



**Epidemiología de la Leptospirosis en Colombia:
Análisis temporo-espacial de la ocurrencia y factores asociados a
la mortalidad, quinquenio 2012-2016.**

Documento de tesis para optar al título de Magister en Epidemiología

GERMAN DAVID ROJAS VALENCIA M. V. Z.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
Santiago de Cali, 2019**

**Epidemiología de la Leptospirosis en Colombia:
Análisis temporo-espacial de la ocurrencia y factores asociados a la mortalidad,
quinquenio 2012-2016.**

GERMAN DAVID ROJAS VALENCIA

Proyecto de grado para optar el título de Magíster en Epidemiología.

Elsa Patricia Muñoz Laverde
Directora

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
Santiago de Cali, 2019**

Agradecimientos

A mi padre, a mi madre y a mi hermano. A mis abuelos. A mi novia, Carmen. A Dios.

A la profe Elsa que desde el principio me *adoptó*.

A todos los profesores de la escuela de Salud Pública de la universidad del Valle: Lyda Osorio, Fabián Méndez, Daniel Cuartas, Andrés Fandiño y todos los demás.

Al Instituto Nacional de Salud por suministrar la información.

Al club de los tesistas.

Contenido

1. Resumen	10
2. Planteamiento del problema:	12
3. Estado del Arte	15
3.1 Magnitud del problema:	15
3.2 Sexo y edad:.....	18
3.3 Aproximaciones metodológicas:.....	19
3.4 Factores asociados al desarrollo de leptospirosis y letalidad:	20
3.5 Resultados con tendencias en tiempo y espacio:.....	20
3.6 Postura crítica y brecha del conocimiento:	21
4. Marco teórico:	22
4.1 El Agente etiológico:	22
4.2 La enfermedad, sus signos y síntomas:	23
4.3 Mecanismo de transmisión y ecología:	24
4.4 Análisis Espacial:	25
4.5 Leptospirosis y SIVIGILA:	26
5. Objetivos.....	28
5.1 Objetivo general.....	28
5.2 Objetivos específicos	28
6. Metodología	29
6.1 Tipo de estudio	29
6.2 Área de estudio:.....	32
6.3 Población	32
6.4 Cálculo del tamaño de la muestra y muestreo	32
6.5 Variables:.....	33
6.8 Recolección de información y control de calidad de la base de datos:	35

6.9 Análisis de datos.....	36
7. Consideraciones éticas.....	45
8. Resultados.....	46
8.1 Caracterización de la morbilidad y mortalidad por leptospirosis:	46
8.2 Distribución espacial y temporal de la tasa de incidencia de leptospirosis:	50
8.3 Factores asociados a la mortalidad por leptospirosis:	63
9. Discusión.	72
9.1. Hallazgos principales:	72
9.2 Otros hallazgos.....	83
9.3. Limitaciones y fortalezas.....	84
10. Implicaciones en salud pública:.....	88
11. Estudios futuros:	89
12. Conclusiones:	90
13. Bibliografía:.....	93
14. Anexos.....	100

Lista de mapas:

MAPA 1. DISTRIBUCIÓN DEPARTAMENTAL DE LOS CASOS DE LEPTOSPIROSIS. COLOMBIA 2012-2014.....	18
MAPA 2. COMPARACIÓN ANUAL DE LA TENDENCIA ESPACIAL DE LA TASA DE INCIDENCIA DE LEPTOSPIROSIS. COLOMBIA, 2012-2016.	54
MAPA 3. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE MORAN Y VALORES DE P DEL INCIDE LOCAL DE AUTO-CORRELACIÓN DE LA TASA DE LEPTOSPIROSIS.....	58
MAPA4. PATRONES ESPACIALES DEL RIESGO RELATIVO DE LEPTOSPIROSIS (RR) EN COLOMBIA, BASADOS EN TASAS AJUSTADAS, 2000-2016.....	62
MAPA 5. TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA Y CRUDA MUNICIPAL DE LEPTOSPIROSIS POR MUNICIPIO, COLOMBIA 2012-2016.....	63
MAPA 6. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE MORAN Y VALORES DE P DEL INCIDE LOCAL DE AUTO-CORRELACIÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA ACUMULADA Y CRUDA DE LEPTOSPIROSIS POR MUNICIPIO, COLOMBIA 2012-2016.....	64
MAPA 7. PRECIPITACIÓN MENSUAL A NIVEL NACIONAL, COLOMBIA 2012.....	77
MAPA 8. PRECIPITACIÓN MENSUAL A NIVEL NACIONAL, COLOMBIA 2014.....	78

Lista de figuras:

FIGURA 1. COMPORTAMIENTO MENSUAL DE LA NOTIFICACIÓN DE CASOS DE LEPTOSPIROSIS, COLOMBIA, 2010-2014.....	17
FIGURA 2. MODELO TEÓRICO: ECOLOGÍA DEL AGENTE Y SU RELACIÓN ESPACIO-TIEMPO CON LA INCIDENCIA Y SU REPORTE.	25
FIGURA 3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD ANUAL REPORTADA DE LEPTOSPIROSIS. COLOMBIA, 2012-2016.....	50
FIGURA 4. CASOS DE LEPTOSPIROSIS REPORTADOS SEGÚN SEMANA EPIDEMIOLÓGICA. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DEL REPORTE DEL SIVIGILA - INS.....	51
FIGURA 5. CASOS DE LEPTOSPIROSIS REPORTADOS SEGÚN SEMANA EPIDEMIOLÓGICA COLOMBIA, 2012-2016. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DEL REPORTE DEL SIVIGILA - INS.....	52

FIGURA 6. AUTO-CORRELACIÓN ESPACIAL ANUAL EN COLOMBIA, 2012-2016-	
GRAFICO DE DISPERSIÓN DE MORAN.....	56
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE LEPTOSPIROSIS EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO.....	85

Lista de tablas:

TABLA 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE RESULTADO.....	33
TABLA 2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES.....	34
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA MORBIMORTALIDAD REPORTADA AL SIVIGILA POR LEPTOSPIROSIS. COLOMBIA, 2012-2016	49
TABLA 4. FACTORES INDEPENDIENTEMENTE NO ASOCIADOS CON MORTALIDAD.....	68
TABLA 5. FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR LEPTOSPIROSIS.....	73

Lista de abreviaturas:

AVAD: años de vida ajustado por discapacidad

CIA: Criterio de información de Akaike

CIB: Criterio de información Bayesiano.

