

Carrera de Posgrado

Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

SÍNDROME FEBRIL INESPECÍFICO AGUDO
CON NOCIÓN DE FOCO EPIDEMIOLÓGICO

Alumno

Dra. Albertina Ghelfi

Tutor

Dra. María Soledad Rodríguez

Hospital Provincial de Rosario – Año 2014

ÍNDICE

1)- Introducción	Página 3
2)- Objetivos, Material y Métodos	Página 4
3)- Resultados	Página 18
4)- Discusión	Página 27
5)- Conclusiones	Página 31
6)- Anexo 1	Página 32
7)- Anexo 2	Página 33
8)- Anexo 3	Página 34
9)- Anexo 4	Página 37
10)- Bibliografía	Página 39

REFERENCIAS DE ABREVIATURAS

SFIA: Síndrome febril inespecífico agudo	VHC: Virus Hepatitis C
FHA: Fiebre Hemorrágica Argentina	VEB: Virus de Epstein-Barr
LEP: Leptospirosis	CMV: Citomegalovirus
DEN: Dengue	HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
HAN: Hanta	UTI: Unidad de Terapia Intensiva
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa	SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
ELISA: Enzimoimmunoensayo	RX: Radiografía de Tórax
HAI: Hemaglutinación indirecta	
VES: Velocidad de eritrosedimentación	
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética	
GPT: Transaminasa glutámico pirúvica	
HTO: Hematocrito.	
Hb: Hemoglobina.	
Cr: Creatinina plasmática	
Ur: Urea plasmática	
FAL: Fosfatasa alcalina	
BT: Bilirrubina total	
BD: Bilirrubina fracción directa	
VHB: Virus Hepatitis B	

SÍNDROME FEBRIL INESPECÍFICO AGUDO CON NOCIÓN DE FOCO EPIDEMIOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

La fiebre es un motivo de consulta frecuente en la práctica. Aunque se trata de una respuesta fisiopatológica que no resulta perjudicial por sí misma, alerta tanto al paciente como al médico para la búsqueda de un proceso patológico que la justifique. En ocasiones esta se debe a procesos fácilmente identificables e individualizables dentro de la configuración de un síndrome o patología dada; sin embargo, en otras oportunidades la etiología de la misma resulta de carácter incierto y de difícil caracterización, determinando lo que se define como Síndrome Febril Inespecífico¹.

El mismo puede diferenciarse según su evolución en Crónico o Agudo, siendo este último una entidad poco caracterizada en los adultos, y que puede corresponder a una gran variedad de enfermedades.

En la presente investigación, se aborda el estudio del Síndrome Febril Inespecífico Agudo (SFIA), y es en dicho contexto que las enfermedades infecciosas endémicas cobran una importante relevancia, dado que se tratan de causas graves de dicho síndrome y que por lo tanto requieren de un adecuado grado de sospecha para la realización de un rápido diagnóstico.

En el último Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de Salud de la Nación Argentina² se informó que en el 2013 se notificaron como SOSPECHOSOS: 348 casos para Fiebre Hemorrágica Argentina (confirmándose finalmente 32); 1100 casos para Hantavirus (con 57 confirmados) y 1320 casos para Leptospirosis (129 confirmados); y en lo que va del 2014, para Dengue se notificaron 2777 sospechosos y se confirmaron 463.

En este boletín, más allá de las cifras mencionadas, no se hallaron referencias sobre frecuencias de hallazgos clínicos o de la metodología complementaria.

Resulta claro a partir de estos datos mencionados, que dada la escasez de estudios epidemiológicos descriptivos locales en Argentina y la presentación inespecífica de estas enfermedades, resulta difícil establecer la probabilidad diagnóstica en los casos sospechosos, encontrándose grandes diferencias numéricas entre casos sospechosos y casos finalmente confirmados.

Tras realizar una extensa búsqueda bibliográfica en diferentes bibliotecas científicas electrónicas y virtuales (PubMed, Scielo y Lilacs); si bien existen trabajos descriptivos que abordan de forma específica la frecuencia y forma de presentación cada enfermedad endémica^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} y reportes de boletines oficiales sobre eventos febriles y sus diagnósticos finales¹²; no se hallaron estudios epidemiológicos descriptivos comparativos que abordaran el SFIA en adultos en Argentina. De la misma manera, tampoco se hallaron trabajos que evaluaran la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los distintos síntomas referidos por los pacientes con SFIA al momento de consulta.

Como se desarrollará en el siguiente apartado, en el presente trabajo se planteó como objetivo individualizar herramientas estadísticamente validadas para el abordaje diagnóstico de los SFIA en adultos, en regiones con noción de foco endémico para cuatro Enfermedades Endémicas dadas: Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA), Leptospirosis (LEP), Dengue (DEN) y Hantavirus (HAN).

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la frecuencia de casos diagnosticados de enfermedades endémicas (FHA, LEP, DEN y HAN) en una población con noción de foco epidemiológico positivo y que consulta por síndrome febril inespecífico.

Secundarios:

Establecer qué signos, síntomas y exámenes complementarios al ingreso presentan asociación estadísticamente significativa con cada una de las enfermedades endémicas evaluadas en este trabajo.

Determinar la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los síntomas y signos que muestran asociación a enfermedades endémicas.

Describir las características clínicas, analíticas y epidemiológicas de la población en estudio

Describir el tratamiento que recibió la población en estudio

Describir la evolución durante la internación de la población en estudio.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 15 años, sin distinción de sexo, que presentaron al ingreso Síndrome Febril Inespecífico Agudo, con Noción de Foco Epidemiológico positivo para enfermedades endémicas de la zona.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron los pacientes con enfermedades inmunosupresoras y pacientes que refirieron consumo previo de medicamentos o drogas que pudieran inducir a inmunosupresión o al desarrollo de fiebre.

A todos aquellos pacientes que cumplieron los Criterios de Inclusión y que a su vez no presentaron Criterios de Exclusión, se les ofreció la posibilidad de participación en el estudio.

Todos los pacientes recibieron información de forma tanto verbal como escrita de los objetivos del trabajo como así también de los datos que se incluyeron en el estudio, garantizando el resguardo de su apellido, nombre y N° de DNI.

Previamente a la obtención de muestras sanguíneas y urinarias, y a la realización de radiología; se procedió a la obtención de consentimiento informado por escrito (Anexo 1), aprobado por el Comité de Bioética y por el Comité de Docencia del Hospital Provincial de Rosario (Anexo 2).

MATERIAL y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo observacional, de corte transversal.

Se realizó en el lapso de tiempo comprendido entre el 01/10/2012 y el 30/05/2014, en pacientes ingresados por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, de la provincia de Santa Fe, Argentina.

DEFINICIONES:

SINDROME FEBRIL INESPECIFICO AGUDO:

Se definió FIEBRE como un registro o más de elevación de la temperatura corporal, mayor a 37,8°C (a través de medición de la temperatura axilar mediante termómetro de mercurio).

La evolución AGUDA se definió como aquella menor o igual a 7 días.

Se definió el carácter INESPECÍFICO ante la presencia de fiebre conjuntamente con:

- Cefalea
- Dolor retroocular.
- Mialgia.
- Artralgia.
- Dolor abdominal
- Vómitos.

Y en ausencia de:

- Afección de vías aéreas superiores.
- Leucopocituria en analítica de orina.
- Block neumónico o consolidación parenquimatosa única en la radiografía de tórax.

Que en la analítica de ingreso presentara: leucocitosis $>10.000/\text{mm}^3$ o leucopenia $<4.000/\text{mm}^3$; acompañado o no de otras anomalías en el resto de series hematológicas; y que tras la evaluación inicial, no permita caracterizar el síndrome febril en una patología aparente que lo justifique. En un sujeto previamente sano que hubiera presentado residencia dentro del área geográfica determinada en el estudio.

En esta última contextualización, el paciente evaluado debía poseer factores de riesgo para desarrollar Síndrome Febril relacionado con diferentes enfermedades endémicas posibles en el área geográfica contemplada, por lo cual debió poseer Noción de Foco positivo para la contracción de dichas enfermedades endémicas.

NOCIÓN DE FOCO:

Se definió la Noción de Foco Positivo como el núcleo delimitado desde el cuál surgieran probabilidades de infección, pudiendo comprenderse por el mismo al núcleo familiar, una institución, o bien un área geográfica delimitada. Dentro de los parámetros de la investigación, se consideró que el paciente a evaluar poseía noción de foco positivo para las enfermedades

endémicas abordadas en el estudio por el simple hecho de residir en un área geográfica específica.

ÁREA GEOGRAFICA:

La regionalización provincial de Santa Fe, parte de la concepción de la región como un sistema flexible en el cual se desarrolla una construcción social permanente y se ensayan itinerarios singulares.

De la misma manera que el clima, las regiones no se sujetan a una categoría rígida y formal. Por el contrario, cada región se reconoce dentro de fronteras dinámicas, abiertas y permeables, que pueden señalarse como bordes de cercanía e integración con otras regiones. En cada una de estas regiones-redes pueden identificarse nodos. Los nodos son núcleos de articulación, concentración, distribución y redistribución de capacidades, información y recursos; las relaciones que establecen (tanto entre sí como con los demás actores del territorio) no comportan ningún tipo de jerarquía ni aparecen sujetas a pauta formal alguna.

La regionalización de la provincia de Santa Fe inició en el año 2008 un proceso de reorganización territorial cuyo diseño asumió el siguiente formato:

REGION 1: Nodo Reconquista.

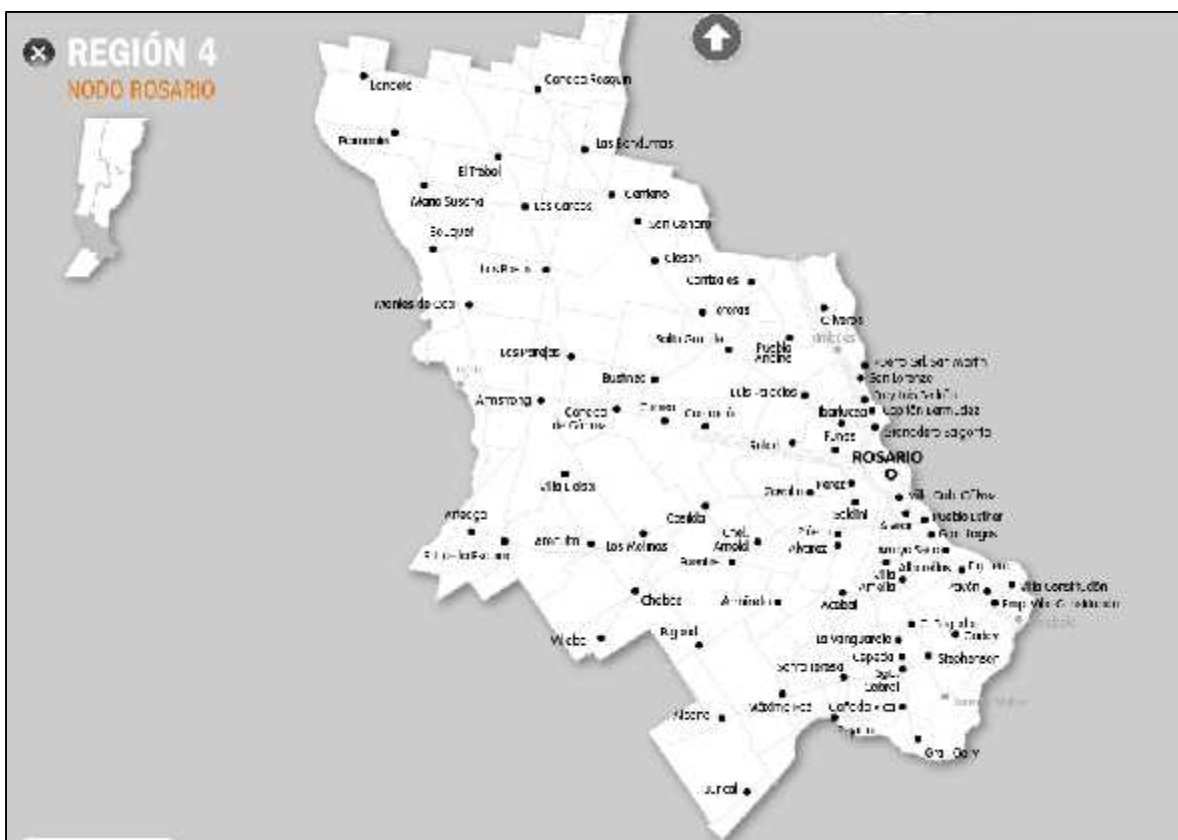
REGION 2: Nodo Rafaela.

REGION 3: Nodo Santa Fe.

REGION 4: Nodo Rosario.

REGION 5: Nodo Venado Tuerto¹³.

Se incluyeron en este trabajo, aquellos pacientes consultantes con las características descriptas dentro de los criterios de inclusión, que fueran residentes en las áreas definidas como Nodo Rosario y Nodo Venado Tuerto, de la provincia de Santa Fe, Argentina; o bien residentes de otros sitios que se encontraran en dichos nodos a causa de viaje; y que fueron ingresados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario tras consulta directa o derivación desde centro asistencial de menor complejidad incluido dentro de las áreas geográficas delimitadas a continuación.



