiento técnico a profesionales asistenciales de los municipios para el proceso de atención, sospecha clínica, diagnóstico y notificación de enfermedades zoonóticas (leptospirosis, EEV y rickettsiosis).

**Objetivo** – proveer de conocimientos generales y prácticos de forma permanente mediante uso de nuevas tecnologías durante un periodo definido de tiempo ,sobre el proceso de atención, sospecha clínica y diagnóstica, tratamiento con medicamentos, diagnóstico por laboratorio clínico, seguimiento y notificación de los pacientes con síndrome febril inespecífico en zonas de circulación de enfermedades zoonóticas tipo leptospirosis, EEV y rickettsiosis.

### **Objetivos específicos –**

Dar a conocer y tener disponible por un periodo de tiempo mediante medios de telecomunicaciones los datos más relevantes de las historia naturales de leptospirosis, EEV, rickettsiosis y dengue. (periodos de incubación, latencia, vías de entrada y salida, cuadro clínico)

Dar a conocer y tener disponible por un periodo de tiempo mediante medios de telecomunicaciones las definiciones de caso del abordaje de síndrome febril inespecífico, con algoritmos de direccionamiento para la atención y sospecha clínica y desenlace terapéutico y de laboratorio.

Dar a conocer y tener disponible por un periodo de tiempo mediante medios de telecomunicaciones las fichas de notificación obligatoria para leptospirosis, EEV, rickettsiosis y dengue.

Dar a conocer y tener disponible por un periodo de tiempo mediante medios de telecomunicaciones explicativos documentos, gráficas y algoritmos para el diagnóstico de leptospirosis, EEV, rickettsiosis y dengue.

### ***Metodología con medios de telecomunicaciones***

Página Web – Mantener por un periodo de tiempo una página web de consulta, chat y videos ilustrativos referentes a leptospirosis, EEV, rickettsiosis y dengue.

Mensajes de texto – Generar paquetes de mensajes de texto con conceptos de la historia natural de las enfermedades priorizadas, terapéutica con medicamentos y el uso de pruebas diagnósticas por laboratorio. Esta información se rotará por periodos a definir con frecuencias diarias a definir y repeticiones a definir. Se definirán 3 a 5 cuestionarios para promover el aprendizaje y generar incentivos.

Twitter - se realizarán revisiones de temas con comentarios y participación de los usuarios, donde se diseñarán dos concursos por mes de conocimientos y estadísticas sobre los comportamientos de estas enfermedades en el periodo de la intervención.

Facebook – se generará la creación de un grupo de personas con interés en estas enfermedades, incluyendo a los usuarios para compartir experiencias entre ellos.

Línea telefónica de ayuda “plan llame gratis” – se presentará un protocolo para uso una ayuda técnica vía telefónica, en casos muy especiales.

### ***Alcance inicial***

La población de usuarios propuesta son: dos médicos, una enfermera y un profesional en bacteriología por IPS o ESE, dos IPS o ESE por municipio, por lo menos tres meses de intervención. La selección de personal debe ser en consenso con los interesados y las autoridades de la institución.

### ***Fases de implementación***

Construcción de la infraestructura y selección de soporte técnico – científico.

En este punto se puede contar con celulares personales o entregados por el proyecto, o un tableta tipo GALAXY de Samsung para uso exclusivo de la intervención. Estos equipos pueden ser ganados y gestionados por los participantes en el transcurso de la intervención, proponiendo unos niveles de avance, iniciado con celulares y finalizando con las tabletas.

Entidades como la facultad de medicina de la Universidad del Bosque y el Centro de estudios e investigaciones en salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá pueden respaldar esta iniciativa.

Visita de sensibilización y captura – Se debe presentar el proyecto en cada IPS o ESE, para promover y explicar la intervención, captar los voluntarios y medir sus habilidades para estos medios. Medir la motivación e iniciativa para determinar capacitaciones de inducción a la intervención.

Ejecución – Una terminada la inducción y seleccionados los usuarios de la intervención, se iniciará con una prueba por espacio de dos semanas para verificar el funcionamiento de la estrategia a través de los medios de telecomunicaciones elegidos.

### ***Monitoreo de la intervención***

Indicadores de aceptación y ejecución de la estrategia. Número de mensajes de texto contestados sobre el número de mensajes de texto enviados para ser contestados por cada usuario. Número de visitas a la página web sobre el número de visitas recomendadas por el coordinador de la estrategia por usuario. Número de twitter enviados sobre el número de twitter recomendados por el coordinador, por cada usuario.

Indicadores de desempeño de los participantes – Score obtenidos sobre los 5 cuestionarios enviados sobre el máximo score posible por cada usuario.

Indicadores del impacto sobre la vigilancia – Numero de fichas epidemiológicas de las enfermedades priorizadas diligenciadas sobre el numero promedio de fichas diligenciadas en los últimos 6 meses. Numero de fichas diligenciadas completamente sobre el total de fichas a diligenciar. Numero de muestras biológicas procesadas y remitidas para confirmación sobre el número de pacientes con ficha diligenciada para estas enfermedades. Numero de procesos con notificación completa incluido los ajustes sobre el total de fichas diligenciadas inicialmente.

Se presentará una propuesta detallada, siempre que se manifieste el interés por una estrategia como ésta. Dada la innovación de la propuesta, se requiere por lo menos de 1 a 2 meses de estructuración completa con costos.

## **Propuesta de Vigilancia del síndrome febril en humanos**

### ***Antecedentes***

Con base en la consolidación de literatura referente a estrategias y protocolos de vigilancia centinela y/o sindrómica de enfermedades emergentes y reemergentes zoonóticas con potencial epidémico, que se realizó para esta consulta; se puede afirmar que la estrategia de vigilancia centinela con abordaje sindrómico ha sido implementada por varios años para este tipo de patologías en países fronterizos con Colombia. Perú es un país que ha desarrollado este tipo de intervención con varias experiencias, Ecuador y Brasil son también países que lo han implementado desde hace ya más de 10 años. Varios estudios longitudinales realizados en la región con estrategia centinela y abordaje sindromático para pacientes con fiebre, han demostrado que la proporción de etiologías de estos casos febriles obtenidas por laboratorio clínico varia según las regiones y años de realización de los estudios, pero dentro de las patologías encontradas están: dengue, leptospira, EEV, rickettsiosis y otras entidades nosológicas.

El abordaje sindrómico es una herramienta útil para patologías que comparten síntomas y signos, facilitando una orientación más amplia en los diagnósticos diferenciales, especialmente cuando existen enfermedades que de otra forma

quedarían inmersas en diagnóstico más frecuentes; caso observado con dengue, tal vez el primer diagnóstico en el cuál se piensa cuando se atiende un pacientes en algunos municipios de Colombia, como se encontró en una intervención a 12 municipios seleccionados en el país. En las reuniones de la Red de laboratorios de la región amazónica de 2005, se expone la importancia de que los médicos clínicos tengan una orientación para el uso del abordaje sindrómico, y se menciona la necesidad de estandarizar algoritmos de atención, y capacitarlos en otros aspectos de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes con potencial epidémico.

Obtener una línea de base para el país sobre la etiología de los pacientes febriles de zonas rurales y urbanas con características eco-epidemiológicas compatibles a enfermedades emergentes y reemergentes zoonóticas, no se dimensionará los recursos necesarios para su prevención y control. Si no se evidencia las diferentes patologías del diagnóstico diferencial de dengue, malaria, hepatitis virales e IRA, no se tendrá la posibilidad de estudiarlas, comprenderlas e intervenirlas.

Los reportes al SIVIGILA sobre pacientes febriles con diagnósticos de dengue y leptospirosis en 12 municipios seleccionados en Colombia para los primeros 10 meses de 2012, son inconsistentes al cruzarlos con información obtenida en los sitios de generación de estos datos. La calidad y trazabilidad de esta información no permite usarla con seguridad, para cálculos de carga de enfermedad y perfil de morbilidad para los ámbitos locales, regionales o nacionales. El proceso de notificación y ajuste de ésta información debe mejorar, así como el compromiso del personal médico y no médico de las instituciones prestadoras de salud en el país.