DANE: Departamento Administrativo Nacional De Estadística.

EP: Epidemiología espacial

INS: Instituto Nacional De Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

SIVIGILA: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública

SD: sociodemográficas

TA: Tasas acumuladas

TI: Tasa de incidencia

UPGD: Unidades Primarias Generadoras de Datos.

1. Resumen

Introducción: La leptospirosis es una enfermedad bacteriana de distribución mundial que representa una amenaza para la salud pública particularmente en zonas donde habitan poblaciones vulnerables. Como cualquier otra enfermedad infecciosa, los patrones de infección y los desenlaces perversos están influenciados por el tiempo, el espacio y las características sociodemográficas de la población. Es por esta razón, que esta investigación plantea determinar la tendencia temporo-espacial de la leptospirosis y los factores asociados con la mortalidad en Colombia para el periodo 2012 a 2016.

Métodos: Estudio de base poblacional dividido en tres fases: primero, se realizó un análisis descriptivo de la morbilidad y la mortalidad por leptospirosis; segundo, se realizó un análisis de la distribución espacial y temporal de los casos reportados mediante el cálculo de tasas anuales de incidencia, mortalidad y letalidad nacional, además se realizó una gráfica de barras de los casos por semana epidemiológica y se realizó un análisis exploratorio de datos espaciales (AEDE) a nivel departamental con la tasa de incidencia, se hallaron riesgos relativos a nivel departamental y se realizó AEDE para las tasas de incidencia municipales acumuladas; y tercero, se utilizó un estudio híbrido tipo caso control anidado en una cohorte, donde se evaluaron los factores asociados a la mortalidad según los datos consignados en las fichas de notificación obligatoria del evento, la variable dependiente fue la condición final y las variables regresoras fueron las características sociodemográficas y clínicas de cada notificación. Todos los datos de esta investigación fueron suministrados por el Instituto Nacional de Salud. El periodo de estudio comprendió desde el 2012 al 2016.

Resultados: El 2,4% (104) de los casos se notificaron como condición final fallecidos y el 97,6% (4.184) como vivos. Del total de la mortalidad el 76% de los casos fueron hombres, el 65,3% fueron del régimen subsidiado, el 73% fueron notificados como perteneciente a otra etnia y el 72,1% fueron reportados como lugar de ocurrencia la cabecera municipal. Del total de la morbilidad, el 70,4% fueron hombres, el 48,1% pertenecían al régimen subsidiado, el 87% fueron notificados como pertenecientes a otra etnia y el 69,3% fueron reportados con ocurrencia en la cabecera municipal. La tasa de incidencia y

mortalidad acumulada del periodo de estudio fue de 1,8 por 100.000 y 0,04 por 100.000 habitantes, respectivamente. El número de casos reportado por semana epidemiológica en los 5 años de estudio disminuyó paulatinamente, del mismo modo que las tasas de incidencia y mortalidad. Se encontraron 3 brotes en la curva epidémica, distanciados de aproximadamente 18 meses cada uno. En el análisis exploratorio de datos espaciales (AEDE) se encontró que las tasas de incidencia departamentales en el país han ido disminuyendo paulatinamente, aun así, en el país se encuentran 2 cinturones de departamentos: la región noroccidental, siendo los departamentos ubicados en los cuartiles más altos, riesgo alto; y la región suroriental que se caracterizan por estar en los cuartiles más bajo, riesgo bajo (exceptuando Amazonas y Guaviare). Existe una distribución aleatoria de las tasas de incidencia sobre las unidades espaciales de análisis; no se encontraron puntos calientes a nivel departamental pero si a nivel municipal. Respecto a los factores asociados a la mortalidad se encontró que fueron estadísticamente significativos como factores protectores: ser menor de 17 años ($ORa=0,26$ 95%IC= 0,11-0,62), tener entre 37-51 años ($ORa=0,41$ 95%IC=0,20-0,85), se utilizó como categoría de referencia 52-98 años y cefalea ($ORa=0,46$ 0,25-0,84); como factores de riesgo: ser del régimen subsidiado ($ORa=2,77$ 95%IC= 1,03-7.16), ser no afiliado ($ORa=2,79$ 95%IC= 1,49-5,22), se utilizó como categoría de referencia el contributivo, especial o excepción; reporte de e ictericia ($ORa=12,57$ 95%IC=3,9-40,47).

Conclusiones: Los resultados de este estudio permiten el entendimiento a través del tiempo, el espacio y características sociodemográficas de los patrones y dinámicas de infección; además, permite la identificación de características que indican riesgos diferenciales en los casos en el punto de atención, con base en la notificación oportuna del caso probable. A pesar de la disminución de la ocurrencia no puede quedar desatendida.

2. Planteamiento del problema:

La leptospirosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por una espiroqueta de distribución mundial. Es un gran problema de salud pública, el diagnóstico y tratamiento oportuno es crítico para el paciente (1). La enfermedad es catalogada dentro del grupo de las enfermedades emergentes, desatendidas y de “herramientas insuficientes” (en inglés *neglected, emerging, y “tool defficient”*) (2). La enfermedad tiene potencial fatal y representa, mundial y localmente, una importante causa de morbilidad y mortalidad en las poblaciones más vulnerables. La enfermedad se ha tornado aún más importante en pacientes febriles con el descenso de la presentación de malaria en muchas zonas del mundo, además, dentro de los pacientes febriles la leptospirosis aporta una significativa proporción de estos en toda América (1).

Esta patología es una zoonosis producida por bacterias del genero *leptospira* (3) y a pesar de su distribución cosmopolita, el número de casos que ocurren en humanos no es conocido con precisión a nivel mundial (4,5). Sin embargo, aproximaciones recientes han determinado que se producen anualmente 1,03 millones de casos y 58.000 muertes en todo el mundo, y la morbilidad y mortalidad anual es de 14,77 casos por 100.000 y 0,84 muertes por 100.000 personas respectivamente (6); lo que representa una carga de 2,9 millones de años de vida ajustado por discapacidad (AVAD) sumados a la población (7).