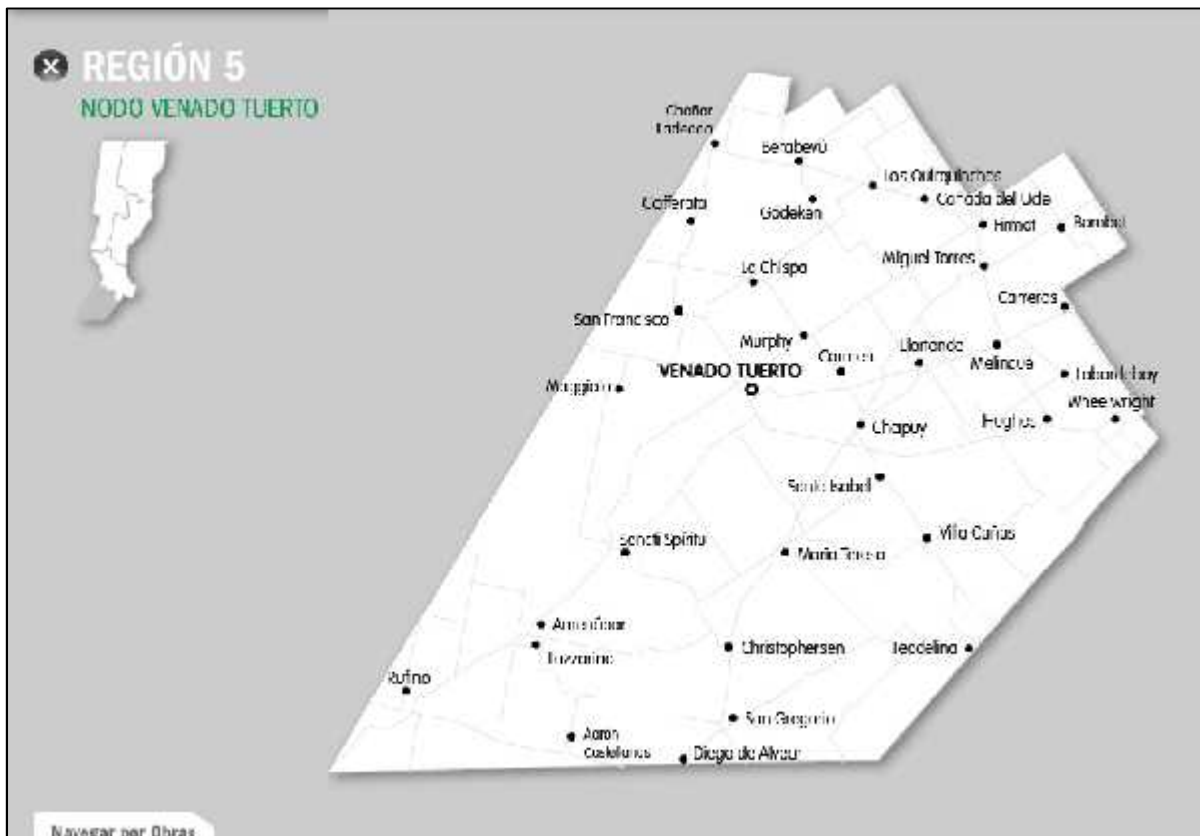
NODO ROSARIO – Región 4 ¹²

Superficie: 18.335 km². Población: 1.561.347 habitantes (censo 2001).

Límites: Emplazada en el sector centro-sur de la provincia, limita al norte con las Regiones 2 y 3, al oeste con la provincia de Córdoba, al sur con la Región 5 y la provincia de Buenos Aires y al este con la provincia de Entre Ríos.

Departamentos: sur de San Martín, parte de San Jerónimo, Belgrano, Iriondo, San Lorenzo, parte de Caseros, Rosario y parte de Constitución.

Localidades que la integran: Armstrong, Bouquet, Las Parejas, Las Rosas, Montes de Oca, Tortugas, Arequito, Arteaga, Bigand, Chabás, Los Molinos, San José de la Esquina, Sanford, Villada, Casilda, Alcorta, Cañada Rica, Cepeda, Empalme Villa Constitución, General Gelly, Godoy, Juan B. Molina, Juncal, La Vanguardia, Máximo Paz, Pavón, Pavón Arriba, Peyrano, Rueda, Santa Teresa, Sargento Cabral, Theobald, Villa Constitución, Bustinza, Cañada de Gómez, Carrizales, Clason, Correa, Lucio V. López, Oliveros, Pueblo Andino, Salto Grande, Serodino, Totoras, Villa Eloísa, Acébal, Albarellos, Álvarez, Alvear, Arminda, Arroyo Seco, Carmen del Sauce, Coronel Bogado, Coronel Domínguez, Fighiera, Funes, General Lagos, Granadero Baigorria, Ibarlucea, Pérez, Piñero, Pueblo Esther, Pueblo Muñoz, Rosario, Soldini, Uranga, Villa Amelia, Villa Gobernador Gálvez, Zavalla, Centeno, San Genaro, Aldao, Capitán Bermúdez, Carcarañá, Coronel Arnold, Fray Luis Beltrán, Fuentes, Luis Palacios, Puerto General San Martín, Pujato, Ricardone, Roldán, San Jerónimo Sud, San Lorenzo, Timbúes, Villa Mugueta, Cañada Rosquín, Carlos Pellegrini, Casas, Colonia Belgrano, El Trébol, Landeta, Las Bandurrias, Los Cardos, María Susana y Piamonte.



NODO VENADO TUERTO – Región 5 ¹²

Superficie: 12.772 km². Población: 198.818 habitantes (censo 2001).

Límites: Ubicada en el sector sur de la provincia, limita al oeste con la provincia de Córdoba, al sur con la provincia de Buenos Aires y al noreste con la Región 4.

Departamentos: General López, parte de Caseros y parte de Constitución.

Localidades que la integran: Berabevú, Chañar Ladeado, Godekén, Los Quirquinchos, Bombal, Aarón Castellanos, Amenábar, Cafferata, Cañada del Ucle, Carmen, Carreras, Chapuy, Chovet, Colonia Christophersen, Diego de Alvear, Elortondo, Firmat, Hughes, La Chispa, Labordeboy, Lazzarino, Maggiolo, María Teresa, Melincué, Miguel Torres, Murphy, Rufino, San Eduardo, San Francisco de Santa Fe, San Gregorio, Sancti Spiritu, Santa Isabel, Teodelina, Venado Tuerto, Villa Cañas y Wheelwright.

A los efectos de la realización del trabajo, se determinaron las siguientes definiciones de forma arbitraria, en lo que respecta a residencia y área de desempeño laboral:

Área urbana: Pacientes que residían o realizaban actividad laboral con una distancia mayor a 50 cuadras (5 kilómetros) de los límites geográficos definidos para la localidad o de un asentamiento irregular periférico.

Área peri-urbana: Pacientes que residían o realizaban actividad laboral con una distancia entre 10 y 50 cuadras (1 a 5 kilómetros) de los límites geográficos definidos para una localidad; o bien residían o realizaban actividad laboral en asentamiento irregular periférico.

Rural: Pacientes que residían o realizaban actividad laboral con una distancia menor a 10 cuadras (1 kilómetro) de los límites geográficos definidos para una localidad; o bien residían o realizaban actividad laboral en establecimientos rurales propiamente dichos.

Por definición, la mayoría de habitantes de localidades pequeñas presentaron distribución peri-urbana o rural (según refirió cada paciente al interrogatorio de ingreso).

Asimismo, pacientes residentes de la ciudad de Rosario pudieron presentar distribución peri-urbana o rural, dependiendo de la referencia que el paciente hubiera consignado.

ENFERMEDAD INMUNOSUPRESORA:

Se definieron como enfermedades inmunosupresoras a aquellas que pudieran generar deficiencia de un mecanismo inmunitario, fuera este inespecífico o específico, hereditario o adquirido.

Se excluyeron a los pacientes que refirieron como antecedente alguna de las siguientes:

Inmunodeficiencias Primarias ¹⁴:

Este grupo hace referencia a las casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica.

Inmunodeficiencias Secundarias ¹⁵:

Inmunodeficiencias resultado de enfermedades o condiciones extrínsecas al sistema inmune. Fueran estas:

Metabólicas: malnutrición, enteropatía perdedora de proteínas, diabetes mellitus y uremia crónica.

Infecciosas: antecedente o confirmación previa al ingreso hospitalario de infección viral por Virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), Virus Influenza o Virus Varicela; fúngica (Cándida o Histoplasma); por micobacterias (Lepra o Tuberculosis); parasitaria (*Trypanosoma cruzi*); bacteriana confirmada (por estreptococos o estafilococos); o presencia de enfermedad marcadora de SIDA.

Enfermedades Malignas: cualquier antecedente de neoplasia sólida u onco-hematológica.

Depresión Mayor diagnosticada previamente al ingreso hospitalario según criterios DSM-IV.

Secundarias a Trauma o Cirugía: antecedente de trauma o cirugía en los últimos 30 días; o antecedente de transplante o esplenectomía en cualquier momento de la vida.

Enfermedades del Tejido Conectivo y Vasculitis: pasada o presente.

Enfermedades Crónicas: que por su evolución natural o pauta terapéutica pudieran involucrar alguna de las condiciones enumeradas previamente. Se incluyen además en este grupo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica e insuficiencia cardíaca.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES:

Se definieron como fármacos o drogas inmunosupresoras a aquellas que pudieran provocar inmunodeficiencia secundaria a la acción terapéutica. Entre ellas:

Drogas utilizadas en trasplante: Inducción: Anticuerpos monoclonales contra IL-2 α (basiliximab, daclizumab); anticuerpos monoclonales contra CD3 de linfocito T (OKT3); anticuerpos monoclonales quiméricos (rituximab); anticuerpos policlonales (Atgam, Timoglobulina, ATG); anticuerpos humanizados (alemtuzumab); inmunoglobulina de fusión (belatacept). Mantenimiento: azatioprina, mofetil- micofenolato, micofenolato sódico, leflunomide, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida, rapamicina/sirolimus, certican/everolimus y tacrolimus/prograf¹⁶.

Antineoplásicos: Alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina); citotóxicos (bleomicina, doxorubicina, dactinomicina, daunorubicina); antimetabolitos (citarabina, fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, folinato cálcico); alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) y etopósido; u otros antineoplásicos (como cisplatino, dacarbacina, levamisol, procarbina, asparginasa). Como así también los fármacos acompañantes de regímenes citotóxicos, como agonistas y antagonistas de hormonas (diétilstilbestrol y tamoxifeno) y corticoides¹⁷.

Corticoterapia: Hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, fludrocortisona, dexametasona o betametasona; sea en ciclo corto o en indicación crónica¹⁷.

Otros fármacos: Aquellos que pudieran causar agranulocitosis como efecto adverso secundario nombrados en la Tabla 1¹⁸.

Tabla 1. Fármacos asociados a agranulocitosis

Antibióticos, quimioterápicos y bacteriostáticos
<p>Antibióticos: ácido paraaminosalicílico, cefalosporinas, clindamicina, cloramfenicol, doxiciclina, cloxacilina, estreptomina, flucitosina, gentamicina, griseoflucina, isoniacida, lincomicina, metilicina, metronidazol, nafcilina, nitrofurantoína, novobiocina, oxacilina, penicilina y derivados, rifampicina, ristocetina, vancomicina</p> <p>Sulfamidas: sulfadiazina, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfapirida</p> <p>Antipalúdicos: amodiaquina, dapsona, hidrocloroquina, pirimetamina, quinina</p>
Anticonvulsivantes y psicofármacos
<p>Anticonvulsivantes: carbamazepina, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, mefenitoína, primidona, trimetadiona</p> <p>Antidepresivos: amitriptilina, clorimipramina, doxepina, imipramina.</p> <p>Antiparkinsonianos: L-DOPA.</p> <p>Fenotiazinas: clorpromazina, clozapina, promazina</p> <p>Tranquilizantes: diazepam, meprobamato, clordiazepóxido.</p>
Antiarrítmicos
<p>Ajmalina, procainamida, propranolol, quinidina</p>
Antihipertensivos
<p>Captopril, diazóxido, hidralazina, metildopa, propranolol</p>
Diuréticos
<p>Acetozolamida, ácido etacrínico, bumetanida, clortalidona, hidroclortiacida, mercuriales, metazolamida</p>
Antagonistas H ₂
<p>Cimetidina, ranitidina</p>
Antitiroideos
<p>Carbimazol, metiltiouracilo, metimazol, propiltiouracilo, tiouracilo</p>
Antihistamínicos
<p>Antistina, antergán, bromfeniramina, neoanergán, prometazina, tenalidina</p>
Hipoglucemiantes
<p>Biguanidas, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida</p>
Otros
<p>Alopurinol, levamisol, penicilamida</p>

FÁRMACOS INDUCTORES DE FIEBRE:

Muchos fármacos pueden producir fiebre dentro de sus reacciones adversas, tratándose de una reacción de hipersensibilidad.

A los fines de este trabajo, se tomaron aquellos que pueden desencadenar fiebre como efecto adverso frecuente (atropina, anfotericina B, diuréticos, penicilinas, cefalosporinas, fenitoína, bleomicina, interferón, antihistamínicos y sulfonamidas) o poco frecuente (alopurinol, neurolépticos, hidralacina, rifampicina, imipenem, vancomicina, nitrofurantoína, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y contraste yodado)¹⁹.

Entre las drogas de abuso que tras su consumo pudieran desencadenar fiebre, se consideraron: anfetaminas, metanfetaminas, cocaína²⁰; o cualquier antecedente de utilización de drogas por vía parenteral.

DEFINICIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ENFERMEDADES ENDÉMICAS:**DIAGNÓSTICO DE FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA****SOSPECHA CLÍNICA ⁴**

- Duración de la fiebre menor a 7 días.
- Antecedente de viaje menor a 2 semanas a área endémica o de residencia en la misma; contacto con roedores o áreas donde habitan los mismos; residencias o elementos que pudieran estar contaminadas con orina o heces de roedores dentro del área endémica.
- Cuadro clínico compatible:

FORMA LEVE COMÚN:

Síndrome febril inespecífico (fiebre + cefalea + mialgias) con o sin: enantema bucofaríngeo y/o ribete gingival.

FORMA HEMORRÁGICA:

Signos hemorrágicos en 2 de más sitios (hematemesis, enterorragia, hemoptisis, hematuria, metrorragia, hematoma) o shock.