### **Objetivo**

Detectar por laboratorio las enfermedades que padecen los pacientes atendidos con síndrome febril con antecedentes de riesgo de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes con potencial epidémico en los municipios seleccionados y caracterizar por variables de persona, lugar y tiempo.

**Aprendizaje sobre el comportamiento** – Definir un instrumento que contenga variables que permitan comprender y comparar la presentación de las diferentes enfermedades que cursan con síndrome febril.

**Evaluar definición de caso** – La definición de caso propuesta, pretende mejorar la sensibilidad que hoy se tiene con el abordaje no sindrómico de algunas de estas patologías, como dengue y leptospira.

**Definición de caso** - Caso clínico de síndrome febril agudo de posible origen zoonótico y potencial epidémico: paciente mayor de cinco años, con temperatura axilar igual o mayor a 38 °C, menos de 7 días de evolución y procedente de áreas consideradas de riesgo para dengue, Leptospira, Rickettsia o encefalitis equinas.

Si durante la consulta médica el paciente que se decide incluir en la definición de caso presentará síntomas, signos o antecedentes epidemiológicos que correspondieran con un caso probable de dengue: (adherirse al protocolo de dengue), pero continuar con el proceso de diagnóstico diferencial hasta obtener las muestras de laboratorio.

**Caso probable de Dengue:** Cumple con la definición de dengue con o sin signos de alarma.

Dengue sin signos de alarma: enfermedad febril aguda (<7 días) en la que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias, erupción o Rash.

Dengue con Signos de alarma: Paciente que cumple con la anterior definición y además presenta cualquiera de los siguientes signos de alarma: Dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, diarrea, somnolencia y/o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia dolorosa > 2cms, disminución de la diuresis, caída de la temperatura, hemorragias en mucosas, caída abrupta de plaquetas (<100.000) asociada a hemoconcentración.

**Caso probable de Dengue Grave:** Cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue que se mencionan a continuación:

Extravasación severa de plasma: Que conduce a Síndrome de choque por dengue o acumulo de líquidos con dificultad respiratoria.

Hemorragias Severas: Paciente con enfermedad febril aguda, que presenta hemorragias severas con compromiso hemodinámico.

Daño grave de órganos: Paciente con enfermedad febril aguda y que presente signos clínicos o paraclínicos de daño severo de órganos como: miocarditis, encefalitis, hepatitis (transaminasas > 1.000), colecistitis alitiásica, insuficiencia renal aguda y afección de otros órganos.

**Caso sospechoso de leptospirosis:** (adherirse al protocolo de leptospirosis)

Paciente quien presenta fiebre, cefalea y mialgias asociado a uno o más de los siguientes signos o síntomas: hemorragia conjuntival o conjuntivitis, postración, erupción cutánea, artralgias, vómito, náusea, dolor retrocular, escalofríos, fotofobia, secreción conjuntival, dolor en pantorrillas, diarrea y dolor abdominal. O manifestaciones que sugieran progresión de la enfermedad con compromiso de órganos o sistemas, como: ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, oliguria, anuria, hemorragias en piel, mucosas y tracto gastrointestinal, irritación meníngea, confusión, psicosis, delirio, arritmias, insuficiencia cardíaca, tos, hemoptisis, falla respiratoria.

Paciente que presente signos o síntomas de proceso infeccioso inespecífico con antecedentes epidemiológicos sugestivos en los treinta días anteriores a la fecha de inicio de síntomas.

### ***Antecedentes epidemiológicos sugestivos***

Exposición a inundaciones, lodo o contacto con aguas estancadas (pozos, arroyos, lagos o ríos) posiblemente contaminadas ya sea por actividad laboral o recreativa. Se consideran actividades con riesgo laboral la recolección de basuras, limpieza de arroyos, trabajo en agua o aguas residuales, ganadería y agricultura. Contacto con animales enfermos o roedores.

**Caso sospechoso de rickettsiosis:** paciente procedente de área de riesgo con fiebre igual o mayor que 38 grados centígrados, acompañada de cefalea, escalofrío, malestar general, mialgias, artralgias, mareo, astenia, anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea o dificultad respiratoria, inicia con fiebre, mialgia y dolor de cabeza. El exantema maculopapular se constituye en un signo diagnóstico, el cual inicia principalmente alrededor de las muñecas y tobillos, o puede iniciarse en el tronco. Sin embargo, se presenta solamente en el 50% de los casos. Los sistemas renal y respiratorio, así como el sistema nervioso central, suelen estar involucrados.

**Caso sospechoso de EEV:** paciente procedente de área de riesgo, con fiebre de comienzo súbito, con escalofrío, dolor de cabeza, dolores musculares y postración, leves movimientos de los ojos y rigidez de la nuca; la astenia, el mareo y el malestar general producen incapacitación del paciente. La temperatura es moderadamente alta acompañada de congestión conjuntival y enrojecimiento facial; pueden estar presentes faringitis linfadenitis cervical y distensión abdominal. Los síntomas disminuyen en pocos días con desaparición de la fiebre pero el dolor de cabeza y la debilidad persisten por varios días. En algunos niños y adultos puede presentarse un pródromo de varios días antes de las manifestaciones neurológicas, este periodo incluye fiebre, mialgias fotofobia, estos síntomas que pueden mejorar pero en pocos días se produce una exacerbación del dolor de cabeza, mareo, vomito letargo, seguido de rigidez de nuca, confusión y convulsiones que pueden conducir al coma en 24 a 48 horas. La fiebre puede ser superior a 39° C los signos de Kernig o de Bruzinski están presentes en la mayoría de los pacientes, otras anomalías como nistagmus, desviación de la pupila, parálisis flácida o espástica y reflejos anormales, el examen radiológico revela edema cerebral e inflamación del SNC, el deterioro neurológico puede progresar hasta el coma y muerte.

*Evaluar la estrategia permanente* – Realizar esta intervención por lo menos por uno o dos años para poder tener una información que describa por este periodo la frecuencia de enfermedades con la variación climática y de precipitaciones, las dinámicas poblacionales migratorias, ocupacionales, y familiares en una temporalidad anual. Las variaciones de fauna y flora como de los nichos ecológicos

que pueden influir en la presentación, transmisión y comportamiento de las enfermedades en la población. Surge la necesidad de diseñar una ficha de notificación para el síndrome febril (solo para esta vigilancia), para ser consolidada y analizada con los resultados de laboratorio.

**Comprensión de dinámicas de transmisión.** La cadena de propagación de la enfermedad, con la dinámica de la enfermedad, la dinámica de la contagiosidad y los factores externos como la accesibilidad, sospecha clínica y atención de calidad de los pacientes pueden esbozarse, y generar hipótesis sobre el análisis de la información de la vigilancia en humanos de algunas de las enfermedades.

**Caracterizar riesgos.** Caracterizar variables de persona, ocupación, antecedentes de exposición a prácticas ocupacionales con animales, exposición a inundaciones, ríos o lagunas, entre otros. Clasificar estos riesgos con base en los hallazgos de la vigilancia y su distribución temporo-espacial según los casos. En la ficha de notificación o el instrumento para esta vigilancia, se levantaría la información pertinente y suficiente para el análisis permanente de los factores de riesgo, y condiciones modificatorias o asociadas a los resultados de laboratorio y el desenlace de los pacientes.

### ***Ámbito***

Definir la zona o zonas geográficas seleccionadas para la vigilancia, debe ser a través de un método que tenga en cuenta varias características que se consideren importantes para la posibilidad de presentación del abanico de enfermedades que podrían hallarse, y la posibilidad de los potenciales pacientes de acceso a la puerta de entrada de esta vigilancia.

Con base en el trabajo previo, se realizó una valoración de las posibles unidades centinelas entre los municipios visitados para la vigilancia sindrómica. Al realizar un ejercicio con valores ponderados, para algunas variables de mediciones de frecuencia y riesgo obtenidas del SIVIGILA casos dengue y dengue grave 2011,

leptospirosis 2011 y a junio de 2012, mortalidad por *Leptospira* 2011 y a junio de 2012, casos notificados de E.E.V. desde el 2001 al INS, así:

Municipios con casos notificados de dengue y dengue grave: 30%, dado que se considera por los diferentes estudios la probabilidad de que el 30% de los casos notificados como dengue no son dengue.