La Organización Panamericana de La Salud (OPS) reportó una incidencia acumulada de la enfermedad para Latino América de dos casos por cada 100.000 habitantes para el año 2014, la tasa de incidencia (TI) para Brasil en ese mismo periodo fue de 2,1 casos por cada 100.000 personas, haciéndose necesario resaltar que ese país es el que más aporta casos en Latino América con el 40,2%; mientras que Perú contribuye con el 23,6%, Colombia y Ecuador con el 8,8% y el 7,2% respectivamente (8).

En Colombia para el año 2017 se reportó una incidencia de leptospirosis de 1,3 casos por cada 100.000 habitantes, siendo Guaviare y Buenaventura las dos entidades territoriales

con la mayor incidencia. Ese mismo año el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) notificó 1.675 casos de leptospirosis en el país, las entidades territoriales con mayor número de casos según procedencia fueron en su orden Antioquia, Tolima, Valle del Cauca, y Bolívar. En cuanto a la distribución de casos por sexo y edad, SIVIGILA reportó el 70,9% en hombres, y el promedio de edad de los casos fue de 34 años(9).

Como muchas otras enfermedades infecciosas, la leptospirosis muestra patrones complejos en su distribución espacial y temporal que están relacionados con una compleja red de factores socio-ecológicos (2), estos patrones de distribución temporo-espacial han sido descritos por diferentes autores lo que resalta la importancia de su entendimiento y visibilización (10-13).

Los eventos climáticos extremos, como las inundaciones, cambios en la temperatura y fuertes lluvias, los fenómenos socio-económicos como la migración o el desmejoramiento de las condiciones económicas en las ciudades (14), el contacto con roedores (principal reservorio de la *leptospira*) (4), el contacto con animales de compañía como perros y gatos, (14), las actividades laborales que tienen contacto directo con los reservorios animales (14), las actividades agrícolas como las personas que cultivan maíz y caña de azúcar (3) son factores de riesgo potenciales para la ocurrencia de la enfermedad; y muy recientemente, se han reportado nuevos eventos de riesgo como exposiciones recreacionales relacionadas con nadar en aguas dulces y/o estancadas y los asociados a viajes internacionales (15).

De igual manera, diferentes factores han sido asociados negativamente como predictores de letalidad de la enfermedad entre ellos: disturbios hemodinámicos(16,17), ser hombre, el número de días que transcurre entre la presentación de los síntomas y el uso de antibióticos (17), desordenes clínicos como la ictericia (18), disfunción orgánica como falla renal, hepática y daño pulmonar(16,18), y edad avanzada (18). Su letalidad está fuertemente asociada a lo que se conoce como Síndrome de Weil, la forma más grave de la enfermedad.

En Colombia la leptospirosis es un evento de notificación obligatoria, y en general, en los

sistemas de vigilancia que se han instaurado a su alrededor se aprecia un subregistro debido a la inespecificidad de los síntomas y la similitud de la sintomatología con otras enfermedades tropicales (5), tales como la influenza, meningitis, hepatitis, y el dengue (4), es por esto que la leptospirosis continúa siendo un reto para el diagnóstico clínico en el sistema de salud (5,19). Sin embargo, diversos países han utilizado los datos de los sistemas de vigilancia para dilucidar y entender la dinámica de la enfermedad, así como para tomar decisiones en salud pública y difundir los resultados en revistas especializadas, algunos de esos países son México(20), Dinamarca (21), Argentina (22), Nueva Zelanda (23), China (13) y por supuesto Colombia (24).

A través de los estudios revisados para la presente investigación, se encuentra una considerable heterogeneidad, en el peso de los componentes de la compleja red de factores socio-ecológicos involucrados en la morbilidad y mortalidad, así como también en el comportamiento espacial y temporal. A pesar de esto, el objetivo de la epidemiología es crear modelos que puedan por un lado, ayudar a construir conocimiento acerca de los mecanismos que están detrás de los patrones de infección, y por el otro, crear modelos que generen alertas tempranas para probables brotes de leptospirosis (2). Un mejor entendimiento de estos patrones y de los factores son cruciales para la planeación e implementación de intervenciones efectivas (25); en ese sentido, este estudio plantea como pregunta ¿Cuál ha sido la tendencia temporo-espacial de la leptospirosis en el quinquenio 2012-2016 y cuáles son los factores asociados con la mortalidad en el periodo, dentro del territorio nacional?.

Los resultados de esta investigación contribuirán, por un lado, a dar insumos a los tomadores de decisiones para el reconocimiento de zonas geográficas con riesgo diferencial a la leptospirosis; de la misma manera se determinarán las características sociodemográficas y clínicas que permitan reconocer personas con mayor riesgo de mortalidad. Además, de aumentar el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad en el país.

3. Estado del Arte

3.1 Magnitud del problema:

Estimaciones recientes han determinado que alrededor del mundo se producen 1,03 millones de casos y 58.000 muertes por leptospirosis en todo el mundo, la tasa anual de morbilidad por la enfermedad se estimó en 14,77 casos por cada 100.000 personas y 0,84 muertes por cada 100.000 personas respectivamente, las zonas más afectadas son Asia sur-oriental, Latino América, el Caribe y la región del África Subsahariana; además se resalta la alta incidencia en las islas tropicales (6). Otros estudios han hecho una aproximación de la carga global de la enfermedad estimada en términos de AVADs, encontrando que aproximadamente 2,90 millones de años son perdidos por año a causa de las muertes reportadas.(7) Por lo anterior, la leptospirosis se ha ubicado como la causa principal de morbilidad y mortalidad dentro de las enfermedades zoonótica (6); ejemplificando la gran carga de enfermedad impuesta por la leptospirosis, sus AVADs equivalen aproximadamente el 70% de la carga impuesta por el cólera (7).

Una revisión sistemática de la epidemiología de la leptospirosis en el África demostró que, si bien los datos sobre la enfermedad en seres humanos no existen en muchos países del continente, se estimó una incidencia de 3 a 102 casos por cada 100.000 y una ocurrencia de hasta 750.000 casos para todo el continente por año (26).