FORMA NEUROLÓGICA:

Confusión mental, excitación psicomotriz, delirio, convulsiones o coma.

FORMAS MIXTAS: Signos y síntomas de los tres grupos descriptos anteriormente.

- Leucopenia $< 4.000/mm^3$, (especialmente $< 2.500/mm^3$).
- Trombocitopenia $< 100.000/mm^3$.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA ²⁴

Cuadro clínico compatible, más:

- Serología positiva para FHA.

La misma se definirá por:

- ⇒ Método Directo
PCR – FHA aislamiento
Período agudo de la enfermedad

Mediante PCR / PCR real-time, de muestra (coágulo o suero) obtenida antes de la administración de plasma inmune. La PCR a tiempo Real o PCR cuantitativa es una variación de la técnica PCR estándar, que se emplea para la cuantificación tanto de DNA como de ARNm purificado en una muestra; resultando en una medida de cuantificación génica.

Resultados posibles:

- Positivo: probable.
- Negativo: sospechoso.

Se realiza ELISA en suero a los 60 días para confirmación o descarte definitivo.

⇒ Método Indirecto

Enzimoimmunoensayo ELISA – IgG

En fase de convalecencia

Identificación de anticuerpos luego de los 60 días de la enfermedad, evalúa seroconversión.

Resultados posibles:

Positivo: Confirma FHA.

Negativo: Descarta FHA.

- Anemia (Hematocrito <42% hombres y <36% mujeres // Hemoglobina <13 gr/dl en hombres y <12 gr/dl en mujeres).
- CPK elevada (>170 UI/L) en ausencia de traumatismo.
- Transaminasas (GOT – GPT) elevadas pero sin superar los 200 UI/L.
- Bilirrubina Total > 2 mg/dl (con predominio de fracción directa).
- Falla renal hiperazoémica (definida como Urea >40 mg/dl + Creatinina >1.2 mg/dl).
- Radiografía de Tórax con alguno de los siguientes patrones:
 - Aspecto esmerilado difuso.
 - Imágenes micronodulares.
 - Áreas confluentes de consolidación bilateral.

DIAGNÓSTICO DE LEPTOSPIROSIS

SOSPECHA CLÍNICA ²¹

- Antecedente de exposición ocupacional o recreativa a animales probablemente infectados, a sus áreas de hábitat habitual o aguas contaminadas.
- Duración de la fiebre menor a 7 días.
- Cuadro de vías aéreas inferiores (tos, expectoración, disnea) o abdominal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, signos de colestasis, coluria).
- Leucocitosis >10.000/mm³ con neutrofilia.
- VES notoriamente elevada.
- Trombocitopenia <150.000 mm³.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA ²⁴

Cuadro clínico compatible, más alguno de los siguientes:

- Aislamiento de *Leptospira* en cualquier material biológico.
- Serología positiva para LEP.
La misma se definirá por:

⇒ Método Directo

PCR para detección de *Leptospira*

Muestra tomada hasta los 5 días del inicio de síntomas.

Método: Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de un fragmento de ADN presente en especies patógenas del género *Leptospira*.

Esta técnica permite detectar la infección en la fase inicial de la enfermedad.

Tipo de muestra: Sangre/EDTA.

Resultados posibles:

Detectable: Confirma LEP.

No Detectable: Sospechoso. Se realiza método indirecto para definición.

⇒ Métodos Indirectos

Investigación de Anticuerpos

Muestra tomada después de los 5 días desde el inicio de síntomas.

Identificación de anticuerpos anti-Leptospiras, ya sea mediante:

- Enzimoimmunoensayo (ELISA) IgG
- Macroaglutinación con Antígeno Termorresistente (Ag TR).

Los resultados posibles serán de tipo cualitativos:

- No Reactivo: Descarta LEP.
- Reactivo: Confirma LEP.

DIAGNÓSTICO DE DENGUE

SOSPECHA CLÍNICA ²²

- Antecedente de viaje menor a 2 semanas a área endémica; o picadura de mosquito menor a 2 semanas en localidad con casos declarados de DEN.
- Duración de la fiebre menor a 7 días.
- Cuadro clínico compatible:

DENGUE CLÁSICO: Fiebre de inicio brusco con bradicardia relativa, escalofríos, malestar general, cefaleas, dolor retroocular, exantema macular, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, tos y coriza.

Defervescencia hacia el 3° a 6° día, y posteriormente reaparición de la fiebre y de un segundo exantema.

FIEBRE DENGUE HEMORRÁGICA:

Presencia simultánea de enfermedad clínicamente compatible con DEN, Trombocitopenia y Hemoconcentración. En las formas más graves con presentación de Shock.

- Trombocitopenia < 150.000 (usualmente <100.000/ mm³), coincidente con:
 - Datos de extravasación de plasma, definidos por: Hemoconcentración (aumento del Hematocrito > 20%), hipoalbuminemia, hipotensión y/o shock; hemorragia grave; o presencia de derrame pleural bilateral (en el contexto de extravasación plasmática).

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA ²⁴

Cuadro clínico compatible, más alguno de los siguientes:

- Serología (+) para DEN

La misma se definirá por:

⇒ Método Directo

PCR para detección de DEN

Muestra tomada hasta los 7 días de inicio de fiebre.

Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de un fragmento de ARN del extremo 5' NC del genoma de los Virus Dengue1, Dengue2, Dengue3 y Dengue4; revelado por electroforesis en gel de agarosa con bromuro de etidio y transluminación ultravioleta (UV).

Tipo de muestra: Suero.

Los resultados posibles serán:
 -Positivo: Con dicho resultado se procede a identificación viral posterior mediante corrida electroforética, IF o secuenciación nucleológica.
 -No detectable: se solicita 2º muestra.

⇒ Métodos Indirectos
 Detección de Anticuerpos
 Muestra tomada luego de los 7 días desde el inicio de fiebre.

Por medio de Enzimoimmunoensayo (ELISA IgM).

Los resultados posibles serán:
 - Detectable: Confirma DEN.
 - No detectable: Descarta DEN.

DIAGNÓSTICOS DE HANTAVIRUS

SOSPECHA CLÍNICA ²³

- Antecedente de contacto con roedores, áreas donde habitan los mismos, residencias o elementos que pudieran estar contaminadas con orina o heces de roedores.
- Duración de la fiebre menor a 7 días.
- Cuadro clínico compatible con:

FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL:

Triada clásica de fiebre: insuficiencia renal aguda (creatinina sérica mayor a 1.2 mg/dl) y trombocitopenia (< 150.000).
 -Leucocitosis >10.000/ mm³ con Neutrofilia.
 -VES baja, normal o poco elevada.

SINDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS:
 Náuseas, vómitos, dolor abdominal. Aparición de disnea progresiva. Desarrollo de edema pulmonar. Ausencia absoluta de síntomas respiratorios en vías superiores.
 -Hemoconcentración.
 -Leucocitosis con desviación a la izquierda o linfocitosis atípica.
 -Trombocitopenia leve.
 -KPTT, LDH, GOT o GPT discretamente aumentados.

- Linfocitos irritativos en frotis de sangre periférica.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA ²⁴

Cuadro clínico compatible, más alguno de los siguientes:

- Serología (+) para HAN:

La misma se definirá por:

⇒ Evaluación en Fase Aguda

Detección de anticuerpos IgM
 Fase aguda: inicio de síntomas menor a 15 días.

Por medio de enzimoimmunoensayo (ELISA IgM) contra Virus Maciel en muestra de suero.

En caso de resultado positivo: se considera como caso CONFIRMADO y procede a la determinación de PCR.

PCR para detección de Hantavirus
 Fase aguda: inicio de síntomas menor a 15 días.

Por medio de PCR real time en muestra de coágulo. Se realiza en los casos confirmados para determinar genotipo.

⇒ Evaluación en Convalecencia

Detección de anticuerpos IgG
Fase de convalecencia: inicio de síntomas mayor a 15 días.

Por medio de enzimoimmunoensayo (ELISA IgG) contra Virus Maciel en muestra de suero. En caso de resultado positivo: se considera seroconversión.

CONSIDERACIONES RESPECTO DE MÉTODOS SEROLÓGICOS DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA:

Cabe destacar que si bien existen otras determinaciones serológicas para arribar al diagnóstico de las enfermedades endémicas abordadas, se realizó confirmación diagnóstica solo mediante los métodos descritos en las páginas anteriores. La justificación de este hecho reside en el concepto de "Centro Nacional de Red de Laboratorios de la Argentina", el cual establece laboratorios nacionales de referencia por regiones y provincias, a modo de integrar y homogeneizar la vigilancia epidemiológica.

El Laboratorio Nacional de Referencia cumple funciones de diagnóstico referencial, investigación y desarrollo metodológico, capacitación y transferencia tecnológica, provisión de reactivos específicos y material de referencia, comunicación, informatización, capacitación continua, redacción y difusión de manuales de procedimientos, consolidación anual de datos, diseño y ejecución de proyectos de investigación e interacción con otras redes²⁴.

En este sentido, en la provincia de Santa Fe, y más específicamente en la ciudad de Rosario; ante sospecha de caso de FHA, LEP, DEN o HAN; se procede a obtención de muestra sanguínea y posterior remisión para análisis al Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR).

En el presente trabajo se han expuesto y desarrollado aquellas determinaciones serológicas utilizadas por dicho laboratorio nacional de referencia, a enumerar en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los métodos serológicos de confirmación diagnóstica.	
FHA	PCR Real-Time aislamiento de Virus Junín. ELISA para detección de anticuerpos IgG contra Virus Junín
LEP	PCR para detección de Leptospira. ELISA o Macroaglutinación con Ag-TR para detección de anticuerpos IgG contra Leptospira.
DEN	PCR para detección de ARN-Dengue. ELISA para detección de anticuerpos IgM contra Dengue.
HAN	PCR Real Time genotipo de Virus Maciel. ELISA para detección de anticuerpos IgM e IgG contra Virus Maciel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (PASW Statics versión 18).

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar.

Las medias de 2 grupos se compararon con la Prueba de la t de Student de medidas independientes.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la X^2 de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman en función del carácter continuo o categórico de las mismas.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue 0,05.

El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%.

Para determinación de la Sensibilidad y Especificidad se utilizó análisis mediante Curvas ROC.

Se calculó el Valor Predictivo Positivo con la fórmula: Valor Predictivo Positivo = verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos positivos.

Se calculó el Valor Predictivo Negativo con la fórmula: Valor Predictivo Negativo = verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos negativos.

Se realizó análisis multivariado utilizando regresión logística binaria y el modelo se controló con test de bondad de Hosmer y Lemeshow.

INTERVENCIONES

A todos los pacientes ingresados en el estudio se les confeccionó historia clínica habitual y se les realizó examen físico completo.

Al respecto de los métodos complementarios efectuados, a todos los pacientes se les realizó:

- Radiografía de tórax (frente).
- Laboratorio sanguíneo que incluyó: hemograma completo – determinación de Hematocrito (HTO), Hemoglobina (Hb), recuento de leucocitos y recuento de plaquetas –.
- Velocidad de eritrosedimentación (VES), creatinina plasmática (Cr), urea plasmática (Ur), transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina total (BT) y directa (BD).
- Orina completa con solicitud de evaluación de presencia de Células de Milani.
- Serologías de rutina, que incluyeron: virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), VDRL, serología para Toxoplasmosis, Chlamydia, Micoplasma y para Chagas.
- Frotis de Sangre Periférica.
- Hemocultivos periféricos x 2 para gérmenes comunes y urocultivo.

VARIABLES

Se utilizaron las siguientes variables para la confección de la base de datos estadística:

VARIABLES EVALUADAS SÍNTOMAS y SIGNOS		
1. Cefalea	SÍ	NO
2. Dolor retroocular	SÍ	NO
3. Mialgias	SÍ	NO
4. Artralgias	SÍ	NO
5. Dolor abdominal	SÍ	NO
6. Dolor torácico	SÍ	NO
7. Inyección conjuntival	SÍ	NO
8. Ribete gingival	SÍ	NO
9. Poliadenopatías	SÍ	NO
10. Hepatomegalia	SÍ	NO
11. Esplenomegalia	SÍ	NO
12. Náuseas	SÍ	NO
13. Vómitos	SÍ	NO
14. Diarrea	SÍ	NO
15. Exantema	SÍ	NO
16. Petequia/ Enantema	SÍ	NO
17. Hemorragia	SÍ	NO
18. Tos	SÍ	NO
19. Expectorcación	SÍ	NO
20. Disnea	SÍ	NO
21. Fotofobia	SÍ	NO
22. Sonofobia	SÍ	NO

VARIABLES EVALUADAS CULTIVOS y SEROLOGÍAS DE RUTINA		
1. Urocultivo		
2. Hemocultivos periféricos x 2		
3. IgM para VEB		
4. IgM para CMV		
5. IgM para VHC		
6. Ag-s para VHB		
7. ELISA para HIV		
8. IgM para Toxoplasmosis		
9. VDRL		
10. IgM para Chlamydia		
11. IgM para Micoplasma		
12. HAI y ELISA para Chagas		

VARIABLES EVALUADAS LABORATORIO			
1. Anemia	SÍ	NO	
2. Valor absoluto de HTO y Hb			
3. Leucopenia	SÍ	NO	
4. Leucocitosis	SÍ	NO	
5. Valor absoluto de leucocitos			
6. Trombocitopenia	SÍ	NO	
7. Valor absoluto de plaquetas			
8. Cr >1,4 mg/dl	SÍ	NO	
9. Valor absoluto Cr			
10. Ur >40 mg/dl	SÍ	NO	
11. Valor absoluto Ur			
12. BT >1 mg/dl	SÍ	NO	
13. Valor absoluto BT			
14. BD >0,3 mg/dl	SÍ	NO	
15. Valor absoluto BD			
16. GPT >35 UI/Lt.	SÍ	NO	
17. Valor absoluto GPT			
18. GOT >35 UI/Lt.	SÍ	NO	
19. Valor absoluto GOT			
20. FAL >92 UI/Lt.	SÍ	NO	
21. Valor absoluto FAL			
22. Valor absoluto de VES			
23. Células de Milani en ORINA	SÍ	NO	

VARIABLES EVALUADAS FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA		
1. Linfocitos Irritativos	SÍ	NO
2. Monocitos vacuolados	SÍ	NO

VARIABLES EVALUADAS SEROLOGÍA ESPECÍFICA		
1. <u>FHA</u> PCR – PCR real time o ELISA	POSITIVA	NEGATIVA
2. <u>LEP</u> PCR – PCR real time ELISA o Macroaglutinación	POSITIVA	NEGATIVA
3. <u>DEN</u> PCR – PCR real time o ELISA	POSITIVA	NEGATIVA
4. <u>HAN</u> PCR – PCR real time o ELISA	POSITIVA	NEGATIVA

VARIABLES EVALUADAS RADIOGRAFÍA DE TÓRAX		
1. Alteración radiológica	SÍ	NO
2. Infiltrado intersticial bilateral	SÍ	NO
3. Derrame pleural bilateral	SÍ	NO

Asimismo, se incluyeron los datos referentes al probable factor de contagio de la enfermedad:

VARIABLES DE CONTAGIO RESIDENCIA		
1. Nudo 4	SÍ	NO
2. Nudo 5	SÍ	NO
3. Otro Nudo	SÍ	NO
4. Residencia Urbana	SÍ	NO
5. Residencia Peri-Urbana	SÍ	NO
6. Residencia Rural	SÍ	NO

VARIABLES DE CONTAGIO ÁREA LABORAL		
1. Residencia Urbana	SÍ	NO
2. Residencia Peri-Urbana	SÍ	NO
3. Residencia Rural	SÍ	NO

*NOTA: En los casos en los que el paciente se encontraba desocupado, fuera ama de casa o estudiante; se consideró el área de residencia.