Municipios con casos notificados de leptospirosis clasificados como sospechosos 15%, se consideró este valor dado los estudios realizados sobre comorbilidad con dengue con un valor entre el 12,5 y 13%

Municipios con casos notificados de leptospirosis clasificados como confirmados 5%, dado que en los municipios visitados y UPGD visitadas se encontró que muchos de los casos fueron confirmados por pruebas de ELISA en una sola muestra de suero, lo cual no es considerado un dato valido (puede estar con anticuerpos positivos sin la enfermedad, se requiere una muestra a los 15 días para confirmar por MAT).

Mortalidad por leptospirosis 10%, Casos notificados como sospechosos de E.E.V 5%, Casos notificados como confirmados de E.E.V. 15%, Mortalidad por E.E.V. 10% y capacidad diagnóstica de las UPGD visitadas medida con tener o no un lector de ELISA para diagnóstico diferencial dengue-*Leptospira*, la cual se valoró con un 10%, si se tiene. Los resultados de este ejercicio fueron:

La tabla 31 muestra en orden de elegibilidad descendente para formar las UPGD, la primera sería Barrancabermeja, sigue Túrbo, Puerto Berrio, etc. De acuerdo a los recursos destinados se puede ir incluyendo más participantes.

### ***Temporalidad***

La vigilancia se sugiere realizar un tiempo no menor a dos años, con la intención de poder comparar dos anualidades y las variaciones dentro de estas, en las semanas epidemiológicas para obtener una tendencia secular.

**Tabla 31. Ponderado de variables propuestas para la selección descendente de los sitios para implementar la vigilancia centinela con abordaje sindrómico**

<b>Departamento</b>	<b>Municipio</b>	<b>Total ponderado</b>
Santander	Barrancabermeja	145,35
Antioquia	Turbo	41,55
Antioquia	Puerto Berrío	29,2
Antioquia	Apartadó	26,5
Antioquia	Carepa	20,55
Valle del Cauca	Zarzal	13,75
Santander	Puerto Wilches	12,15
Valle del Cauca	Buga	9,85
Bolívar	Turbaco	7,85
Bolívar	Villanueva	3,85
Valle del Cauca	Andalucía	0,7
Bolívar	San Estanislao	0,3

Fuente: los autores

### **Actores**

Se debe incluir funcionarios de salud pública a nivel local pertenecientes a las Direcciones Territoriales en Salud, así como funcionarios de salud pública del nivel central tanto del Instituto Nacional de Salud como del Ministerio de Salud y Protección Social, en otras palabras la vigilancia se debe incluir al proceso de vigilancia pasiva del programa SIVIGILA en términos de flujo de información.

### **Nivel institucional**

La institución debe contar con un epidemiólogo o profesional con funciones asignadas, un responsable de laboratorio y responsable clínico (médico).

Responsable clínico (médico centinela). (88)

- Capacitar al equipo del hospital en la definición de caso, notificación, tratamiento para participar de forma activa en el proceso de vigilancia
- Hacer cumplir con el diligenciamiento de la ficha de notificación de casos febriles de forma oportuna y adecuada que cumplan los criterios de inclusión establecidos en el presenta propuesta.
- Garantizar la toma adecuada de las muestras.
- Hacer el seguimiento de la participación del personal clínico del hospital

#### Responsable del laboratorio

- Recibir las muestras
- Sensibilizar al paciente sobre las condiciones de la toma y requerimientos de diagnóstico.
- Orientar sobre las condiciones de la toma de muestras y muestras pareadas al personal médico y asistencial
- Almacenar adecuadamente la muestra.
- Cumplir con los controles de calidad necesarios para el procesamiento.
- Realizar la prueba diagnóstica oportunamente o garantizar el transporte adecuado al laboratorio de referencia
- Remitir las muestras para E.E.V. y Rickettsia al laboratorio de salud pública departamental siguiendo las normas de bioseguridad para el embalaje y transporte de muestras biológicas.
- Realizar seguimiento a las muestras tomadas (trazabilidad)
- Enviar el 100% de las muestras positivas como aquellas indeterminadas al laboratorio de salud pública departamental.
- Cumplir con las supervisiones indirectas y/o controles de calidad de las técnicas usadas según lineamiento del laboratorio de salud pública departamental o INS
- Recolectar los resultados de esas muestras e informar al equipo (epidemiólogo, médico tratante).
- Diseñar o actualizar POEs de toma de muestra, almacenamiento, procesamiento, transporte, registro y devolución de resultados.
- Uso de los elementos de protección personal.

#### Responsable Epidemiólogo o profesional con funciones asignadas

- Verificar el diligenciamiento completo de la ficha de notificación incluyendo aquellos datos posteriores al egreso del caso.

- Diligenciar los indicadores de gestión para estos eventos según lo establecido y enviarlos a los entes territoriales correspondientes según lo establecido en el flujo de la información.
- Asegurar la notificación del 100% de los casos captados (sospechosos, probables, confirmados) al SIVIGILA y el envío de la información según lo establecido en el protocolo.
- Realizar los ajustes pertinentes en el sistema, luego de recibir los resultados de las muestras por parte del LSPD o laboratorio de referencia.
- Realizar de manera periódica, actividades de búsqueda activa institucional que den cuenta de la calidad y oportunidad de la notificación de estos eventos en la unidad centinela.
- Implementar junto con el equipo institucional y/o con apoyo de las entidades territoriales los planes de mejoramiento teniendo en cuenta los hallazgos.

### ***Nivel municipal***

#### Responsable de salud pública municipal

- Verificar completamente las fichas de notificación para la vigilancia centinela del síndrome febril.
- Verificar la notificación y ajuste del 100% de los casos captados (sospechosos, probables, confirmados) al SIVIGILA con posterior envío semanal de esta información a nivel nacional.
- Analizar los datos mensualmente, incluyendo la evaluación de los indicadores de vigilancia.
- Retroalimentar a las unidades primarias generadoras de datos
- Realizar asistencia técnica a las unidades centinela
- Hacer el seguimiento de la participación de la unidad centinela

### ***Nivel departamental***

#### Responsable de salud pública departamental

- Verificar completamente las fichas de notificación para la vigilancia centinela del síndrome febril.
- Verificar la notificación y los ajustes del 100% de los casos captados (sospechosos, probables, confirmados) al SIVIGILA con posterior envío semanal de esta información a nivel nacional.
- Analizar los datos mensualmente, incluyendo la evaluación de los indicadores de vigilancia.
- Retroalimentar a las unidades primarias generadoras de datos y las unidades notificadoras municipales.

- Realizar asistencia técnica a las unidades notificadoras municipales.
- Hacer el seguimiento de la participación de la unidad centinela

#### Responsable Laboratorio de salud pública departamental

- Coordinar la implementación del protocolo en el departamento mediante la asesoría al laboratorio clínico del hospital centinela en la captación de los casos, realización del diagnóstico, transporte y envío de las muestras al LSPD.
- Adquirir los recursos necesarios para realizar la vigilancia de estos eventos en el departamento.
- Administrar adecuadamente los insumos y reactivos provistos por el nivel nacional
- Realizar el diagnóstico si el laboratorio del hospital centinela no está en capacidad de realizarlo como plan de contingencia.
- Enviar las muestras para E.E.V., Rickettsia, leptospirosis al laboratorio de referencia del INS para confirmar siguiendo las normas de bioseguridad para el embalaje transporte de muestras biológicas.
- Realizar el envío mensual al laboratorio de referencia del INS del 100% de las muestras positivas o indeterminadas para estos eventos y el 10% de las negativas siguiendo las normas de bioseguridad para el embalaje y transporte de muestras biológicas.
- Verificar la información obtenida por el hospital centinela
- Realizar control de calidad a las unidades centinela.
- Diseñar o actualizar POEs de toma de muestra, almacenamiento, procesamiento, transporte, registro y devolución de resultados
- Enviar el consolidado diligenciado de las muestras analizadas o recibidas con la periodicidad establecida por el INS.
- Retroalimentar a vigilancia departamental en los resultados de las pruebas.
- En coordinación con vigilancia, procesar, analizar y publicar la información obtenida en el centinela de su departamento.
- Uso de los elementos de protección personal

#### ***Nivel nacional***

#### Responsable instituto Nacional de Salud (INS)

- Coordinar la vigilancia centinela del síndrome febril con los departamentos que cuentan con hospitales centinelas.
- Adquirir los recursos necesarios para apoyar la realización de la vigilancia de estos eventos.