En el año 2015, por primera vez, la OPS incluyó los casos de leptospirosis humana en su *Regional Core Health Data Initiative* (una base de datos de acceso abierto que recolecta indicadores anuales de salud de los países y territorios de las Américas), y con base en este, la tasa de incidencia acumulada para América Latina para el año 2014 se estimó en 2,0 por 100.000 habitantes, este mismo artículo, describe que para Colombia entre los años 2010–2014, el país tenía un promedio de 1.252 casos confirmados informados anualmente y una tasa de incidencia (TI) acumulada de 2,6 por 100.000 habitantes (8).

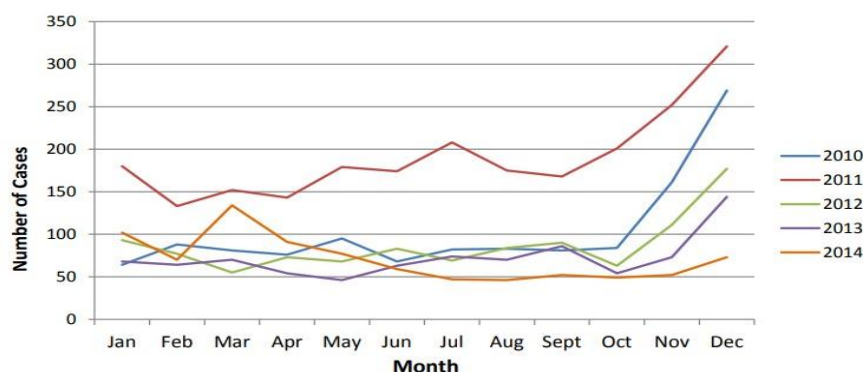
Bello y col., analizaron el comportamiento de la vigilancia epidemiológica en Colombia,

con base en fuentes secundarias y los sistemas de vigilancia; reportando para el periodo 2007-2011, 4621 casos confirmados de leptospirosis; las entidades territoriales con mayor registro en su orden fueron Valle del Cauca, Antioquia, Risaralda, Atlántico y Barranquilla. El mayor número de casos reportados correspondió al área urbana, con mayor frecuencia en hombres (77%), estudiantes (19,4%) y amas de casas (13,6%), se presentaron 209 muertes en el periodo de estudio(24).

En cuanto a la tasa de letalidad por leptospirosis esta varia de estudio a estudio, por ejemplo, la tasa de fatalidad en la isla Nueva Caledonia desde el año 2000 hasta el año 2012, fue en promedio del 3,4% (27); en Dinamarca para el periodo 1980 hasta el año 2013 la letalidad fue del 2,3 % (21); y en Holanda entre 1925 y el 2008 fue del 6,5% (28), en México la letalidad para el periodo 2000 hasta el 2010 fue de 12,8% (20). Es llamativo, que la tasa de letalidad por leptospirosis en algunos países es superior al compararla con la letalidad por tuberculosis, donde la tasa de letalidad se estima alrededor del 3% a nivel mundial en paciente no portadores del virus de la inmunodeficiencia humana(29); de igual manera, para el cólera, enfermedad infecto contagiosa que genera sintomatología gastroentérica, su tasa de letalidad es estimada en 2,24% a nivel mundial (30).

En Colombia la tendencia de la leptospirosis para los años comprendidos entre el 2010 y el 2014 fue más o menos similar exceptuando un brote en marzo del 2014. En este quinquenio se observa un incremento de casos a partir del mes de octubre en todos los años, por razones que se desconocen. El comportamiento del evento durante el año 2011 es diferente a los años anteriores, observándose durante todo el periodo una mayor ocurrencia de casos con probables brotes en mayo y junio para un descenso durante los meses de julio a septiembre y un incremento posterior similar a los demás años (ver Figura 1) (8).

Figura 1. Comportamiento mensual de la notificación de casos de leptospirosis, Colombia, 2010-2014.



Fuente: Tomado de material suplementario de Schneider MC, et al (8).

De acuerdo con el mapeo de número de casos de leptospirosis para el periodo 2010 a 2014 según departamento, se evidencia que los departamentos con mayor ocurrencia catalogada entre 281 y 1321 casos, fueron: Valle del Cauca, Antioquia, Bolívar, Magdalena y Atlántico; en contraste con el departamento de Vaupés que no reportó casos (Mapa 1). En el mapa se puede apreciar que existe un corredor de casos en el país desde el sur del Valle del Cauca, hasta el norte del Atlántico. Sin embargo, el número absoluto de casos no refleja el riesgo dentro de cada departamento, puesto que estos departamentos con alto número son los que mayor número de habitantes tienen; en este orden de ideas, es necesario la visualización de las tasas de incidencia.

leptospirosis fue de 38,5 años (32), en contraste con lo reportado en Dinamarca que recopiló la ocurrencia de la enfermedad en este país por 32 años, donde se evidencia que la mediana de edad para los casos fueron 49 años, pero la incidencia más alta se encontró en hombres entre 50 y los 59 años (21). Goris en Holanda reportó una edad media de los casos de 33,8 años a partir de datos entre 1925 y 2008 (28). Según Sánchez en México, el grupo más afectado por la enfermedad fue el de 25 a los 44 años (20). De la evidencia científica disponible, se puede concluir que los adultos jóvenes y hombres, son el grupo más afectado por la enfermedad.

3.3 Aproximaciones metodológicas:

En cuanto a diseños epidemiológicos para el estudio de la ocurrencia de leptospirosis se han utilizados varios de ellos para establecer la relación entre la incidencia, seroprevalencia y variables de tipo económicas, demográficas, y sociales; además de diseños que abordan problemas de distribución espacial de la bacteria. Un estudio de cohorte prospectiva fue utilizado para establecer la relación entre la leptospirosis y factores de riesgos de tipo demográficos y económicos (30). Además de lo anterior, estudios de tipo caso-control han sido utilizados para determinar los factores asociados a la leptospirosis, tanto a nivel clínico como a nivel comunitario (31), análisis de datos de fuentes de base secundaria (20, 21, 23, 32,34), revisiones sistemáticas de literatura (3, 16, 21, 35,36), diseños transversales de seroprevalencia (37,40) y estudios mixtos que combinan seroprevalencias con análisis de fuentes secundarias para un mejor entendimiento del evento.