VARIABLES DE CONTAGIO FOCO DE CONTAGIO PROBABLE		
1. Presunción o antecedente claro de contacto con animal	SÍ	NO
2. Perros	SÍ	NO
3. Ratas	SÍ	NO
4. Pájaros	SÍ	NO
5. Contacto con aguas servidas	SÍ	NO
6. Viaje reciente (<30 días)	SÍ	NO

*NOTA: Se consideró "presunción de contacto" a alguno de los siguientes: concurrencia recreativas a áreas rurales o donde el paciente conociera de la presencia de animales; o visualización previa de animales domiciliarios o peri-domiciliarios que pudieran haber estado en contacto con superficies (y por ende contaminarlas).

Respecto de "Viajes" se consideró antecedente positivo en las siguientes circunstancias: paciente residente de Otro Nudo, que concurrió a Nudo 4 o Nudo 5; o paciente residente de Nudo 4 o Nudo 5 que hubiera relatado viaje a zona endémica en los últimos 30 días.

Al respecto de la evolución de los pacientes, los datos recolectados comprendieron:

- Tiempo de permanencia hospitalaria.
- Administración de antibióticos.
- Administración de plasma de convaleciente.
- Requerimiento de Terapia Intensiva (UTI).
- Desenlace de la enfermedad.

En relación a los mismos, se consideraron las siguientes variables:

VARIABLES EVALUADAS EVOLUCIÓN CLÍNICA		
1. Permanencia hospitalaria <48 horas	SÍ	NO
2. Permanencia hospitalaria >48 horas	SÍ	NO
3. Administración de antibióticos	SÍ	NO
4. Realización de plasma hiperinmune	SÍ	NO
5. Requerimiento de Cuidados Críticos	SÍ	NO
6. Alta Médica	SÍ	NO
7. Óbito	SÍ	NO

En resumen, se evaluaron 88 variables relacionadas, en el contexto de consulta de SFIA.

Se realizó ficha interna de recolección para los datos incluidos en el estudio (Anexo 3).

Se realizó Ficha de Investigación de Caso de Síndrome Febril – Caso Sospechoso; la cual se envió a Laboratorio Provincial de Referencia: CEMAR – Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (Anexo 4).

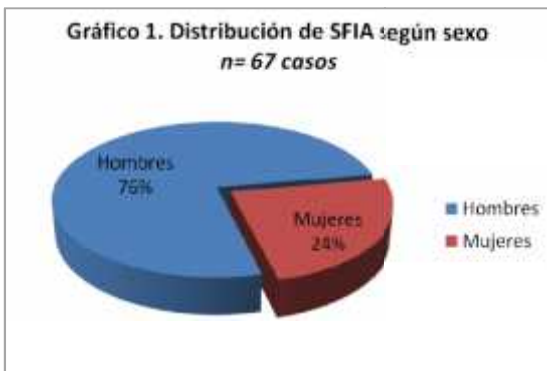
RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO OBSERVACIONAL

Se analizaron 67 casos de Síndrome Febril Inespecífico Agudo.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

De los 67 casos: 51 (76,1%) fueron hombres y 16 (23,9%) mujeres (Gráfico 1). La edad promedio fue de 32 años \pm 10,9 (min. 15, máx. 62).



Respecto de distribución por nodo: correspondieron 60 (89,6%) al nodo Rosario, 5 (7,5%) al nodo Venado Tuerto y 2 (3%) no pertenecieron a ninguno de los 2 nodos, sino que se encontraban de paso al momento de desarrollo de fiebre. (Gráfico 2).



Respecto del domicilio: 32 (47,8%) pacientes correspondieron a la categoría periurbano, 30 (44,8%) a la categoría urbano y 4 (6%) a la categoría rural. (Gráfico 3).



Respecto del área de desempeño laboral: 32 (47,8%) que relataron trabajo con sede Urbana, 21 (31,3%) con trabajo con sede Periurbana, 9 (13,4%) en área Rural y 5 (7,5%) que relataron actividades en Puerto y Río. (Gráfico 4).



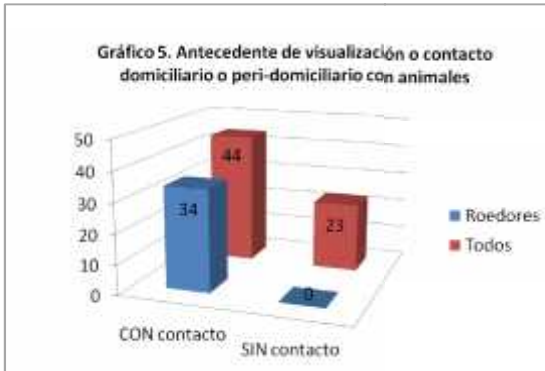
Respecto de viajes: 62 (92,5%) no relataron viaje fuera de su nodo de residencia en los últimos 30 días y 5 (7,5%) relataron viajes.

De estos últimos 5: 2 pacientes tenían residencia en región norte de la provincia de Santa Fe y el antecedente de viaje fue hacia Nodo 4.

Los otros 3 pacientes tenían como profesión chofer.

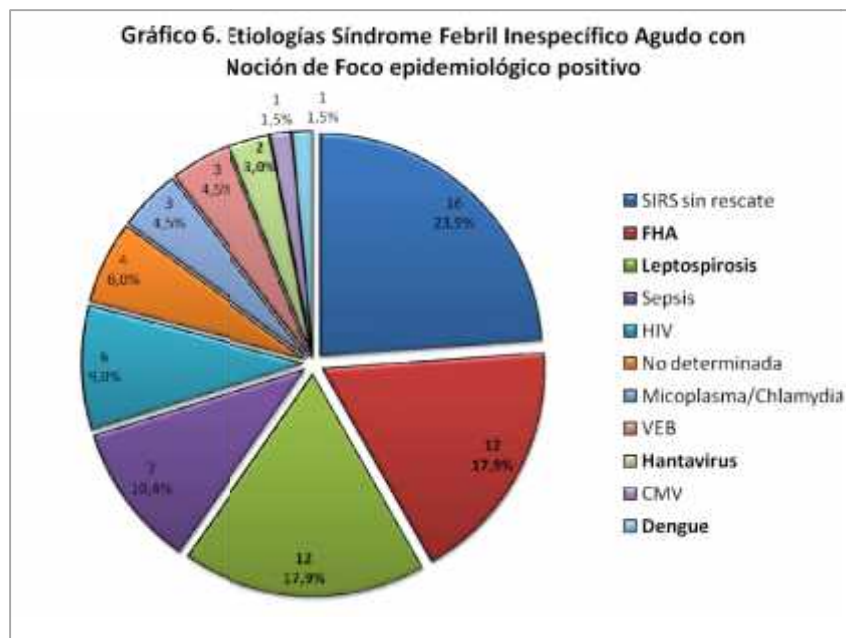
Respecto del contacto previo con animales: hubo 44 (65,7%) que relataron contacto con roedores, perros, pájaros o sus hábitats naturales:

De ellos, respecto de roedores: 34 (77,2%) relataron presencia de roedores peri-domiciliarios, visualización en propio domicilio, visualización en casa colindante o contacto directo por desempeño laboral. (Gráfico 5).



ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE FRECUENCIAS

Al respecto de etiología hallada como causa de SFIA, se encontró: (Gráfico 6).



Causas Endémicas:

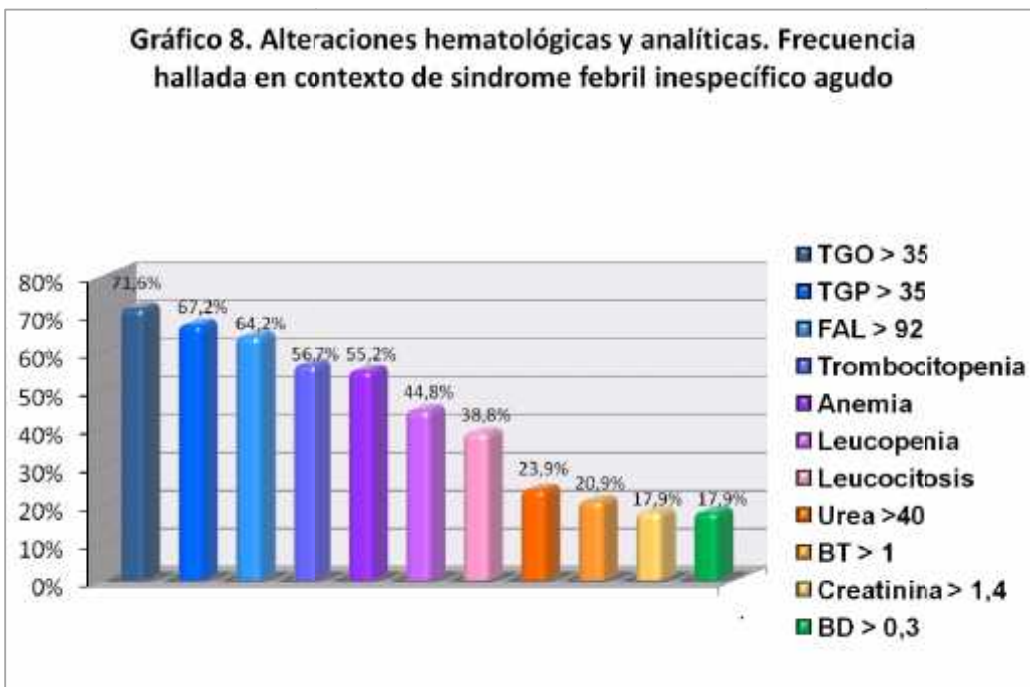
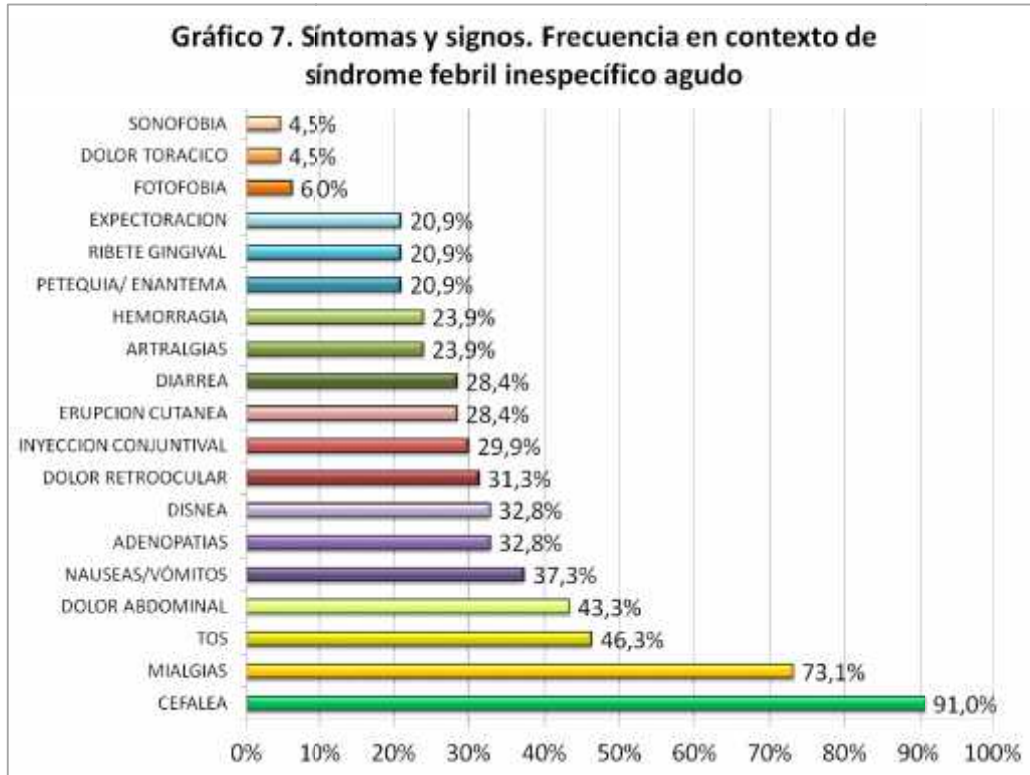
- FHA: 12 casos (17,9%).
- LEP: 12 casos (17,9%).
- DEN: 1 caso (1,5%).
- HAN: 2 casos (3%)

Causas No Endémicas:

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) sin rescate microbiológico y con respuesta a antibioticoterapia empírica: 16 (23,9%)
- Sepsis de la comunidad: 7 (10,4%)
- Sme. Retroviral Agudo por HIV: 6 (9%)
- Infección Aguda por VEB: 3 (4,5%).
- Infección por Micoplasma o Chlamydia: 3 (4,5%).
- Infección Aguda por CMV: 1 (1,5%).
- Causa no determinada: 4 (6%).