- Administrar adecuadamente los insumos y reactivos provistos por el nivel nacional o internacional para la vigilancia centinela de estos eventos.
- Distribuir algunos elementos o reactivos necesarios a los LSPD.
- Prestar la asesoría técnica requerida al LSPD centinela.
- Realizar el diagnóstico de estos eventos de manera temporal si el laboratorio departamental centinela, por la razón que fuera, no estuviera en capacidad de realizarlo.
- Realizar el control de calidad y las pruebas confirmatorias de las muestras positivas.
- Recopilar y verificar la información obtenida por los LSPD centinelas.
- Procesar y analizar la información obtenida en todos los departamentos que cuentan con hospitales centinelas.
- Retroalimentar a los departamentos y a los hospitales centinela los resultados de la vigilancia.
- Difundir la información de la vigilancia centinela del síndrome febril a nivel nacional
- Analizar en conjunto con el Ministerio de la Protección la información generada que contribuya a la toma de decisiones a nivel nacional.
- Diseñar los instrumentos necesarios para recolección y análisis de información
- Hacer el seguimiento a la unidad centinela

#### Responsable Ministerio de la Protección Social

- Asumir la responsabilidad administrativa y financiera, supervisión y coordinación de la vigilancia con participación de la oficina de vigilancia en salud pública nacional y el Instituto Nacional de Salud (INS).
- Garantizar el buen funcionamiento de los diferentes niveles de la red de vigilancia centinela.
- Acompañamiento técnico con recurso humano capacitado para el acompañamiento de la implementación de la vigilancia centinela del síndrome febril.
- Diseñar los instrumentos necesarios para recolección y análisis de información.
- Establecer estímulos para los integrantes del centinela

#### **Actividades**

Actividades de atención, manejo, diagnóstico a nivel individual, selección de pacientes para ser ingresados al programa de vigilancia centinela y

seguimiento estricto de los pacientes, se sugiere como orientación clínica el siguiente algoritmo, aclarando que prima el criterio médico. Ver figura 6

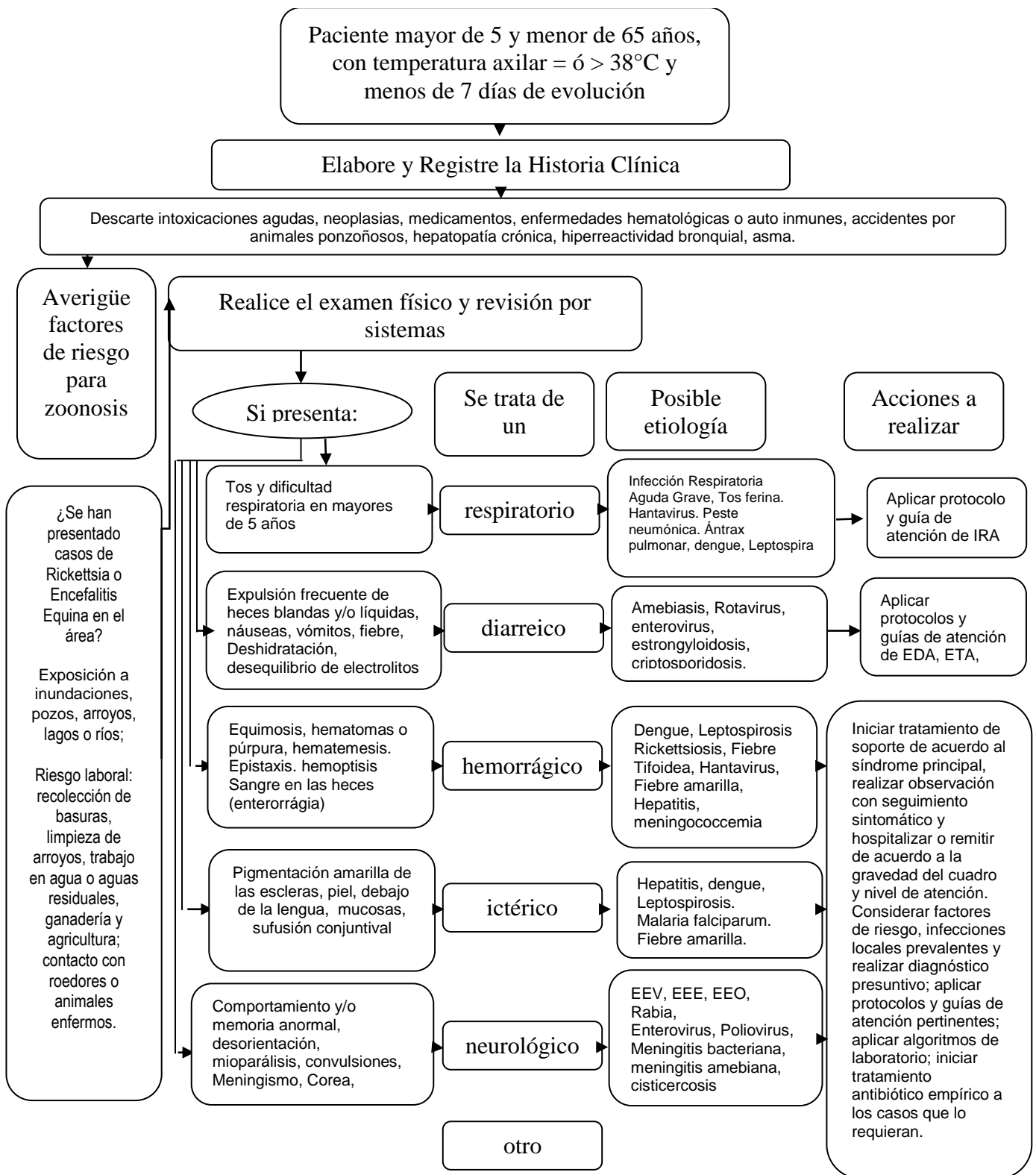
***Recolección de la información necesaria mediante investigaciones de caso y campo.***

Una vez definido el diagnóstico probable o sospechoso, realizar el proceso de notificación al SIVIGILA, continuar con el seguimiento de laboratorio para confirmación o descarte del caso y realizar el cierre del mismo mediante la información complementaria suministrada por la investigación de campo.

***Detección y estudio por laboratorio***

Dentro de las actividades planteadas para el laboratorio, se realizó un ejercicio de muestreo comparando los datos poblacionales según proyección DANE 2012, RIPS de atención del municipio y número de pacientes atendidos por síndrome febril fuente SISPRO, datos obtenidos en el trabajo previo. Considerando previamente que estos datos tienen subregistro, dado que lo evidenciamos en los ejercicios de cruce de información con diferentes fuentes, SIVIGILA y datos en las IPS visitadas con anterioridad. Para el cálculo de la muestra a obtener para la vigilancia centinela propuesta, se partió de la población DANE, otro ejercicio con población atendida con la fuente RIPS y el siguiente escenario con la población atendida como síndrome febril, datos obtenidos por RIPS también. A estos se les aplica el dato de prevalencia crítica, la varianza máxima del 50% y un error aceptado del 7%, con un nivel de confianza del 95% y usando el programa Epi-info versión 6.0 de la OMS para la obtención de una muestra representativa numéricamente, se obtienen los resultados presentados en la tabla 32. Se considera entonces el valor de pacientes atendidos que corresponde al análisis aproximando el valor a 200 pacientes por posibles pérdidas o inclusiones incompletas a la vigilancia, lo que quiere decir que son 200 muestras en fase aguda y 200 muestras en fase convaleciente.