En cuanto a diseños metodológicos, para establecer la relación entre la incidencia, seroprevalencia de leptospirosis y distintos factores de riesgo, se han abordado distintos enfoques analíticos, como modelos de regresión logística multinomial (41), regresión logística simple y regresión logística múltiple (29), regresión binomial negativa para estimar la relación entre clima e incidencia de leptospirosis (22), para establecer autocorrelación espacial directa, indirecta o inexistente, de los casos de leptospirosis otros autores han utilizado técnicas como el índice de Moran (42).

3.4 Factores asociados al desarrollo de leptospirosis y letalidad:

En la literatura se encuentra una considerable heterogeneidad y variedad de factores de riesgo; tal vez esto se deba a lo particular de cada ecosistema y lo compleja que es la trama donde se desarrolla la interface agente-ambiente-hospedero; el autor ha clasificado los factores de riesgos en cinco grandes grupos:

Socio-culturales: los viajes internacionales ahora constituyen un importante factor de riesgo independiente para la adquisición de enfermedades (15,33), el saneamiento (disposición de basuras, alcantarillado)(10,25), carreteras sin pavimentar (10), caminar descalzo (34), migración intensiva, empeoramiento de la calidad de vida de las personas o empobrecimiento y actividades recreativas (14).

Ambiente-clima: tipo de suelo (28), las inundaciones (10,14,22,35), caminar, lavar cocinar y nadar en aguas producto de las minas (34), fuertes lluvias (25), contacto con agua residuales (21,22), mala disposición de basuras (15,34), el fenómeno del Niño (27)por cambio climático y fenómenos climáticos extremos (14), y exposición a alcantarillas (15).

Demográficos: ser hombre y adulto joven(6,26).

Laborales: trabajo en área rural/agrícola (3,6,14,22) y la piscicultura (21).

Animales: La exposición a roedores (14,25,34,36),a perros (14,34,36), gatos, y garrapatas (14), contacto con pollos (14) y vacas (36).

A su vez, se han descritos factores de riesgos asociados a la letalidad, posterior a la infección y desarrollo del síndrome clínico; entre los cuales se encuentran: disturbios hemodinámicos como cambios en el conteo plaquetario menor a 70.000 y de neutrófilos sobre 12,900/mm(16,17), el sexo: ser hombre, el número de días que transcurre entre la presentación de los síntomas y el uso de antibióticos (17), desordenes clínicos como la ictericia (18), disfunciones orgánicas como: falla renal, hepática y daño pulmonar (16,18) y edad superior de 60 años (18).

3.5 Resultados con tendencias en tiempo y espacio:

Los patrones espaciales y temporales de la incidencia de la enfermedad son complejos. Costa *et al.*, en una revisión sistemática no encontraron tendencias temporales

importantes en morbilidad ni en mortalidad por leptospirosis en una década de estudio alrededor del mundo (6). En contraste en Colombia, se ha reportado que los brotes de la enfermedad son más comunes durante el cuarto trimestre del año que suele ser cuando mayor número de inundaciones suceden (8). En Dinamarca, se han demostrado brotes de la enfermedad en los meses de agosto y noviembre (21); otro estudio concluye que no se demostraron brotes grandes de la enfermedad en un país endémico como lo es Holanda 1925 al año 2008, y que algunos pequeños brotes son concomitantes en el tiempo con la depresión económicas y los brotes de origen animal (28); en Nueva Zelanda, después de analizar los datos de vigilancia epidemiológica de 15 años, se concluyó que la incidencia de la enfermedad ha sufrido un decremento continuo (23); otro estudio realizado en Fiji, mostró claramente una variación espacial marcada de la enfermedad, con presencia de hotspots (37); en China, los autores dividieron el país en 4 regiones y analizaron los datos de vigilancia (*Notifiable Infectious Diseases Reporting Information System*), homólogo del SIVIGILA y concluyeron que hubo una disminución paulatina de los casos reportados en 11 años de estudio, agregan también que las condiciones epidemiológicas para la transmisión de la leptospirosis y las notificaciones son geográficamente no estacionarias y este enfoque podría ser inadecuado para capturar en pequeña escala heterogeneidades de los patrones de ocurrencia (13). El autor concluye que la enfermedad presenta picos altos y bajos en su curva de incidencia a través del tiempo, sin tener un claro ciclo temporal, sino que responde a eventos climáticos y sociales puntuales en el tiempo; a diferencia de otras enfermedades como el dengue que presenta ciclos marcados en el tiempo; la curva epidémica de la leptospirosis, en general, se presenta con picos bajos y altos en el tiempo, sin un patrón de tendencia claramente definido tanto para el mundo como para Colombia.

3.6 Postura crítica y brecha del conocimiento:

Según los estudios revisados, el comportamiento de la incidencia de la enfermedad varía considerablemente de una zona geográfica a otra, incluyendo variaciones entre continentes, países y microrregiones alrededor del mundo; al igual que varía la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad, también varía la relación que existe entre la ocurrencia con las distintas variables relacionadas, tales como las ambientales, demográficas y

socioculturales. Los resultados heterogéneos de la evidencia científica, pueden ser probablemente explicados por la compleja trama de factores socios-ecológicos involucrados en la ocurrencia de la enfermedad, como también por el acercamiento metodológico de los distintos autores.

Lo anterior, pone en evidencia que no es claro aún el comportamiento de la ocurrencia de la enfermedad, respecto a su relación con el espacio, tiempo y variables socio demográficas; puesto que estas son muy dependientes de las características propias de cada región geográfica. En los estudios realizados en Colombia (8,24), los resultados también son muy disimiles y no se tienen evidencias actuales de estas correlaciones por departamento en el territorio nacional, en parte estos datos existen, porque son recopilados de manera sistemática y rutinaria por el SIVIGILA, pero es necesario analizarlos, interpretarlos, entenderlos, y publicarlos para hacerlos visibles; y de esta manera pasar de gestión de la información a gestión del conocimiento.

Consecuentemente, el presente estudio se basa en la epidemiología espacial, descriptiva e inferencial, y se propone analizar temporo-espacialmente el comportamiento de la leptospirosis para el quinquenio 2012-2016, a nivel departamental en el territorio nacional; a su vez se intentará estimar las diferencias en la mortalidad por leptospirosis entre algunas de las características sociodemográficas, de las personas que presentaron la enfermedad a nivel país; a partir de los datos suministrados por el Instituto Nacional de Salud (INS) contenida en los registros de la vigilancia de los eventos de interés en salud pública (SIVIGILA) del periodo 2011-2016.