Los síntomas y signos más frecuentemente hallados al ingreso de casos de SFIA pueden verse en el Gráfico 7.

Las alteraciones hematológicas y analíticas halladas con mayor frecuencia en contexto de SFIA pueden verse en el Gráfico 8.



De los 67 pacientes incluidos en el estudio: 65 presentaron resolución del SFIA y 2 fallecieron. Entre los pacientes que presentaron curación: 6 presentaron permanencia en Sala de Clínica <48 horas, 46 presentaron permanencia en Sala >48 horas y 13 de ellos requirieron cuidados en Unidad de Terapia Intensiva (UTI). (Gráfico 9).

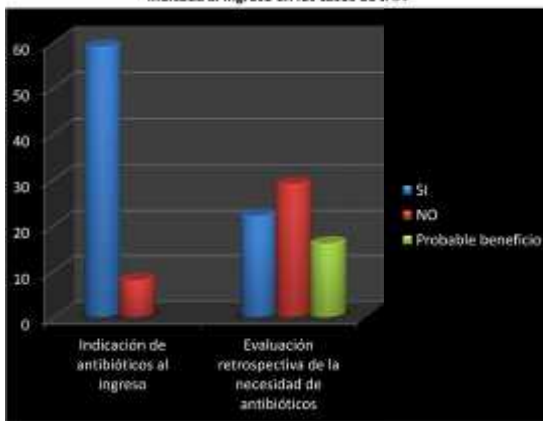
Gráfico 9. Evolución de los pacientes ingresados por SFIA



En 59 de los 67 casos se indicó antibioticoterapia empírica en contexto de SFIA al ingreso hospitalario.

Retrospectivamente solo 22 casos presentaron diagnóstico con necesidad de tratamiento antibiótico (12 casos de LEP, 7 casos de sepsis de la comunidad y 3 casos de infección por Chlamydia-Micoplasma) y 16 posiblemente se beneficiaron de la misma (dado que el diagnóstico final otorgado en dichos casos fue el de "SIRS con respuesta a antibioticoterapia empírica"). (Gráfico 10).

Gráfico 10. Evaluación retrospectiva de la indicación de antibioticoterapia indicada al ingreso en los casos de SFIA



Se realizó indicación de Plasma Hiperinmune de Convaleciente en 18 de los 67 pacientes que presentaron SFIA. (Tabla 11).

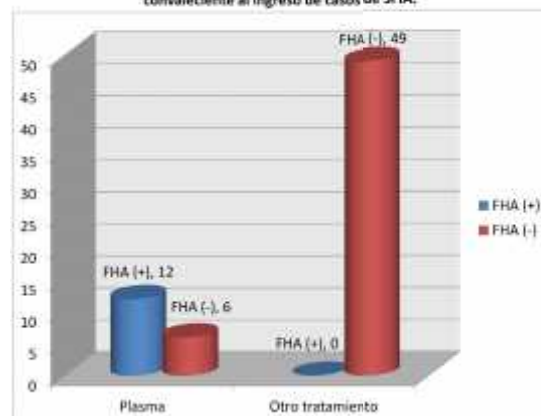


En un análisis retrospectivo, solo 12 de esos 18 pacientes presentaron diagnóstico final de FHA. Entre los 49 que no recibieron plasma, ninguno tuvo diagnóstico retrospectivo de FHA. (Tabla 3 y Gráfico 12).

Tabla 3. Evaluación retrospectiva de la indicación de plasma hiperinmune de convaleciente al ingreso por SFIA

Tratamiento realizado	Diagnóstico de FHA	
	POSITIVO	NEGATIVO
PLASMA	12	6
OTRO	0	49

Gráfico 12. Evaluación retrospectiva de la indicación de plasma hiperinmune de convaleciente al ingreso de casos de SFIA.



ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES EVALUADAS

ANÁLISIS DE ACUERDO AL SEXO

La distribución de enfermedad endémica por sexo, mostró predominio en el sexo masculino, con: 83% para FHA; 100% para LEP; 100% para DEN y 100% para HAN; $p=0,027$. (Tabla 4).

Tabla 4. Cantidad de casos confirmados para cada enfermedad endémica diferenciado según sexo

ENFERMEDAD ENDEMICAS	DISTRIBUCIÓN		
	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
FHA	10	2	12
LEP	12	0	12
DEN	1	0	1
HAN	2	0	2

Al comparar la presencia de diagnóstico específico de SFAI con la presencia de los diferentes síntomas, signos y datos obtenidos a través de la metodología complementaria, se observaron los siguientes hallazgos:

- Hallazgos obtenidos respecto de las variables de SÍNTOMAS y SIGNOS:

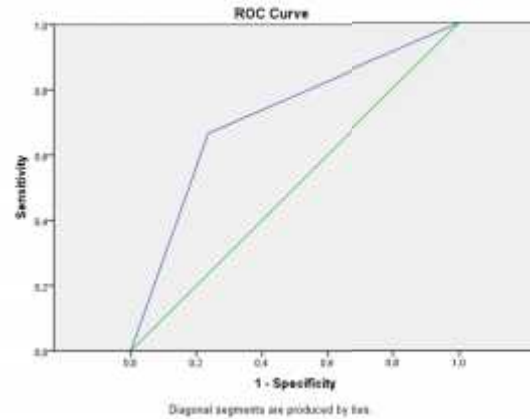
FHA y DOLOR RETROOCULAR

Un 66,7% de los pacientes con diagnóstico de FHA presentaron de dolor retroocular, con un valor de $p=0,004$; $OR=6,462$ e $IC=1,672-24,971$.

La Sensibilidad del signo para la detección de FHA fue del 66%, con un Valor Predictivo Positivo para diagnóstico de la enfermedad del 38%.

La ausencia de este signo al momento de consulta mostró una Especificidad del 76% para ausencia de enfermedad, con un Valor Predictivo Negativo del 91%. (Gráfico 13).

Gráfico 13. Curva ROC. Dolor retroocular - FHA
Sensibilidad para la detección de casos de FHA.
Especificidad para detección de casos sin enfermedad



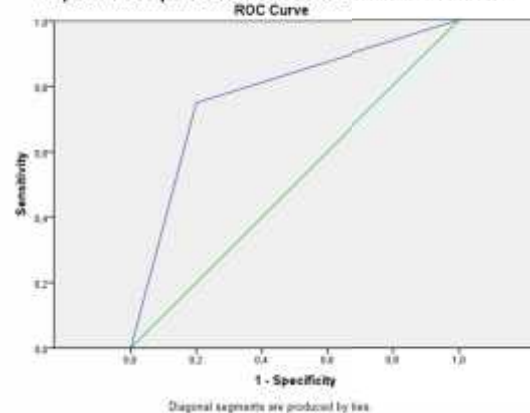
FHA e INYECCIÓN CONJUNTIVAL

Un 75% de los pacientes con diagnóstico de FHA presentaron inyección conjuntival, con un valor de $p<0,001$; $OR=12$ e $IC=2,775-51,888$.

La Sensibilidad del signo para detección de FHA fue del 75%, mostrando un Valor Predictivo Positivo del 45% para el diagnóstico de la enfermedad.

La Especificidad de la ausencia de este signo para ausencia de enfermedad fue del 80%, con un Valor Predictivo Negativo del 93%. (Gráfico 14).

Gráfico 14. Curva ROC. Inyección Conjuntival - FHA
Sensibilidad para la detección de casos de FHA.
Especificidad para detección de casos sin enfermedad



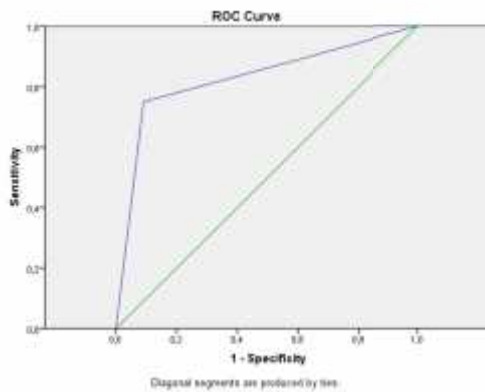
FHA y ENANTEMA-PETEQUIA

Un 75% de los pacientes con diagnóstico de FHA presentaron enantema-petequia, con un valor de $p < 0,001$; OR=30 e IC=6,071-148,240.

La Sensibilidad del signo para detección de FHA fue del 75%, con un Valor Predictivo Positivo del signo para diagnóstico del 64%.

La ausencia de este signo al momento de consulta mostró una Especificidad del 90% para ausencia de enfermedad, con un Valor Predictivo Negativo del 94%. (Gráfico 15).

Gráfico 15. Curva ROC. Enantema/ Petequia- FHA
Sensibilidad para la detección de casos de FHA.
Especificidad para detección de casos sin enfermedad



FHA y RIBETE GINGIVAL

El 100% de los pacientes con diagnóstico de FHA presento ribete gingival, con un valor de $p < 0,001$. (Tabla 5).

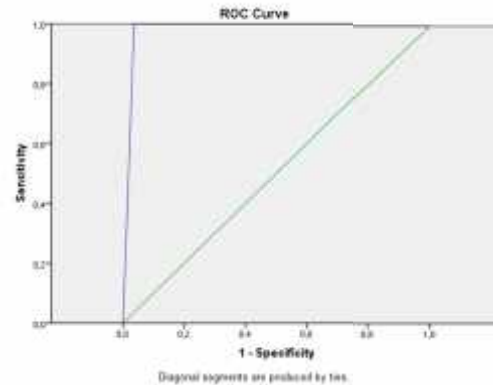
Tabla 5. Presencia de Ribete Gingival en FHA

		FHA		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
RIBETE GINGIVAL SI	Count	12	2	14
	% within FHA	100,0%	3,8%	20,0%
NO	Count	0	53	53
	% within FHA	0%	96,4%	79,1%
Total	Count	12	55	67
	% within FHA	100,0%	100,0%	100,0%

La Sensibilidad del signo para detección de FHA fue del 100%, con un Valor Predictivo Positivo para diagnóstico de la entidad del 85%.

La ausencia de este signo al momento de consulta mostró una Especificidad del 96% para ausencia de enfermedad, con un Valor Predictivo Negativo del 100%. (Gráfico 16).

Gráfico 16. Curva ROC. Ribete Gingival - FHA
Sensibilidad para la detección de casos de FHA.
Especificidad para detección de casos sin enfermedad



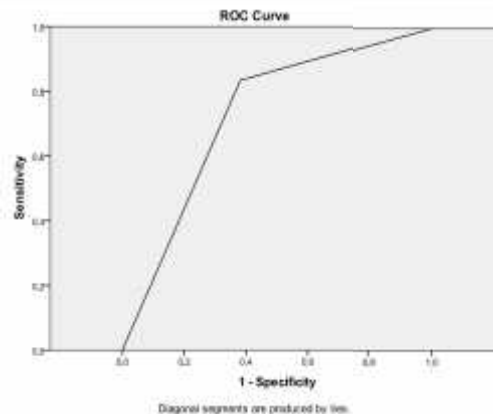
LEP y TOS

Un 83,3% de los pacientes con diagnóstico de LEP presentaron tos, con un valor de $p = 0,005$; OR=8,095 e IC=1,614-40,608.

La Sensibilidad fue del 83%, con un Valor Predictivo Positivo del 32%.

La Especificidad de signo para ausencia de LEP fue 61%, y el Valor Predictivo Negativo fue del 94%. (Gráfico 17).

Gráfico 17. Curva ROC. Tos - LP
Sensibilidad para la detección de casos de Leptospirosis.
Especificidad para detección de casos sin enfermedad.



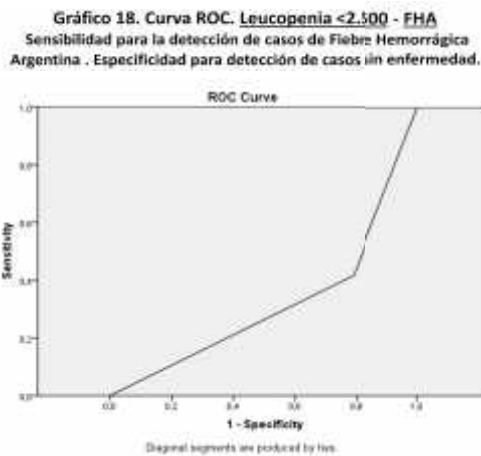
- Hallazgos obtenidos respecto de las variables de LABORATORIO:

FHA y leucopenia < 2.500/mm³

Un 58,3% de los pacientes con diagnóstico de FHA presentaron leucopenia <2.500/mm³, con un valor de p= 0,001; OR=5,289 e IC=1,354-20,662.

El análisis estadístico entre el diagnóstico de FHA y Leucopenia con un punto de corte de <2500/mm³ mostró: una Sensibilidad para detección de FHA del 58%, con un Valor Predictivo Positivo del 43%.

La Especificidad fue del 79%, con un Valor Predictivo Negativo del 87%. (Gráfico 18)



Puede observarse que el rango de leucopenia vario entre los 1.300/mm³ y los 3.800/mm³. (Gráfico 19).