Figura 6. Algoritmo de atención del paciente con síndrome febril agudo



**Tabla 32. Cálculo de muestreo**

MUNICIPIO VISITADO	POBLACION TOTAL (proyección DANE 2012)		RIPS DE ATENCION TOTAL		RIPS DE ATENCION SINDROME FEBRIL	
	Muestra	n	muestra	n	muestra	N
APARTADO	196	140.490	196	96374	110	249
CAREPA	195	38.635	195	31441	66	99
PTO BERRIO	195	39.650	195	32613	55	76
TURBO	195	58.357	195	46849	106	230
VILLANUEVA	194	17.473	192	9759	9	9
SAN ESTANISLAO	193	11.628	192	8597	SD*	0
TURBACO	195	63.962	195	41207	36	44
ZARZAL	195	30.981	195	35724	39	48
ANDALUCIA	193	14.533	194	19340	16	18
BUGA	196	99.372	196	87794	70	108
BARRANCABERMEJA	196	173.167	196	189085	144	542
PTO WILCHES	194	16.627	194	23649	49	66

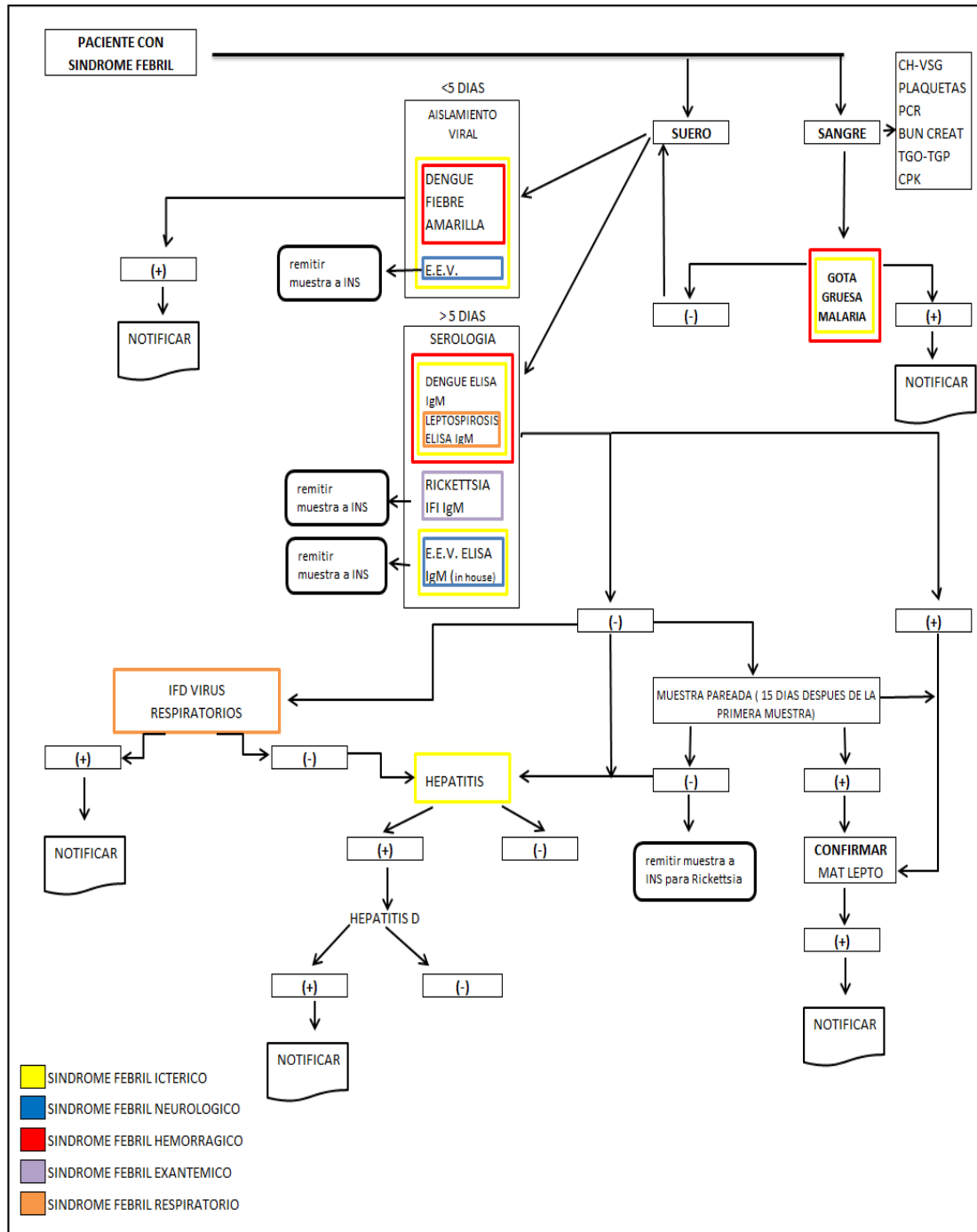
\* no hay registro de atención de febriles en RIPS

Fuente: DANE, SISPRO

### **Laboratorio**

Para la vigilancia sindrómica se propone implementar el algoritmo de laboratorio de la figura 7. Partiendo de la definición de caso de paciente con síndrome febril, dicho paciente que cumpla con la definición se le tomará dos muestras, una de suero, otra de sangre total. Sangre total para realizar paraclínicos de rutina y gota gruesa, muestra de suero para realizar teniendo en cuenta, si el paciente tiene menos de 5 días de evolución de fiebre se enviará suero para aislamiento viral de dengue, fiebre amarilla y E.E.V. a virología del INS, si por el contrario el paciente tiene más de cinco (5) días de evolución se analizará con un ELISA para dengue y otro para Leptospira, estos a realizar por la unidad centinela. De este suero, dos alícuotas se enviarán a virología y microbiología del INS para realizar ELISA in house para E.E.V. e IFI para Rickettsia respectivamente, (importante enviar para estas dos pruebas tanto las muestras en fase aguda como en fase convaleciente). Si las pruebas de ELISA (dengue y leptospira) realizadas por la unidad centinela tienen resultado negativo, requiere una segunda muestra con un margen de tiempo de 15 días de haber tomado la primera para realizar nuevamente la prueba. Si el resultado es positivo, deben enviarse

Figura 7. Algoritmo diagnóstico paciente febril



Fuente: Los autores

las dos muestras para confirmar con prueba de oro al INS, si el resultado es negativo se enviará una alícuota a microbiología del INS para diagnóstico de Rickettsia (junto con la muestra tomada en la fase aguda). Y se investigará otros diagnósticos diferenciales como Hepatitis viral A , B, C y D, virus respiratorios etc.

En caso de mortalidades bajo sospecha de estos eventos se debe realizar el diagnóstico según lo establecido en los protocolos de vigilancia para estos casos, actividad estandarizada en el INS.

#### ***Ruta de la muestra***

Se define las competencias para la red de diagnóstico por laboratorio teniendo en cuenta que las actividades para cada uno relacionadas en la figura 8.