4. Marco teórico:

4.1 El Agente etiológico:

La leptospirosis es una enfermedad causada por bacterias del genero *leptospira*, estas bacterias son anaerobias, delgadas, flexibles, largas, cultivables y con membrana gram negativas (38); la bacteria en su interior posee un órgano locomotor que le da una gran motilidad (39). El microorganismo tiene forma helicoidal con dos flagelos periplásmicos

(característicos de las espiroquetas) en la que la membrana citoplásmica y los peptidoglicanos están estrechamente asociados y están superpuestos por una membrana externa que contiene lipoproteínas y lipopolisacáridos expuestos a la superficie; los peptidoglicanos protegen a la bacteria de una ruptura en ambientes osmóticos como los acuáticos. Dada las limitadas diferencias fenotípicas reconocibles dentro del género, los investigadores han utilizado las diferencias en antígenos aglutinantes como base para la identificación y clasificación; veintidós especies diferentes han sido descritas de acuerdo a análisis filogenéticos y más de trescientos serovares han sido reportados; la clasificación de los serovares se realiza de acuerdo a los lipopolisacáridos (38,40).

4.2 La enfermedad, sus signos y síntomas:

La leptospirosis es una enfermedad bacteriana infectocontagiosa que es causada por una espiroqueta de distribución mundial y zoonótica. Es un gran problema de salud pública y su diagnóstico temprano es crítico para el paciente ya que es susceptible de tratamiento (1) y el tratamiento oportuno disminuye la probabilidad de desenlaces perversos y fatales (41). Sin embargo, la enfermedad tiene potencial fatal y representa, mundial y localmente, una importante causa de morbilidad y mortalidad en las poblaciones más vulnerables. La enfermedad se ha tornado aún más importante en pacientes febriles con el descenso de la presentación de malaria en muchas zonas del mundo(1).

El abanico de presentación de la leptospirosis es muy amplio, presentando diversas manifestaciones clínicas, al igual que una forma subclínica; los síntomas clínicos pueden variar desde una presentación pseudogripal leve hasta una enfermedad seria que puede llevar a ser letal (4). Después del periodo de incubación que dura entre 2 a 20 días, se presenta la forma clínica de la enfermedad que se da en dos fases: la primera fase se caracteriza por la bacteriemia, ya que la bacteria se disemina por todo el organismo y se puede hallar en sangre; la segunda fase, se denomina inmune, durante la cual se pueden detectar anticuerpos, en esta fase la bacteria no se encuentra en la sangre, y se inicia la eliminación de ésta por la orina (35,42). La ictericia es un síntoma frecuentemente común en esta enfermedad, pero que también puede verse en otras enfermedades que afectan el hígado como es el caso de las distintas hepatitis. Otros síntomas también descritos son:

fiebre, cefalea leve o intensa, dolores musculares, inyección conjuntival, ictericia, malestar general, rigidez en la nuca, escalofríos, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, oliguria o anuria, hemorragias, erupciones en la piel, fotofobia, tos, arritmia cardíaca, hipotensión, confusión mental, psicosis y delirio (4,42).

4.3 Mecanismo de transmisión y ecología:

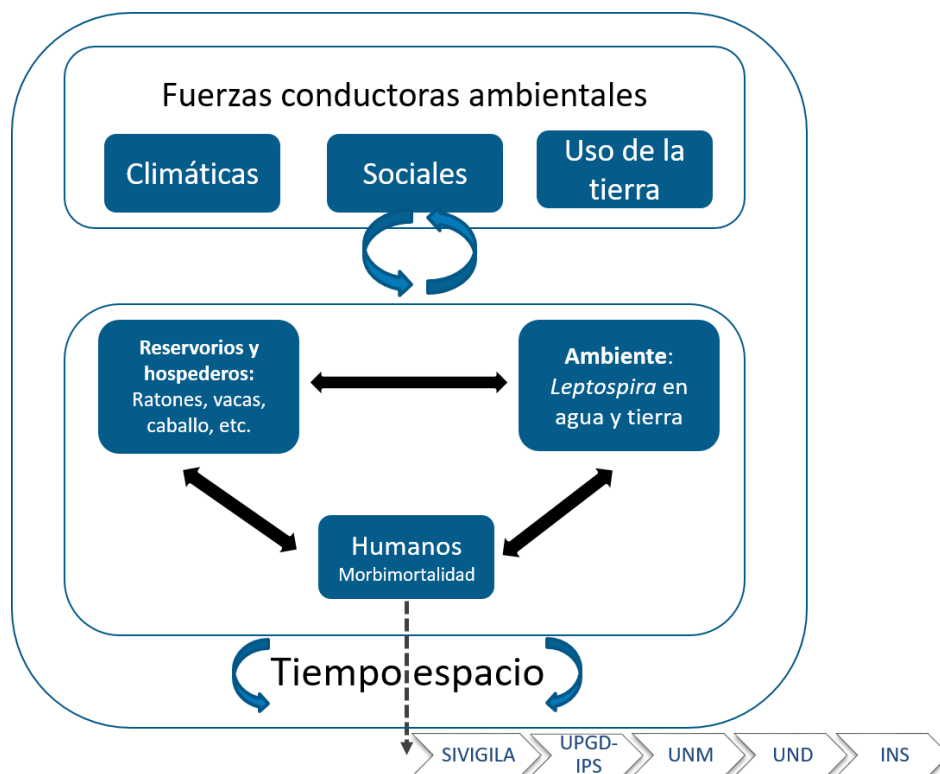
Los mecanismos de transmisión han sido descritos ampliamente, por excelencia se considera una enfermedad zoonótica o antropozoonótica, en otras palabras puede ser transmitida de animal a humano, de animal a animal y menos frecuente de humano a humano (42). Los humanos son hospederos ocasionales en el ciclo que involucra animales domésticos y salvajes. El principal **reservorio** animal es el roedor-también conocido como *reservoir hosts* (35) o huésped naturales (43)-, además de otros roedores, animales silvestres y animales de compañía (35,42), estos anteriores pueden funcionar como reservorio, ellos excretan las *leptospira* por la orina y así contaminan el suelo y el agua, transmitiendo la enfermedad a otros animales y humanos(1). Por su parte, el humano actúa como hospedero accidental del agente *leptospira*(43).