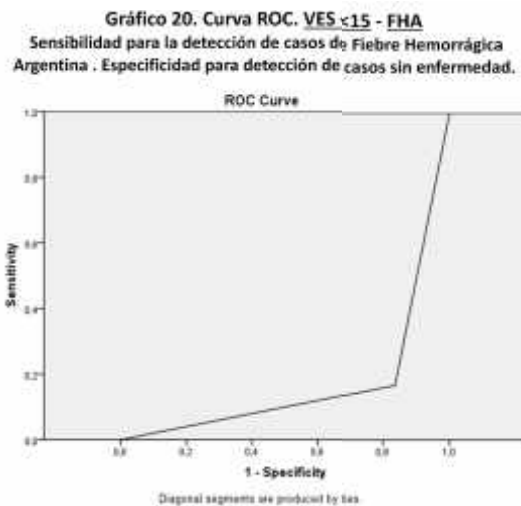


FHA y valor de VES < 15 mm/ 1° hora

Un 83,3% de los pacientes con diagnóstico de FHA presentaron VES <15 mm/ 1° hora; con un valor de p<0,001; OR=25,556 e IC=4,773-136,827

La Sensibilidad y Especificidad para este punto de corte de VES para detección de FHA fue del 83%.

El Valor Predictivo Positivo para diagnóstico de la enfermedad fue del 52% y un Valor Predictivo Negativo para definir ausencia de enfermedad del 95%. (Gráfico 20).



Puede observarse que el rango de VES vario entre los 1/mm³ y 25/mm³. (Gráfico 21).

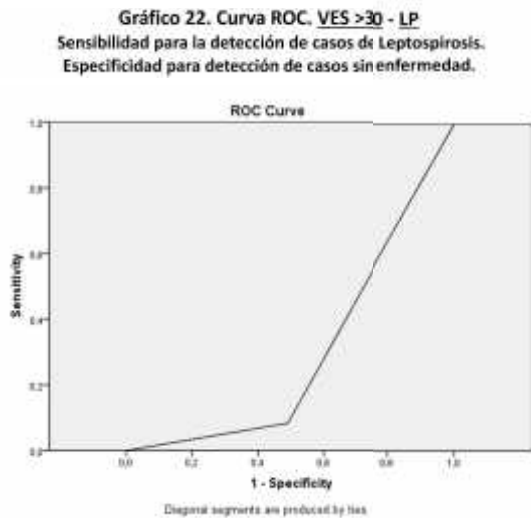


LEP y VES > 30 mm/1° hora

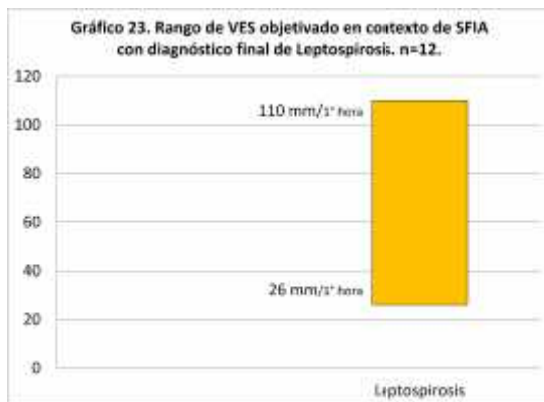
Un 91,7% de los pacientes con diagnóstico de LEP presentaron VES >30 mm/ 1°hora, con un valor de p=0,002; OR=10,607 e IC=1,281- 87,865.

La Sensibilidad fue del 91%, con un Valor Predictivo Positivo del 30%.

La Especificidad de este punto de corte para detección de LEP fue del 54%, y el Valor Predictivo Negativo fue del 96%. (Gráfico 22).



Puede observarse que el rango de VES vario entre los 26/mm³ y 110/mm³. (Gráfico 23).



- Hallazgos obtenidos respecto de las variables RADIOLOGÍA:

LEP e infiltrados pulmonares bilaterales

El 100% de los pacientes con LEP presentaron infiltrado pulmonar bilateral detectado mediante radiografía de tórax frente, con un valor de p< 0,001 (Tabla 6).

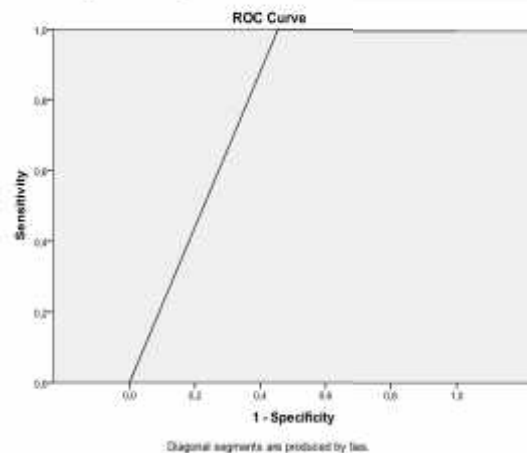
Tabla6. Infiltrado radiológico y LEP

			LEPTOSPIROSIS		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
R. TX	INFILTRADOS	Count	12	25	37
	BILATERALES	% within LEPTOSPIROSIS	100.0%	45.5%	55.2%
	NORMAL	Count	0	30	30
		% within LEPTOSPIROSIS	.0%	54.8%	44.8%
Total		Count	12	55	67
		% within LEPTOSPIROSIS	100.0%	100.0%	100.0%

La Sensibilidad fue del 100%, con un Valor Predictivo Positivo del 32%.

La Especificidad fue del 54%, con un Valor Predictivo Negativo del 100%. (Gráfico 24).

Gráfico 24. Curva ROC. Infiltrados radiológicos bilaterales - LP.
Sensibilidad para la detección de casos de Leptospirosis. Especificidad para detección de casos sin enfermedad.



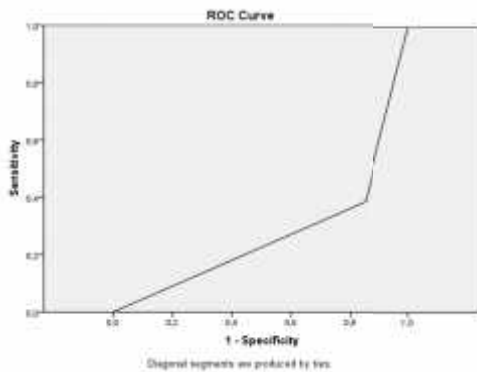
- Hallazgos obtenidos respecto de las variables de EVOLUCIÓN:

REQUERIMIENTO DE UTI

La única variable que mostró asociación estadísticamente significativa con el requerimiento de ingreso a UTI durante la evolución, fue la presencia de hemorragia en 2 o más sitios ($p=0,001$); OR=9,200 e IC=2,394-35,353.

La Sensibilidad fue del 61% con un Valor Predictivo Positivo del 33%. La Especificidad fue del 76%, con un Valor Predictivo Negativo del 91%. (Gráfico 25).

Gráfico 25. Curva ROC. Hemorragia-Requerimiento de UTI.



Al realizar el análisis multivariado para la variable Requerimiento de UTI, ajustado por el diagnóstico de enfermedad, sexo, presencia de hemorragia y tratamiento; la única variable que persistió con asociación fue la presencia de sangrado. (Tabla 7)

Tabla 7. Análisis Multivariado de variables para Requerimiento de UTI

	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
			Lower	Upper
HEMORRAGIA(1)	.001	18,678	3,281	108,354
SEXO(1)	.119	7,193	.603	85,820
PLASMA(1)	.159	5,561	.510	60,848
FHA(1)	.132	.124	.008	1,876
LEPTOSPIROSIS(1)	.577	.557	.071	4,359
DENGUE(1)	1,000	.000	.000	
HANTA(1)	.999	.000	.000	
Constant	.999	5,523E18		

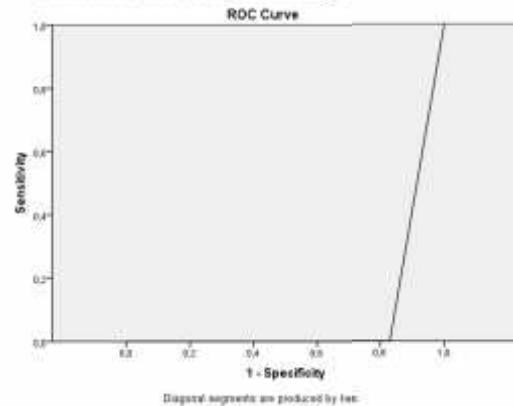
MORTALIDAD

La asociación de la variable mortalidad con el requerimiento de UTI mostró un valor de $p=0,035$ (Test de Fisher).

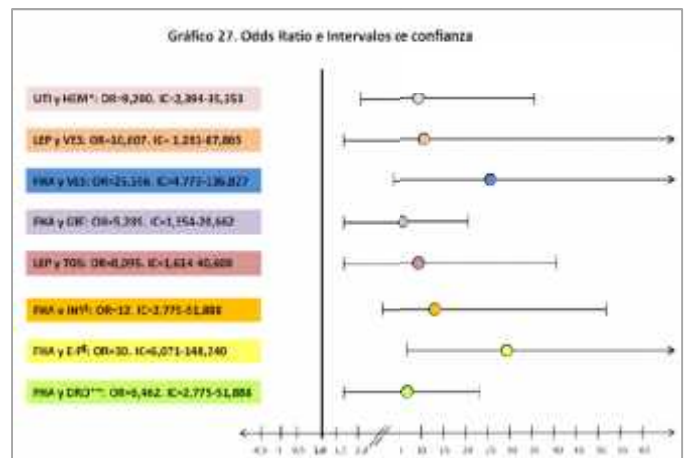
La Sensibilidad fue del 100%, con un Valor Predictivo Positivo del 15%.

La Especificidad fue del 83%, con un Valor Predictivo Negativo del 100%. (Gráfico 26).

Gráfico 26. Curva ROC. Mortalidad-Requerimiento de UTI.



El resumen de los resultados de OR e IC se muestra en el Gráfico 27.



Referencias: * HEM: Hemorragia. †GB: Glóbulos blancos.
 ‡INY: Inyección conjuntival. ¶E-P: Enantema-Petequia.
 **DRO: Dolor retroocular.

DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra que existen características clínicas, analíticas y radiológicas que permiten establecer determinado nivel de relación con el diagnóstico final de FHA y LEP.

Características Demográficas

En el presente trabajo se demostró que el SFIA presenta una mayor frecuencia en hombres que en mujeres; lo cual resulta similar al porcentaje descripto en el estudio de Troyes et al ¹, aunque cabe destacar que dicho trabajo fue realizado en Perú, y entre los años 2004 - 2005. No se han hallado otros trabajos de este tipo para realizar comparaciones.

En todas las enfermedades endémicas evaluadas en este trabajo se demostró una mayor frecuencia de diagnóstico en pacientes masculinos. Estos datos son compatibles con resultados de diferentes trabajos que reportan la mayor afección en sexo masculino, con una frecuencia de: 65,9%-80% para FHA^{5, 25}, un 83% para LEP⁶ y un 79,7% para HAN⁹. Para DEN, no se han hallado descripciones de frecuencia según sexo en los reportes hallados ^{2,12}.

La edad promedio hallada en este trabajo fue similar a las edades reportadas para FHA, LEP, HAN ^{4, 5, 6, 9}; sin hallarse descripción respecto a la edad promedio para DEN en los reportes revisados ^{2,12}.

La evaluación de la distribución geográfica de las residencias de los pacientes, mostró un predominio de la categoría periurbano; seguida por la categoría urbano y la categoría rural. Respecto de las áreas de desempeño laboral: la mayoría relato trabajo urbano; seguida en frecuencia por el periurbano, el rural y la relacionada a actividad portuaria o con cercanía al río. La distribución para nodo Rosario fue

ampliamente superior comparativamente con el nodo Venado Tuerto y con otros Nodos. La mayoría de pacientes relato contacto previo con animales. Los datos no resultan coincidentes para FHA a lo que respecta a residencia local, en comparación a observaciones no publicadas⁵, que han reportado un 100% de residencia urbana para ciudad de Rosario o localidades cercanas; con un desempeño laboral del 26,8% en zona rural; tal vez esta diferencia reside en que en dicho estudio no se realiza consignación de las distancias entre la residencia/ área laboral del paciente y los límites geográficos considerados para la definición "urbana". No se hallaron datos referentes al respecto de antecedente de contacto o presunción de contacto con animales en dicho trabajo. A partir de los datos obtenidos en este estudio, podría determinarse una distribución con mayor tendencia urbana por sobre la rural. No se han hallado referencias porcentuales sobre distribuciones geográficas de residencia, desempeño laboral o contacto con animales en relación con LEP, HAN y DEN ^{2, 4, 6, 7, 8, 9, 12}.

Análisis epidemiológico comparativo

La frecuencia de diagnósticos confirmados para las enfermedades endémicas FHA, LEP, DEN y HAV en contexto de SFIA en este trabajo difiere de la hallada en los reportes del Boletín Integrado de Vigilancia de la Nación Argentina².

En este trabajo se halló, por mayor frecuencia de diagnóstico de FHA y LEP, seguido por HAN y finalmente por DEN; a diferencia de los datos publicados a nivel nacional que indican, para los años 2013 y 2014, en orden de frecuencia para casos confirmados: DEN, LEP, HAN y FHA. Asimismo, si se comparan los resultados obtenidos con los datos de dicho boletín correspondientes al mismo período en la provincia de Santa Fe, también se observa discordancia, ya que por orden de frecuencia en la provincia se informa: LEP, FHA y HAN; sin referencia a DEN²; aunque con conocimiento de tan solo 1 caso

confirmado en 2014 según la Notificación de Eventos Febriles en la provincia de Santa Fe 2014¹² (cabe destacar que la tasa de notificación/10.000 habitantes rondó del 0,11 al 2,12; y fue confeccionada al mes de Mayo de 2014).