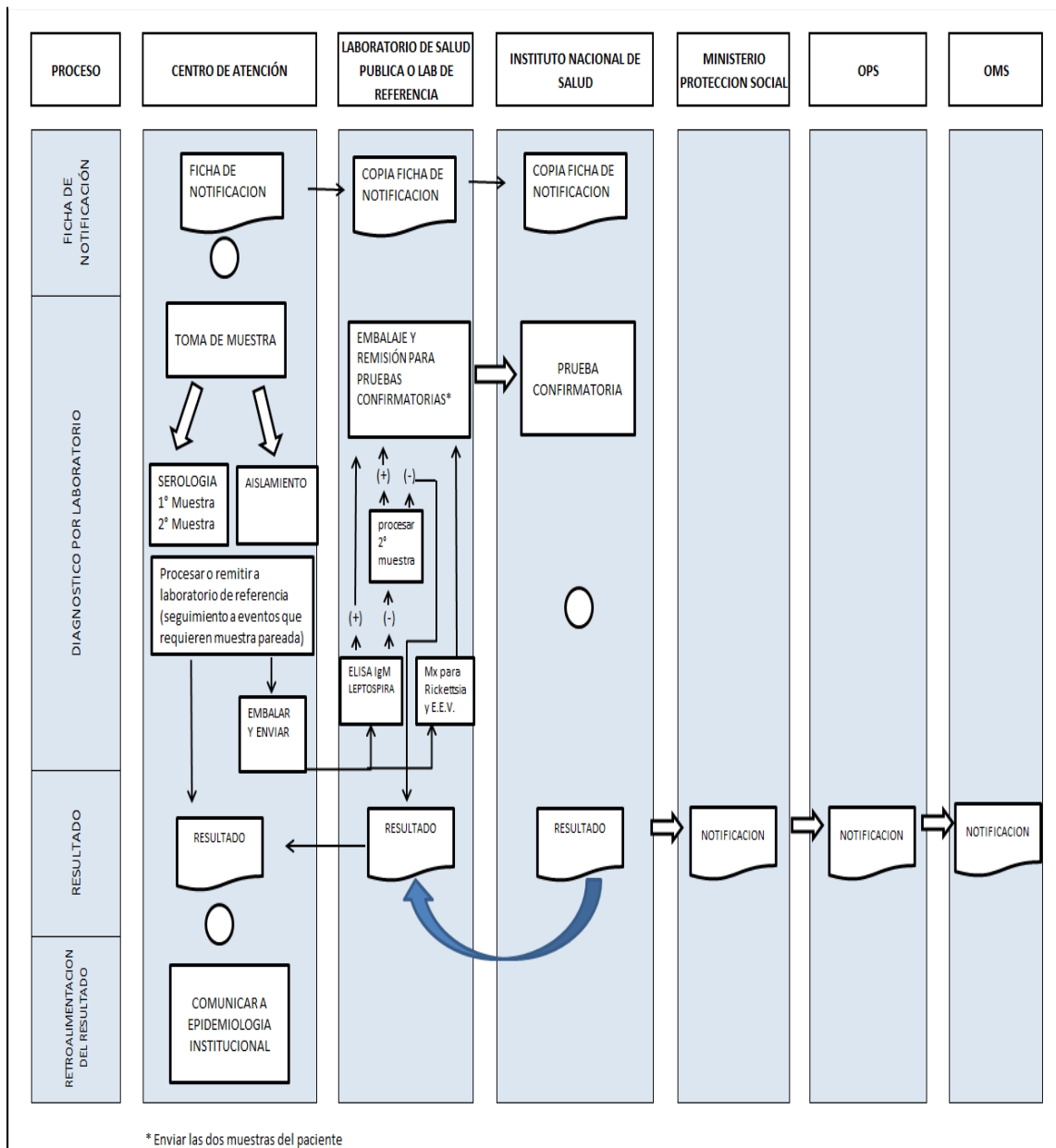
#### ***Acciones que desencadena***

**Fortalecimiento de los laboratorios en el diagnóstico transversal de las patologías involucradas.** Se establece en esta vigilancia que es necesario fortalecer las unidades centinelas (IPS) con reactivos, equipos e insumos para el diagnóstico presuntivo por ELISA IgM para Leptospira, el INS se debe fortalecer para el diagnóstico confirmatorio de E.E.V., Rickettsia y Leptospira. No se implementará diagnóstico presuntivo en unidades centinela para Rickettsia o E.E.V.

#### ***Análisis de la información recolectada.***

El plan de análisis debe ser discutido y concertado con los diferentes niveles del programa, pero se sugieren las siguientes mediciones:

Figura 8. Ruta de la muestra del paciente con síndrome febril



Fuente: los autores

- Incidencia acumulada de cada una de las patologías diagnosticadas por laboratorio durante las semanas epidemiológicas.
- Proporción de cada número total de diagnósticos por patología del total de muestras tomadas por semana epidemiológicas.
- Proporción de pacientes rotulados como sospechosos de leptospirosis y confirmados por laboratorio, y así con dengue, EEV y rickettsiosis, entre otras enfermedades confirmadas.
- Medidas de tendencia central, de dispersión y posición según los niveles de medición de las variables utilizadas en el programa, con el objeto de resumirlas por mes o semestre.
- OR de la relación entre el número de muestras confirmadas por patología y las variables de persona, lugar o tiempo según sus categorías.
- Proporciones de pacientes reclutados al programa con diagnóstico positivo, y negativo.
- Proporción de pacientes reclutados al programa y hospitalizados de todos los pacientes.
- Proporción de pacientes reclutados al programa y fallecidos por la enfermedad consultada.

***Planteamiento de estudios posteriores sobre aspectos específicos de la enfermedad.***

Estudios en bancos de sueros negativos a Dengue:

En el proceso de visitas realizadas a los municipios priorizados se encontró que este tipo de estudios están en proceso, como el montaje y análisis de coinfección dengue-leptospira en departamentos como Santander, Meta liderado por el INS. Consideramos importante tener en cuenta el banco de sueros de la Universidad del Valle los cuales han sido analizados para leptospira, donde se cuenta con el suero en fase aguda y convaleciente,

sería interesante que se considerara un convenio con las Universidad y usarlos para realizar el mismo proceso de coinfección *Leptospira* y *Rickettsia*.

Estudios de exactitud y precisión con pruebas rápidas para leptospirosis deben realizarse en el país, dada la frecuencia cada vez más alta de uso de éstas pruebas por las IPS. Y la posibilidad de incluirlas como ayuda para el clínico, aumentando la oportunidad en el inicio de antibiótico-terapia, si fuera el caso.

## Referencias bibliográficas.

1. Valencia R, Román E, García F, Guillén J. Sistemas de alerta: una prioridad en vigilancia epidemiológica. *Gac Sanit* 2003; 17 (6): 520 – 2.
2. Samples S. Surveillance System Give First Alert. *Health Sciences Report Summer* (edición electrónica) 2002 – University of Utah Health Sciences Center. Disponible en: <http://www.uuhsc.utah.edu/pubaffairs/hsr/summer2002/surveillance.html>
3. Kolbasuk Mc Gee M. Early – warning system could stem bioterrorist attacks and disease outbreaks. *Information Week* (Edición electrónica) April 22, 2002. Disponible en: <http://www.informationweek.com>
4. Report Thrid Meeting of the Surviellance Networks for Emerging Infections Diseases in the Amazon and Southern Cone Regions. Atlanta, Georgia, USA 15-16 July 2000-PAHO/HCP/HCT/178/01.
5. Hidalgo M, Castañeda E, Méndez J, Travassos da Rosa A, Valbuena G. Detección de anticuerpos contra arbovirus y rickettsias en sueros provenientes del programa centinela de entidades febriles,. *Inf Quinc. Epidemiol.Nac. INS-Colombiano*. 2000-2004; 12 (6)
6. Flannery B, Pereira M, De Freitas Velloso L, De Castro Carvalho C, Goes de Codes L, De Saboia Orrico G, Et al.
7. V Reunión de la Red de Vigilancia de Enfermedades Infecciosas Emergentes de los países Amazónicos, Lima Perú 20-22 de abril de 2005-OPS/DPC/CD/352/05.
8. Dircio A, Montes S, Gonzalez F, Guzmán V, Saadia M, Soler Huerta E, Et al. Patients with Initial Diagnosis of Dengue. *Journal of tropical medicine*, Vol. 2012, article ID 519701, 5 pages, doi: 10.1155/2012/519701.
9. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. *Protocolos Nacionales de Vigilancia de Salud Pública*, Guatemala.