La *leptospira* ingresa al cuerpo a través de las mucosas o a través de la piel donde la integridad se ha visto comprometida, por ejemplo por cortes o abrasiones, o por contacto con agua o con tierra contaminada por orina de animales hospederos quienes albergan la bacteria dentro de sus túbulos renales (1,35). Otras formas de ingreso del microorganismo al cuerpo, se han descrito tales como: contacto con fluidos de los animales infectados, inhalación de aerosoles y la ingesta de bebidas y alimentos contaminados (44).

La ocurrencia de la enfermedad se circunscribe en una trama compleja de interacciones que combinan al humano, animales reservorios, la *leptospira* y el ambiente en que ellos coexisten. Esta relación denominada ecología de la *leptospira*, está influenciada por fuerzas conductoras ambientales: clima, el uso de la tierra y los factores sociales. Esta compleja interrelación anteriormente mencionada confluye en la infección del humano y en su abanico de presentación; el humano en su interacción con el sistema de salud genera el respectivo reporte a los sistemas de vigilancia en salud pública. La noción

espacio-temporal, aunque modifica y es transversal a todos los elementos anteriormente mencionados, no está al alcance de esta investigación como se desenvuelve esa relación; este trabajo se limita a como la notificación fluctúa en función de la variable espacio y tiempo. Este marco teórico, se representa en la siguiente figura:

Figura 2. Modelo teórico: Ecología del agente y su relación espacio-tiempo con la incidencia y su reporte.



Fuente: Adaptado por el autor de Lau CL et al. (51), Pereira MM et al.(45) e Instituto Nacional de Salud(42).

4.4 Análisis Espacial:

Como con muchas otras enfermedades infecciosas, la leptospirosis muestra diferentes patrones en su distribución espacial y temporal que son impulsados por una compleja red de factores socio-ecológicos (2). Para entender esta distribución y los factores que la modifican, la epidemiología espacial (EP) brinda buenas herramientas. La EP aborda la relación entre espacio y salud, esta ha logrado develar la relación existente entre eventos en salud, el espacio que ocupan las personas, las características propias de cada lugar

que habitan y comparten esas personas. La EP es la descripción y el análisis de datos de salud geográficamente. Las personas y las comunidades tienden a agruparse en el espacio en formas sistemáticas, además las personas en esos espacios tienden a compartir características comunes (sistema de salud, políticas públicas, cultura, etc.), estas dos características anteriores pueden ser altamente predictivas de eventos en salud (46).

Los avances en los sistemas de información geográfica, metodología estadística y disponibilidad de datos en salud (e.g. los sistemas de vigilancia) han creado nuevas oportunidades para investigar la relación entre factores sociales y resultados en salud locales. Los mapas de enfermedades proporcionan un resumen visual rápido y puede facilitar la identificación de patrones sutiles en los datos que normalmente se pierden en presentaciones tabulares. Mapear los casos de enfermedades se usan de varias maneras, tales como: con fines descriptivos, para generar hipótesis en cuanto a la etiología, para que la vigilancia destaque áreas aparentemente de alto riesgo, y para ayudar a la formulación de políticas y la asignación de recursos. También es útil para ayudar a ubicar agrupamientos de enfermedades específicas y resultados de estudios de fuente puntual en un contexto apropiado. Los mapas de enfermedades generalmente muestran tasas de mortalidad o morbilidad (por ejemplo, incidencia) para áreas geográficas como países, departamentos o ciudades(46,47). Para el caso de esta investigación se utilizó un enfoque de la EP llamado Análisis exploratoria de datos espaciales (AEDE).

4.5 Leptospirosis y SIVIGILA:

El SIVIGILA inicia en el año 2006, mediante el decreto 3518 del mismo año; el objetivo del SIVIGILA, es el almacenamiento de la información sobre los eventos que influyan o puedan influir sobre la salud de las personas, con el fin de orientar las políticas; toma de decisiones para la prevención y control de eventos y factores de riesgo en salud, racionalizar y optimizar los recursos disponibles, propendiendo por la protección de la salud tanto individual como colectiva (48).

El flujo de información del SIVIGILA sigue la siguiente ruta: La información se capta inicialmente en las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD) e.g. laboratorios e

instituciones prestadoras de salud; ellas reportan la información a las Unidades Notificadoras (municipal, departamental o distrital) según corresponda; de ahí la información se consolida a nivel nacional en el Instituto Nacional De Salud (INS) y de ahí, de acuerdo a los estatutos internacionales, se informa los datos de vigilancia a los organismos internacionales e.g. OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS)(42,48).

En el año 1986 mediante el decreto 2237 del 1986, la leptospirosis se cataloga como evento de notificación obligatoria por el estado Colombiano, en ese entonces, la enfermedad se reportaba por medio de un formulario de enfermedades transmisibles al Ministerio de Salud de Colombia; ahora, la leptospirosis hace parte de los eventos de interés en salud pública contenidos en el SIGIVILA; para este fin, el INS mediante el protocolo de vigilancia de la enfermedad establece las definiciones operativas del caso cuando se va a hacer el reporte en el SIVIGILA, las cuales son: *sospechoso*, paciente con fiebre, mialgia y cefalea, asociada con conjuntivitis, diarrea, entre otros, con algunos síntomas sistémicos como ictericia, hemorragias en la piel, o paciente con infección desconocida con antecedentes epidemiológicos sugestivos; *confirmado por laboratorio*: paciente con signos o síntomas compatibles con el caso sospechoso y diagnosticado mediante alguna de las siguientes herramientas diagnósticas: MAT $\geq$ 1:400 -muestras pareadas-, IgM positiva –muestras pareadas- cultivo, PCR o histopatología compatible; y *confirmado por nexo epidemiológico*: Confirmación de los casos sospechosos sin posibilidad de toma de muestras a partir de casos confirmados por laboratorio, realizando asociaciones en persona, tiempo y lugar, teniendo en cuenta la exposición a la misma fuente de infección identificada para los casos confirmados(42).