Al analizar las etiologías correspondientes a SFIA, menos de la mitad de los pacientes presentó como diagnóstico final una enfermedad endémica. Más de la mitad de los pacientes presentó un diagnóstico diferente a enfermedad endémica, entre estos la gran mayoría correspondieron a: SIRS sin rescate microbiológico con buena respuesta a antibioticoterapia empírica y a sepsis de la comunidad; hallando en menor medida enfermedades víricas como HIV, VEB, CMV y gérmenes atípicos como *Mycoplasma* o *Chlamydia*. No pudo determinarse la causa determinante del SFIA en 4 de los 67 casos. Estos hallazgos no son coincidentes con los datos del estudio de Troyes et al publicados por la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública¹, donde solo pudo hallarse la etiología de 43,3% de los casos ingresados como síndrome febril agudo, y donde los diagnósticos hallados correspondieron, en orden de frecuencia, a: LEP, DEN, malaria, LEP más DEN, Rickettsiosis y Bartonelosis. Asimismo, los resultados de este trabajo también contrastan con los de Blanco et al²⁶, donde se relata una frecuencia de diagnóstico de HIV en contexto de síndrome febril inespecífico de 20,4%. No se han hallado otros trabajos que permitan comparar los datos obtenidos.

Análisis estadístico de las variables clínicas

En lo referente a los síntomas y signos hallados en contexto de SFIA, en orden de frecuencia, fueron: cefalea, mialgias, tos y dolor abdominal, náuseas y vómitos, adenopatías y disnea; y dolor retroocular. Estos datos no contrastan demasiado en comparación con datos conocidos¹ que

informan asimismo a la cefalea como el síntoma más frecuente, expresando sin embargo una mayor frecuencia para dolor retroocular y una menor para mialgias; aunque debe considerarse el hecho de que los diagnósticos finales en dicha publicación fueron de entidades endémicas diferentes a las reportadas en este trabajo.

En este estudio, notoriamente aquellos signos y síntomas presentados con menor frecuencia, como ser: inyección conjuntival, ribete gingival y enanema/petequia fueron los que presentaron asociación estadísticamente significativa. Este trabajo determinó que la presencia de dolor retroocular, inyección conjuntival y petequia/enanema se comportan como factores de riesgo para presentar FHA; con valores predictivos negativos elevados. Ribete gingival mostró el valor predictivo negativo más elevado para determinar ausencia de FHA. Asimismo, la presencia de tos se comportó como un factor de riesgo para presentar LEP, con un valor predictivo negativo alto. Si bien se han hallado trabajos que describen la frecuencia de síntomas y signos presentes al momento de consulta inicial de las diferentes enfermedades endémicas^{4, 6, 7, 8, 9}, ninguno de ellos describe la sensibilidad y especificidad de estas variables clínicas, como así tampoco describe el valor predictivo negativo de las mismas. En este sentido, se ha hallado el estudio de Martínez-Vega et al¹¹, que evalúa la asociación estadística entre los síntomas relatados al ingreso por pacientes donde se obtuvo diagnóstico final retrospectivo de DEN, y donde realizan una apreciación de la sensibilidad y valor predictivo de los signos incluidos; sin embargo no se ha podido establecer comparaciones entre los datos de ese estudio y los obtenidos en este trabajo, dado que en este último existe una importante limitación en el número de diagnósticos dados para DEN.

El único signo que se relaciono con el requerimiento de ingreso a UTI fue la presencia de hemorragia; siendo a su vez el ingreso a UTI la única variable que presentó asociación con la mortalidad. No se han hallado datos en referencia a signos pronósticos de requerimientos de cuidados críticos en otros trabajos.

Se halló una baja mortalidad en la población evaluada. Esto difiere de los porcentajes de mortalidad reportados para las enfermedades endémicas abordadas en este estudio, que han descripto una mortalidad de hasta el 10% para LEP²⁷, hasta del 30% para FHA⁴ y de hasta el 40% para HAN⁹. No se han reportado tasas de mortalidad para DEN en lo que va del 2014 ².

Análisis estadístico de las variables analíticas

Respecto de las variables relacionadas al laboratorio, las alteraciones analíticas más frecuentes fueron (en orden de frecuencia): aumento de la GOT y GPT, aumento de la FAL, trombocitopenia, anemia, leucopenia y leucocitosis. Si bien estas alteraciones son aquellas frecuentemente mencionadas en el contexto de sospecha de diferentes enfermedades endémicas, en lo que respecta a reporte global de SFIA no se ha hallado referencia sobre la frecuencia de alteración de estos parámetros en el estudio de Troyes et al ¹, ni se han hallado otros trabajos que hagan mención a estos datos. Presentaron relevancia estadística como factor de riesgo para FHA: la presencia de valor absoluto de leucocitos por debajo de 2.500/mm³ y la presencia de VES <15 mm/1°hora, ambas con un valor predictivo negativo elevado. El valor de leucocitos y el valor esperable bajo de la VES, es coincidente con los parámetros analíticos indicados por las recomendaciones epidemiológicas en la consideración de caso probable⁴, aunque no se encontraron trabajos estadísticos que fundamentaran y avalaran estos valores de corte.

Por otra parte, la presencia de VES >30 mm/1°hora se relacionó con el desarrollo final de LEP, con un valor predictivo negativo del elevado. Si bien existen referencias bibliográficas descriptivas respecto del valor de VES elevado en relación a LEP²¹, no se encontró un valor de corte para dicha determinación en las bibliografías revisadas.

No se halló ictericia sin daño hepatocelular, como así tampoco el daño azoémico pre-renal que clásicamente se ha referenciado la LEP²¹, como así tampoco el compromiso renal tan frecuentemente descripto en la FHA⁴; tal vez este hecho este en relación con la baja frecuencia de evoluciones tórpidas y el bajo requerimiento de UTI que se evidenció en la población de este trabajo.

En una revisión bibliográfica de las alteraciones analíticas y hematológicas más frecuentemente halladas en FHA y LEP ^{4, 21, 24}; ninguna de ellas se hace referencia a la relación estadística, factor de riesgo y valor predictivo que el hallazgo de estas variaciones significa.

En este estudio no se hallaron datos de significancia en relación a presencia de linfocitosis atípica en el frotis de sangre periférica y la presencia de células de Milani en muestra de orina, en discordancia a la asociación mencionada por algunos textos con la FHA ^{4, 28}. Tal vez este punto este en relación al hecho de que se trata de un método operador-dependiente, y por lo tanto relacionado al nivel de experiencia del mismo.

Análisis estadístico de las variables radiológicas

La mitad de los casos presentaron infiltrados pulmonares bilaterales. Este dato tuvo asociación estadísticamente significativa con la presencia de LEP, con un valor predictivo negativo del elevado. Este hallazgo es compatible con los relatados en otros trabajos ^{27, 29}, donde en las radiografías presentadas predominó el infiltrado alveolar

reticulonodulillar bilateral y difuso, a predominio en bases y periferia. No se han encontrado referencia respecto al porcentaje de frecuencia.

Análisis de las indicaciones terapéuticas

Como se ha mencionado con anterioridad la gran mayoría de casos de SFIA se indicó antibioticoterapia empírica al ingreso hospitalario. En un análisis retrospectivo, se valoró que poco más de la mitad de esos casos presentaba necesidad obligada de indicación de antibióticos en relación con el diagnóstico final (LEP, Micoplasma, Chlamydia, Sepsis de la Comunidad; y en los casos catalogados como SIRS con respuesta a antibioticoterapia empírica).

Por lo tanto, poco más de la mitad de estos pacientes recibió antibiótico adecuadamente; mientras que el resto lo recibió de forma innecesaria. No se han hallado variables que se relacionen de forma estadísticamente significativa con la necesidad prospectiva de antibioticoterapia, por lo que no pueden establecerse datos pronósticos al respecto. Tampoco se han hallado referencias bibliográficas que evalúen esta cuestión; por lo que actualmente la indicación continúa siendo de tipo empírica.

Respecto de la indicación de plasma hiperinmune de convaleciente, el ribete gingival resultó ser un interesante signo orientador. De los 18 pacientes que presentaron signo de ribete gingival positivo: 12 tuvieron diagnóstico retrospectivo de FHA, mientras que 6 fueron definidos como no-FHA. De los pacientes que no presentaron ribete gingival, ninguno presentó diagnóstico retrospectivo de FHA y a ninguno de ellos se les indicó plasma. Este dato significó valores elevados tanto para especificidad como para valor predictivo negativo; lo que parecería indicar que la ausencia de ribete gingival es un dato lo suficientemente seguro como para permitir un retraso o abstención en la indicación empírica de plasma hiperinmune en el

contexto de SFIA. No se ha encontrado ningún trabajo epidemiológico, artículo, comunicación libre ni revisión académica que haga referencia a esta asociación estadística.

Limitaciones del trabajo de investigación:

El trabajo expuesto presentó una serie de limitaciones, una de ellas fue la n. Sin bien pudieron determinarse asociaciones estadísticamente significativas para FHA y LEP, el aumento en la n de la muestra poblacional hubiera aumentado la potencia del estudio.

Específicamente al respecto de DEN y HAN se consideró que el tamaño de la muestra fue una importante limitación, dado que la muestra de tan solo 3 casos para las 2 patologías resultan extremadamente insuficientes para establecer patrones y comportamiento de significancia estadística.

Otra de las limitaciones resultó en relación al lugar donde se realizó el trabajo. Debido a que se trató de un hospital de tercer nivel de complejidad, se interpreta que un gran número de pacientes con SFIA pudieron haber consultado y recibir tratamiento en centros de referencia inmediata de primer nivel o segundo nivel, sin ser referenciados para mayor evaluación.

Tras lo descripto, resulta claro que se requiere de la realización de nuevos estudios epidemiológicos en lo que respecta al abordaje de las enfermedades endémicas.

CONCLUSIONES

Menos de la mitad de los pacientes presentó diagnóstico de enfermedad endémica en contexto de SFIA.

Las enfermedades endémicas halladas con mayor frecuencia fueron FHA y LEP.

El sexo masculino presentó con mayor frecuencia SFIA y de diagnóstico de enfermedad endémica.

La presencia de dolor retroocular, inyección conjuntival, enantema-petequia, ribete gingival, leucopenia $<2.500/\text{mm}^3$ y VES $<15 \text{ mm}/1^\circ \text{ hora}$; constituyen indicadores confiables de la presencia de FHA.

La presencia de tos, VES $> 30 \text{ mm}/1^\circ \text{ hora}$ e infiltrados radiológicos pulmonares bilaterales difusos; constituyen indicadores relacionados a presencia de LEP.

Más de la mitad de los pacientes a los que se les indicó antibioticoterapia empírica al ingreso, no presentaban necesidad de la misma. Si bien la indicación en contexto de SFIA continúa siendo empírica, la misma debería ser meditada con mayor detenimiento.

La ausencia de ribete gingival constituye un indicador confiable de ausencia de FHA; pudiendo ser utilizado como referencia para evitar la transfusión innecesaria de plasma hiperinmune de convaleciente.

La gran mayoría de los pacientes evolucionaron favorablemente con cuidados médicos habituales, requiriendo cuidados críticos en tan solo un sexto de ellos; y hallándose una mortalidad baja en la población evaluada.

La presencia de hemorragia en 2 o más sitios en contexto de SFIA, constituyó el único indicador confiable de la necesidad de cuidados intensivos para el paciente, teniendo este hecho relación directa con la mortalidad.

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO - SERVICIO DE CLINICA MEDICA		
DIA:	MES:	AÑO:

Yo _____
 mayor de edad, identificado con DNI/LC/LE N° _____
 y como paciente o como responsable del paciente _____ identificado con
 DNI N° _____
 autorizo al Dr.(a) _____
 con profesión o especialidad _____, para la inclusión de mis datos en el
 Trabajo de Investigación: "Síndrome Febril Inespecífico Agudo con Noción de Foco Epidemiológico", teniendo
 en cuenta que he sido informado claramente sobre los datos que serán incluidos en el estudio; y
 considerando que tanto mi apellido, nombre y número de DNI serán mantenidos en anonimato.

Al firmar este documento reconozco que el mismo me ha sido leído y explicado, y que comprendo
 perfectamente su contenido.

Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado
 han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria.

FIRMA DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE O HUELLA: _____

FIRMA DEL TESTIGO: _____

NOMBRE DEL TESTIGO O HUELLA: _____

RELACIÓN CON EL PACIENTE: _____

FIRMA Y SELLO DEL MÉDICO: _____

ANEXO 2: CARTA A COMITÉ DE ÉTICA Y DOCENCIA

Comité de Ética / Comité de Docencia

Hospital Provincial de Rosario

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo, de corte transversal, en el período comprendido entre el 01 de Octubre de 2012 y el 31 de Mayo de 2014; a realizarse en la sala general de internación adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de Posgrado Universitario de la especialidad de Clínica Médica.

Adjunto el proyecto completo titulado "Síndrome Febril Inespecífico Agudo con Noción de Foco Epidemiológico"; donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos y variables a analizar, y el consentimiento informado.

Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.