10. Ministerio de Salud del Perú, Instituto Nacional de Salud, Dirección Regional de Salud de Junin y Proyecto Vigía (USAID). Perfil Etiológico del Síndrome febril Ictérico hemorrágico Agudo y Síndrome febril icterico Agudo en los valles de Apurímac, Quillabamba, Chanchamayo y Alto Huallaga. Perú, 1999-2000. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2003; 20 (3).
11. Vigilancia Centinela en Colombia presentado en Atlanta 2002. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/CD/Redes-eer-Atlanta2002-13d-col.pdf>
12. Ministerio de Salud del Perú, Instituto de investigación de enfermedades tropicales de la marina de los Estados Unidos, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perfil Etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de impacto en salud pública en el Perú, 2000 – 2001. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2005; 22(3):
13. Troyes L, Etiología del síndrome febril agudo en la provincia de Jaén, Perú 2004-2005, Rev. Perú, Med. Exp. Salud Publica 2006; 23(1).
14. Domicio da Silva A, Nantua M. Syndromic surveillance: etiologic study of acute febrile illness in dengue suspicious cases with negative serology. Brazil. Federal district, 2008. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2010; September-October 52(5):237-242.
15. Sosin DM. Syndromic surveillance: the case for skillful investment. Biosecur Bioterror. 2003;1:247-253
16. Herrera D., Simón F., Venanzi J. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, Nuevos retos en salud pública: la vigilancia sindrómica como una nueva forma de vigilancia epidemiológica, Gac Sanit. 2006; 20(1):74-9
17. Hulth A, Rydevik G, Linde A (2009) Web Queries as a Source for Syndromic Surveillance. PLoS ONE 4(2): e4378. doi:10.1371/journal.pone.0004378

18. Ministerio de la Protección Social – Instituto Nacional de Salud de Colombia. Vigilancia Centinela de Síndrome Febril Hemorrágico, Propuesta de Protocolo versión 21 de abril de 2006.
19. Ruth Aralí Martínez, Fredi Alexander Díaz, Luis Angel Villar, Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la Organización Mundial de la Salud, *Biomédica* 2005; 25:412-6
20. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos enfoque sindrómico para el diagnóstico de laboratorio durante brotes. Serie de normas técnicas No. 42. Lima, 2005.
21. Ministerio de Salud del Perú, Norma Técnica para la atención Integral de la leptospirosis Humana.2008.
22. Laguado J, Microbiol.1, Alvis N, Ph.D.2, Máttar S, Ph.D.3, Investigación de un brote de fiebre de origen desconocido en una localidad colombiana del Caribe, *Colombia Médica* Vol. 36 N° 4, 2005 (Octubre-Diciembre), Corporación Editora Médica del Valle Colomb Med 2005; 36: 254-262
23. Sharp TM, Bracero J, Rivera A, Shieh W, Bhatnagar J, Rivera Diez-I, et al. Fatal humano co-infección con *Leptospira* spp. y el virus del dengue. *Emerg Infect Dis* Disponible [<http://dx.doi.org/10.3201/eid1805.111555>]. 2012 Mayo. PMID: 18447625 [PubMed - indexado para MEDLINE] PMCID: PMC2978541
24. Direcciones Regionales de Salud de Ayacucho y Cusco 1999, Ministerio de Salud de Perú. Protocolo de Estudio Piloto – Vigilancia del Síndrome Febril Hemorrágico Agudo y Síndrome Febril Ictérico Agudo – Proyecto Vigía – MINSA / USAID.
25. Ellis T, Imrie A, Alan R, Katz, Paul V4. Effler , Underrecognition of Leptospirosis During a Dengue Fever Outbreak in Hawaii, 2001–2002, U.S. Public Health Service, and P20RR018727 from the National Center for Research Resources of the National Institutes of Health.

26. CARNEIRO M, GIACOMINI M, COSTA JM. Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: Estudio clínico y epidemiológico, Rev Chil Infect 2004; 21 (4): 339-344.
27. Zunino M, Pizarro R. Leptospirosis. Puesta al día; Hospital Dr. Lucio Córdova Santiago, Chile, Revista Infectología al Día, Recibido: 20 noviembre 2006, Aceptado: 3 enero 2007, www.sochinf.cl , Rev Chil Infect 2007; 24 (3): 220-226.
28. Heath C W Jr, Alexander A D, Galton M. Leptospirosis in the United States. N Engl J Med 1965; 273: 857-64.
29. Suárez R, Hidalgo M, Niño N, González C, Vesga JF, Orejuela L, Sánchez R, et al. Las rickettsias como agentes etiológicos de entidades febriles no diagnosticadas en Colombia, Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias Sociales, Departamento de Antropología, Centro de Estudios Socioculturales e Internacionales – CESO, Primera edición: julio de 2008, p. 17, 20, 32, 33, 34, 35.
30. Ruiz A. Brote de encefalitis equina venezolana, Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 1997; 1(1): p. 4.
31. Tsai, TT, Weaver SC, Monath TP. Alphaviruses en Clinical Virology, 2nd edition por D.D, Richman. 2002. Capítulo 53, p. 1177- 1207; en Salud Pública Veterinaria – Centro Pan-Americano de Fiebre Aftosa – OPS/OMS, p. 4 – 7.
32. Roselli D, Piñeros M, Restrepo G, Suazo L J, Vargas F. Manifestaciones neurológicas de la encefalitis equina venezolana. Acta Neurológica Colombiana 1995;11(4): 268:271; en Ruiz A, Zuñiga I y Álvarez E, Bases para la instrumentación de un sistema de información y vigilancia epidemiológica de la encefalitis equina venezolana en la Región de las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1996 (OPS/HCP/96.24). Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 6(2), 1999.
33. Raoult D, Fournier P, Fenollar F, Prioe T, De Pina J, Caruso G et. al. Rickettsia africaea tick-borne pathogen in travelers to Sub-Saharan Africa. N Engl J Med 2001; 344 (20): 1504-1510.

34. La Scola B, Raoult D .Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (11): 2715-2727.
35. Granados R, Villaverde M. Rickettsias, Chlamydias y Micoplasmas. En: *Microbiología vol.1*. Madrid: Ediciones Paraninfo; 2003. p. 189-195.
36. Ministerio de Salud. Tifus exantemático. Lima: Oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud; 2001
37. Organización Panamericana de la Salud. Consulta OPS/OMS de expertos sobre Rickettsiosis en las Américas. Ouro Preto: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa /Área de Prevención y control de enfermedades/Unidad de Salud Pública Veterinaria – OPS/OMS; 2004. Informe final.
38. Lepidi H, Fournier P, Raoult D. Histologic Features and Immunodetection of African Tick-bite Fever Eschar. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (9): 1332-1337.
39. Moron C, Popov V, Feng H, Wear D, Walker D. Identification of the Target Cells of *Orientia tsutsugamushi* in Human Cases of Scrub Typhus. *Mod Pathol* 2001; 14 (8): 752–759.
40. Paddock C, Koss T, Ereemeeva M, Dasch G, Zaki S, Sumner J. Isolation of *Rickettsia akarii* from eschars of patients with Rickettsialpox. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75 (4): 732–738.
41. Center for Disease Control. Diagnosis and Management of Tick borne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States. A Practical Guide for Physicians and Other Health-Care and Public Health Professionals. Atlanta: CDC; 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report: Vol. 55 / No. RR-4.

42. Buitrago H, Pachón H. Epidemiología de las Rickettsiosis, una Revisión Narrativa. Aportes para la Vigilancia Epidemiológica. Medidas de Presentación y Factores Asociados. Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Epidemiología. Bogotá: Universidad de Antioquia; 2008.
- 43, Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles R, Bjoersdorff A, Blanco J et.al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (12): 1108–1132.
44. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever by Cultivation of Rickettsia conorii from Blood and Skin Samples Using the Centrifugation- Shell Vial Technique and by Detection of R. conorii in Circulating Endothelial Cells: a 6-Year Follow-Up. J Clin. Microbiol 1996; 34: (11): 2722–2727.
45. Fournier P, Raoult D. Suicide PCR on Skin Biopsy Specimens for Diagnosis of Rickettsioses. J Clin Microbiol 2004; 42 (8): 3428-3434.
46. Drancourt M, George F, Brouqui P, Sampil J, Raoult D. Diagnóstico del Mediterráneo fiebre manchada por inmunofluorescencia indirecta de Rickettsia conorii en la circulación de las células endoteliales aisladas con anticuerpos monoclonales recubiertos con bolas inmunomagnéticas. J Infect Dis 1992; 166 (3): 660-663.
47. Douglas S, Paessler M. Serodiagnosis of Rickettsial Infections. En: Immunology [en línea] March 2007 [fecha de acceso 20 de agosto de 2012]; p. 69-84. URL disponible en: <http://es.scribd.com/doc/46959358/CMPH2-2007-Update-Section-11-for-E-store-1>.
48. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia de Tifus. Bogotá: Grupo Enfermedades Transmisibles -Equipo Funcional Zoonosis /INS; 2011. Proceso R-02 Vigilancia y Control en Salud Pública.

49. Punda-Polic V, Luksic B, Capkun V. Epidemiological features of Mediterranean spotted fever, murine typhus, and Q fever in Split Dalmatia County (Croatia), 1982-2002. *Epidemiol Infect* 2008; 136 (7): 972-9.
50. Anaya E, Morón C, Arias P, Chauca J, Román R. Evaluación de pruebas de ELISA e Inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos IgM contra rickettsiosis. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2008; 25 (3): 336-339.
51. Philip R, Casper E, MacCormack J, Sexton D, Thomas L, Anacker R et.al. A comparison of serologic methods for diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Epidemiol* 1977 Jan; 105 (1): 56-67.
52. Suárez R, Hidalgo M, Niño N, González C, Vesga J, Orejuela L et. al. Las rickettsias como agentes etiológicos de entidades febriles no diagnosticadas en Colombia. Bogotá: Universidad de los Andes; 2008.
53. Raoult D, C de Micco, Gallais H, M Toga. Laboratory diagnosis of Mediterranean spotted fever by immunofluorescent demonstration of *Rickettsia conorii* in cutaneous lesions. *J Infect Dis* 1984; 150 (1): 145-148.
54. Keysary A, Strenger C. Use of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Techniques with Cross-Reacting Human Sera in Diagnosis of Murine Typhus and Spotted Fever. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (4) 1034–1035.
55. Kelly D, Chan C, Howard R, Paxton H, Dasch G. Comparative Evaluation of a Commercial Enzyme Immunoassay for the Detection of Human Antibody to *Rickettsia typhi*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2 (3): 356–360.
56. De la Fuente L, Anda P, Rodriguez I, Hechemy K, Raoult D, Casal J. Evaluation of a latex agglutination test for *Rickettsia conorii* antibodies in seropositive patients. *J Med Microbiol* 1989; 28: 69-72.

57. Rawlings J, Bruce L, Little L. Comparison of a Latex Agglutination Procedure with the Microimmunofluorescence Test for *Rickettsia typhi*. *J Clin Microbiol* 1985; 21 (3): 470-471.
58. Hechemy K, Michaelson E, Anacker R, Zdeb M, Sasowski S, Kleeman K et. al. Evaluation of Latex-*Rickettsia rickettsii* Test for Rocky Mountain Spotted Fever in 11 Laboratories. *J Clin Microbiol* 1983; 18 (4): 938-946.
59. Durack D, Walker D. Enfermedades producidas por rickettsias. En: Stein J. *Medicina Interna*. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1987. p. 1690-1695.
60. Raoult D, Dasch G. Line Blot and Western Blot Immunoassays for Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever. *J Clin Microbiol* 1989; 27 (9) 2073-2079.
61. Ministerio de Salud de la Nación. *Enfermedades por Rickettsias*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2006. Boletín Epidemiológico Periódico.
62. Shepard c, Redus M, Tzianabos T, Warfield D. Recent experience with the Complement Fixation Test in the laboratory diagnosis of rickettsial diseases in the United States. *J Clin Microbiol* 1976; 4 (3): 277-283.
63. Kaplan J, Schonberger. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain spotted fever. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35 (4):840-844.
64. Morón C. Tema de revisión. Tifus Exantemático: Enfermedad reemergente en el Perú. *Rev Med Exp* 1999, XV (1-2): 51-54.
65. La Scola B, Rydkina L, Vene S, Ndiokubwayo J, Raoult D. Serological differentiation of Murine Typhus and Epidemic Typhus using Cross-Adsorption and Western Blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7 (4): 612–616.

66. Jawetz, E; Melnick, J.; Adelnerg, E. Espiroquetas y otros microorganismos espirilares In Manual de Microbiología Médica Novena Edición 244-251, 1983.
67. Gangadhar, N, Rajasekhar, M. A modified silver impregnation staining for leptospire. Indian Veterinary Journal, 1998; 75:349-351.
68. Sheldon, W.H. Leptospiral antigen demonstrated by the fluorescent antibody technique in human muscle lesions of *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and medicine, 1953; 84:165-167.
69. Stevens, A.E., Headlam, S.A., Pritchard, D.G., Thorns, C.J., Morris, J.A. Monoclonal antibodies for diagnosis of infection with *Leptospira interrogans* serovar hardjo by immunofluorescence. Veterinary Record, 1985; 116:593-594.
70. Tripathy, D, Hanson, L. Immunoperoxidase staining of leptospire. Applied Microbiology, 1974; 133:911-914.
71. Terpstra, W.J, Schoone, G.J, Ligthart, G.S, Schegget, J. ter Detection of *Leptospira interrogans* in clinical specimens by in situ hybridization using biotin-labeled DNA probes. *Journal of General Microbiology*, 1987; 133:911-914.
72. OPS. Leptospirosis humana. Guía para el diagnóstico, vigilancia y control. 2009; 123p
73. Velasco O, Rivas B, Hernandez J, Martinez E. Diagnóstico de leptospirosis crónica comparación entre la aglutinación microscópica y 3 técnicas diagnósticas confirmatorias. Rev Cubana de Med Trop 2007; 59 (1).
74. Agudelo P, Restrepo M, Moreno N. Diagnóstico de leptospirosis de muestras de sangre y cultivo por observación en microscopio de campo oscuro. Biomédica. 2008; 28:7-9.

75. INS. Leptospirosis. Modulo técnico. [en línea] 2000 [fecha de acceso 11 de Agosto de 2012]; URL disponible en: <http://www.diresalima.gob.pe/descargas/epi/serie/leptospirosis.PDF>
76. Limmathurotsakul D, Turner L, Wuthiekanun V, Thaipadungpanit J, Suputtamongkol Y, Chierakul W, et al. Fool's Gold: Why Imperfect Reference Tests Are Undermining the Evaluation of Novel Diagnostics: A Reevaluation of 5 Diagnostic Tests for Leptospirosis. *CID*, 2012; 55: 322-331.
77. Vijayachari P, Sehgal SC. Recent advances in the laboratory diagnosis of leptospirosis and characterization of leptospiras. *J Med microbial*. 2006; 24 (4 Supl 1): 320-322.
78. Cardona M, Moros R, López L, Pérez J, Hernández C. *Rev. Soc Ven de Microbiol.* 2007; 28: 24-30
79. Obregón A, Fernandez C, Martínez I, Llop C, Rodríguez I, Rodríguez J. *Rev Cubana Med Trop*. 2011;63(3):239-45.
80. Cumberland P, Everard CO, Levett PN. Assessment of the efficacy of an IgM-ELISA and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61: 731-4.
81. Sekhar WY, Soo EH, Gopalakrishnan V. Leptospirosis in Kuala Lumpur and the Comparative Evaluation of Two Rapid Commercial Diagnostic Kits Against the MAT Test for the Detection of Antibodies to *Leptospira Interrogans*. *Singapore Med J*. 2000; 41 (8): 370-375.
82. Tansuphasiri U, Deepadradi S, Phulsuksombati D, Tankkanakul W. A Test Strip IgM Dot-ELISA Assay Using Leptospiral Antigen of Endemic Strains for Serodiagnosis of Acute Leptospirosis. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88 (3): 391-398

83. INS. Protocolo de vigilancia epidemiológica Encephalitis Equina Venezolana. Bogotá (Col). 2009; 1-15.

84. INS. Encefalitis equina venezolana. Módulo técnico. Peru. 2000; 48p.

85. Ministerio del poder popular para la salud. Guía de Encefalitis Equina. Venezuela. 19 p.

86. B. Terry. Metodología de sitios centinela en la planificación de salud. Rev. Cubana Aliment. Nutr. 1997; 11(2):117-122

87. INS. Protocolo de vigilancia y control centinela de EDA por rotavirus. 2011; 26p.

### **Anexos:**

- Anexo 1. Actas de las intervenciones en cada municipio.
- Anexo 2. Instrumentos de Laboratorio diligenciados por las instituciones visitadas
- Anexo 3. Base de datos de la revisión de las historias clínicas.