ANEXO 3: FICHA INTERNA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS PERSONALES

Apellido y Nombre:

Fecha de Nacimiento: ___/___/___

Edad:

Sexo: F

M

Domicilio:

Urbano

Periurbano

Rural

Localidad:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Nodo/ Región de Residencia: Región 4 (N. Rosario)___ Región 5 (N. Venado Tuerto)___ Otro_____

Fecha de primera consulta (cualquier efector): ___/___/___

Fecha de internación (Hospital Provincial de Rosario): ___/___/___

Ocupación:_____

Área de desempeño laboral: Urbana___ Periurbana___ Rural___ Puerto/Río___

Antecedente de viaje reciente (< de 30 días): SI NO

Destino (en caso de respuesta positiva): _____ Provincia:_____ País: _____

Antecedente de contacto con animales: SI NO

Roedores Perros Pájaros Otro:_____

Antecedente de contacto con aguas servidas o residuales: SI NO Cuál?_____

Padeció de una enfermedad endémica previamente?: SI NO Cuál?_____

Posee vacuna contra FHA? SI NO Desconoce

DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de la fiebre: ___/___/___

Horas/ Días de evolución de Sme. Febril Inespecífico: _____

Signo-sintomatología acompañante de la fiebre	SI	NO
CEFALEA		
DOLOR RETROOCULAR		
MIALGIAS		
ARTRALGIAS		
DOLOR ABDOMINAL		
DOLOR TORACICO		
INYECCIÓN CONJUNTIVAL		

RIBETE GINGIVAL		
POLIADENOPATIAS		
HEPATOMEGALIA		
ESPLENOMEGALIA		
NAUSEAS/ VÓMITOS		
DIARREA		
EXANTEMA		
PETEQUIAS/ ENANTEMA		
HEMORRAGIAS		
Indicar:		
TOS		
EXPECTORACIÓN		
DISNEA		
FOTOFOBIA		
SONOFOBIA		

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Exámenes solicitados al ingreso de todo SFI	SI	NO
HEMOGRAMA		
Leucocitosis (GB > 10.000/ mm ³)		
Leucopenia (GB < 4.000/ mm ³)		
Valor absoluto leucocitos		
Trombocitopenia (Plaquetas < 150.000)		
Valor absoluto plaquetas		
Anemia (Hto <42 h - 36 m // Hb <13 h - 12 m)		
Valor absoluto HTO y Hb		
Valor absoluto VES		
QUÍMICA SANGUÍNEA		
Urea > 40 mg/dl		
Urea Valor Absoluto		
Creatinina > 1.4		
Creatinina Valor Absoluto		
Bilirrubina total >1 o Bilirrubina Directa > 0,3		
Bilirrubina total y fraccionada. Valor Absoluto		
TGO > 35 UI/L.		
TGO Valor Absoluto		
TGP > 35 UI/L.		
TGP Valor Absoluto		
FAL > 92 UI/L.		
FAL Valor Absoluto		
FROTIS DE SANGRE PERIFERICA		
Linfocitos irritativos		
Monocitos Vacuolados		

ORINA CON SEDIMENTO		
Células de Milani		
RADIOGRAFIA DE TORAX		
Alteración radiológica (SI/NO)		
Derrame Pleural		
Infiltrado intersticial bilateral		
CULTIVOS		
Hemocultivos periféricos para gérmenes comunes x 2	(+)	(-)
Urocultivo		
SEROLOGIAS ESPECIFICAS		
Dengue	(+)	(-)
→ Método		
Hantavirus		
→ Método		
Fiebre Hemorrágica Argentina		
→ Método		
Leptospirosis		
→ Método		
OTRAS SEROLOGIAS VIRALES:		
IgM VEB	(+)	(-)
IgM CMV		
IgM VHC		
Ag-s VHB		
ELISA para HIV		
IgM para Toxoplasmosis		
VDRL		
IgM para Chlamydia		
IgM para Micoplasma		
HAI // ELISA para Chagas	//	//

EVOLUCION DEL PACIENTE

Días totales de internación:

> 48 horas?: SI NO

Requirió UTI?: SI NO Motivo: _____


Fallecido: SI NO // Alta: SI NO

Recibió Antibióticos? SI NO Cual/es?: _____

Recibió Plasma Hiperinmune (previo a confirmación serológica)? SI NO

Notas al respecto de la decisión: _____

ANEXO 4: FICHA DE INVESTIGACIÓN DE CASOS DE SÍNDROME FEBRIL



**Ministerio de Salud
PRESIDENCIA DE LA NACION**

**FICHA DE INVESTIGACION DE CASOS
DE SINDROME FEBRIL**

SF

Definición de caso sospechoso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de siete (7) días de duración, acompañada de mialgias o cefalea, sin alteración de los vías aéreas superiores y sin etiología definida.

1. DATOS DEL DECLARANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
 Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____
 Apellido y Nombre del Profesional: _____
 Tel: _____ Fax: _____ e-mail: _____

2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____
 Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad: _____ Sexo: M () F () DNI: _____
 Domicilio actual: _____ Tel. propio o vecino: _____
 Referencia de ubicación domicilio: _____ Localidad: _____
 Urbano () Rural () Departamento _____ Provincia _____

3. DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de la fiebre: ____/____/____ Fecha de la consulta: ____/____/____

	Si	No	Ign.		Si	No	Ign.		Si	No	Ign.
Fiebre (> 38° C)				Dolor abdominal				Hepatomegalia			
Cefalea				Invasión conjuntival				Esplenomegalia			
Mialgias				Tos				Oliguria			
Artralgias				Disnea				Sínd. confusional			
Dolor rojo ocular				Taquipnea				Sínd. meníngeo			
Erupción				Prurito				Encefalita			
Náuseas				Edema				Sínd. Hemorrágico*			
Vómitos				(*) Especificar (marcar con una cruz): petequias; ; púrpura; ; epistaxis; ; gingivorragia; ; hemoptisis; ; melena; ; vómitos negros; ; otros: _____							
Diarrea											

Tensión: MIN _____/MAX _____ Pulso: _____/min. Prueba del torniquete: POS () NEG () FR: _____/min
 Hto: _____% GB: _____/mm3. Fórmula: ____/____/____/____/____/____ Plaq: _____/mm3. VSG: _____mm

4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Ocupación de riesgo: _____ Lugar de trabajo: Urbana () Periurb () Rural () Silvestre ()
 Viajó durante los últimos 45 días? Si () No () Fecha: ____/____/____ Destino: _____
 Estuvo en el campo, monte, lugar de recreación? Si () No () Fecha: ____/____/____ Lugar: _____
 Conoce casos similares? Si () No () Quiénes? _____

ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN (confirmar con carnet)

Antiamarillo: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____
 Fiebre Hemorrágica Argentina: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____

SOSPECHA CLINICA EPIDEMIOLOGICA

(calificar por n° de orden) Paludismo () Dengue () Fiebre Amarilla () Leptospirosis () FHA () Hantavirus ()
 Rickettsiosis () Virus del Oeste del Nio () Encef. de San Luis () Otros: _____

Tratamiento empírico indicado (tipo y dosis): _____

Definición de caso sospechoso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de siete (7) días de duración, acompañado de mialgias o cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida.

5. DATOS DE LABORATORIO	
Fecha de la 1ª muestra: ____/____/____	Resultado: _____ Método: _____
Fecha de la 2ª muestra: ____/____/____	Resultado: _____ Método: _____
6. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCIÓN	
Tratamiento indicado al paciente: _____	
Droga utilizada para el tratamiento: _____	Cantidad aplicada (Dosis): _____
Identificación de contactos o expuestos: Si () No ()	Nº de contactos o expuestos identificados: _____
Quimioprofilaxis a contactos o expuestos: Si () No ()	Nº de profilaxis indicadas: _____
Droga utilizada para la profilaxis: _____	Cantidad aplicada (Dosis): _____
Bloqueo con vacunas: Si () No ()	Nº de vacunas aplicadas: _____
Bloqueo con insecticidas, rodenticidas, etc.: Si () No ()	Nº de viviendas controladas: _____
Sitios de riesgo controlados (basurales, cementerios, etc.): Si () No () ¿Cuales?: _____	
Insecticida/rodenticida/biocida utilizado: _____	Cantidad aplicada: _____
¿Se hizo tratamiento espacial? Si () No ()	
Insecticida utilizado para tratamiento espacial: _____	Cantidad aplicada: _____
7. EVOLUCION Y CLASIFICACION DEL CASO	
Paciente Hospitalizado: Si () No () Ign ()	Fecha hospitalización: ____/____/____
Condición del alta: _____	Fecha del alta: ____/____/____
	Fecha de defunción: ____/____/____
Diagnóstico final: _____	Fecha: ____/____/____

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Troyes L, Fuentes L, Troyes M, Canelo L, García M, Anaya E, et al. Etiología del Síndrome Febril Agudo en la provincia de Jaén, Perú 2004 – 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2006; 23(1): 5-11.
- 2- Varela T, Morales A, Luppó V, Fabbri C, Berti J, Frutos N, et al. *Boletín Integrado de Vigilancia*. Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Secretaría de Promoción y Programas Sanitarios; 2014. Boletín N° 231(41):9-80.
- 3- Melcon M, Herskovits E. Complicaciones neurológicas tardías de la Fiebre Hemorrágica Argentina. 1981; 41: 137-145.
- 4- Uboldi MA. Fiebre Hemorrágica Argentina: Situación Actual y Medidas de Prevención. En XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología. Mar del Plata; 2013. 1-48.
- 5- Observaciones no publicadas. Dinatale C, Weisburd G. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Fiebre Hemorrágica Argentina durante el período 2002 – 2005 en la ciudad de Rosario. 2006.
- 6- Vanasco N, Sequeira G, Dalla Fontana M, Fusco S, Sequeira M, Enría D. Descripción de un brote de Leptospirosis en la ciudad de Santa Fe, Argentina, marzo-abril de 1998. *Rev Panam Salud Pública*. 2000; 7(1):35-40.
- 7- Martín U, Sensevy A, Colombo J, Tramontín V. Leptospirosis en la provincia de Santa Fe Descripción epidemiológica, clínica y socioeconómica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2002; 62 (2): 136-140.
- 8- Parisi M, Enría D, Pini N, Sabattini M. Detección retrospectiva de infecciones clínicas por Hantavirus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 1996; 56: 1 - 3.
- 9- Pantozzi F, Bolzán A, Masana M. Perfil clínico epidemiológico de infección por Hantavirus en la provincia de Buenos Aires, Argentina, período 1996 – 2009. *Rev Chil Salud Pública*. 2011; 15(3): 155 - 164.
- 10- Seijo A, Cernigoi B, Deodatto B. Dengue importado del Paraguay a Buenos Aires, estudio clínico y epidemiológico de 38 casos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001; 61(2): 137-141.
- 11- Martínez-Vega R, Días-Quijano F, Villar-Centeno L. Dificultad para el diagnóstico clínico temprano del dengue en un área endémica y su impacto sobre el manejo médico inicial. *Rev Med Chile*. 2006; 134: 1153-1160.

- 12- Almada J, Bartolomé V, Boggio H, Cisneros C, Cruz P, Días Prietto P, et al. Eventos febriles en la provincia de Santa Fe, sala Situación Salud (SDSS). Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe, Argentina; 2014. SE 1 a 19.
- 13- Ministerios de la provincia de Santa Fe, Argentina. Plan Estratégico Provincial Santa Fe, cinco regiones una sola provincia 2008.
- 14- García-Martínez JM, Santos-Diez L, Dopazo L. Diagnóstico de las Inmunodeficiencias Primarias. *Protoc diag ter pedriat.* 2013; 1: 81-92.
- 15- Jurlow E. Causes of secondary non-AIDS adult immunodeficiency. *Medwave* 2001 Mar;1(03):e1893 doi: 10.5867/medwave.2001.03.1893
- 16- Morales, J. Guías Clínicas capítulo 9: Drogas Inmunosupresoras [guía electrónica]. En Sociedad Chilena de Trasplante; 2014. Disponible en: <http://www.sociedaddetrasplante.cl/utilidades/biblioteca/category/16-capitulo-iv-drogas-inmunosupresoras.html>
- 17- Formulario Modelo de la OMS 2004. Sección 8: Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en cuidados paliativos. 2004; 186-200.
- 18- García Alonso R; Recarte García-Andrade C; Pardo Guimerá V; Molina Puentes I. Agranulocitosis inducida por medicamentos. *JANO.* 2004; LXVI (1518): 55-62.
- 19- De la Fuente Gutiérrez C, Montes Lluch M. Tratado de Geriátria para Residentes, capítulo 39: fiebre de origen desconocido [libro electrónico]. En Sociedad Española de Geriátria y Gerontología; 2006. Disponible en: <http://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
- 20- Fernández-Espejo E. Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes. *Rev Neurol.* 2006; 43(3):147-154.
- 21- Montero A. Medicina Tropical 2008, curso a distancia del centro de estudios avanzados en inmunoinfectología y patógenos emergentes, módulo 3 Leptospirosis [módulo electrónico]. Rosario, Argentina: Facultad de Ciencias Médicas, UNR.
- 22- Montero A. Medicina Tropical 2008, curso a distancia del centro de estudios avanzados en inmunoinfectología y patógenos emergentes, módulo 2 Dengue [módulo electrónico]. Rosario, Argentina: Facultad de Ciencias Médicas, UNR.
- 23- Montero A. Medicina Tropical 2008, curso a distancia del centro de estudios avanzados en inmunoinfectología y patógenos emergentes, módulo 7 Hantavirus [módulo electrónico]. Rosario, Argentina: Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

- 24- Ministerio de Salud Presidencia de la Nación Argentina. Centro Nacional Red de Laboratorios. 2013; Tomo 1: 5-131.
- 25- Nicita, D; Vargas, J. Fiebre Hemorrágica Argentina. Anemia Revista. 2010; 3 (3): 130-132.
- 26- Blanco S, Gallego S, Castro G, Urfalián G, Canna F, Siciliana P, et al. Síndrome Retroviral Agudo enmascarado por una patología emergente. Laboratorio Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina. 2010.
- 27- Breijo M, Servioli L, De León A, Mencía X, Piñeyrúa M, Zimalkovski N. Leptospirosis con compromiso respiratorio predominante. Rev Med Urug. 2006; 22: 220-225.
- 28- Bustamante M, Allocco S, Maman L, Roco S, Atienza O. Conocimiento de la población rural sobre medidas de prevención de la Fiebre Hemorrágica Argentina. En XIII Congreso Científico Internacional de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina. Acta Científica Estudiantil. 2006; 4(2): 48-104.
- 29- Varela Rodríguez W, Cabrera Ortiz A. Leptospirosis con compromiso pulmonar, reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Med Costa Rica y Centroamérica. 2009; 587: 79-83.