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Determinar la tendencia temporo-espacial de la leptospirosis y los factores asociados con la mortalidad en Colombia para el periodo 2012 a 2016.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar la morbimortalidad por leptospirosis según factores socio-demográficos para el quinquenio 2012-2016.
- Describir la distribución espacial y temporal de los casos de leptospirosis entre el quinquenio 2012 – 2016.
- Determinar los factores relacionados con la mortalidad por leptospirosis en el periodo de estudio.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

DISEÑO: Estudio de base poblacional, utilizando datos rutinarios de vigilancia en salud pública; inicialmente se realizó un estudio descriptivo, seguido por un estudio utilizando epidemiología espacial (específicamente AEDE) y se terminó con un estudio observacional, analítico, tipo caso control anidado en una cohorte emparejado por semana epidemiológica de inicio de síntomas y año.

Los estudios caso control anidados en una cohorte, se encuentran dentro del grupo de los estudios híbridos; estos se caracterizan por tener su origen en una cohorte bien definida y la selección de los sujetos del estudio se realiza con el enfoque metodológico de casos y controles; con la particularidad que cada control se selecciona entre los individuos a riesgo en el momento en que ocurre cada caso o en otras palabras el control constituye una muestra aleatoria de la cohorte seleccionado en que ocurre cada caso (49). Esta metodología permitió analizar el comportamiento de la TI, tasa de mortalidad y tasa de letalidad del evento a través del tiempo y además permitió establecer la asociación para el territorio nacional de algunas variables sociodemográficas con la mortalidad por leptospirosis en el quinquenio 2012-2016.

La principal ventaja de estos diseños es que se realizan sobre fuentes de información secundaria, ya disponible, lo que hace que su ejecución sea rápida y económica. Además, los estudios caso control anidados en una cohorte son más eficientes pues no es necesario analizar toda la cohorte original.

Las razones por las cuales se empleó la metodología de este estudio son:

1. Para cumplir los objetivos propuestos, se necesitan bases de datos de nivel poblacional, que recopilen todos los casos presentados en una zona geográfica específica; en teoría, el profesional que no reporte un caso de leptospirosis al SIVIGILA está atentando contra la salud pública nacional, ya que el artículo 6 del decreto 3518 del 2016, especifica los responsables del sistema de vigilancia en salud pública, que incluye a las unidades primarias generadoras de datos y sus

trabajadores.

2. Los datos recogidos para el estudio, representan una cohorte de aproximadamente 48'000.000 de personas que incluye toda la población de Colombia, seguida durante el periodo de estudio.
3. La disponibilidad de los datos de forma sistemática y organizada es una de las ventajas comparativas que tienen los estudios de base poblacional respecto a otros diseños.
4. Otra ventaja del diseño del presente estudio es que existe la posibilidad de establecer la relación entre la exposición y el efecto a nivel de los individuos.

Las principales limitaciones con este tipo de diseño son:

1. La imposibilidad de valorar a priori o a posteriori la validez de la ficha de notificación, la cual es el instrumento principal para la recolección de los datos en el sistema de vigilancia (SIVIGILA).
2. La dificultad para medir la sensibilidad de los sistemas de vigilancia, pues como se mencionó antes existe un sub-registro (tanto de los casos como de los fallecimientos) principalmente en el punto de atención al paciente.
3. La dificultad para controlar el efecto de potenciales factores de confusión, porque no siempre se dispone de la información sobre estos factores y además puede resultar imposible separar el efecto de variables que se correlacionan muy estrechamente. Además de no contar con otras variables importantes como: comorbilidades, valores clínicos y paraclínicos de cada paciente y serovar involucrado. Es por esto, que el presente estudio presenta una perspectiva desde la vigilancia epidemiológica y de salud pública nacional.
4. La incidencia de la enfermedad no necesariamente sigue los mismos patrones que las divisiones político- administrativas.

Respecto a la validez interna, los sesgos que puedan ocurrir en el estudio durante la recolección de la información, diseño y análisis, se dilucidan los siguientes:

Una debilidad propia de la fuente de información del presente estudio, es que el SIVIGILA donde se digitaliza la información de las fichas de notificación, no deja continuar en el proceso de diligenciamiento sino hasta cuando los campos obligatorio sean llenados, esto podría forzar a que las personas inventen información para continuar en el proceso de

llenado del sistema (sesgo de información) puesto que si se analizará como una cohorte, existe el riesgo de que las exposiciones queden clasificadas erróneamente.

Otro tipo de sesgo presente en el estudio, es el de mala clasificación diferencial, puesto que no es el mismo instrumento, lo que descarta o confirma cada uno de los casos de leptospirosis; este instrumento puede variar entre las diferentes unidades primarias generadoras de datos (UPGD); esto relacionado con la diversidad de criterios aceptados para el reporte de casos, así: en algunos MAT, otros Elisa, otros casos se clasifican por clínica y otros por nexo epidemiológico. Además, el sesgo de sospecha de diagnóstico se produce porque se hace un mayor esfuerzo diagnóstico para detectar una enfermedad en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto, esto va a ocasionar una clasificación errónea diferencial, que va a sobreestimar el efecto (50). Además, puede existir sesgo en la codificación o registro de los datos. Puede ser frecuente el sub registro de datos sobre factores de riesgo en las historias clínicas, lo que se ha denominado como sesgo de codificación y registro de datos (50). Lo cual produce un sesgo de clasificación errónea no diferencial, que infra estimará el efecto.

El sesgo del recuerdo (49) puede también presentarse, debido a que las personas no podrán reconstruir exactamente las exposiciones pasadas que pueden estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad, en este caso en concreto, algunas preguntas como exposiciones a animales enfermos, dependen en su totalidad de la memoria del participante, no depende de la medición de un biomarcador.

Aunque el sesgo del entrevistador es más común en los estudio de casos y controles al entrevistador influenciar en la respuesta (49), se aclara que este sesgo se pudo presentar también en el presente estudio, al momento del médico o la persona encargada de llenar la ficha de notificación obligatoria, pregunta a la persona enferma, sobre posibles exposiciones pasadas y así induciendo respuestas (57), es difícil reconocer el sesgo para este caso en particular es imposible corregirlo.

Según Sklo y Nieto, el sesgo del observador se presenta cuando la persona que clasifica en un estudio de cohorte a los enfermos y no enfermos, conoce su estado de exposición (49); aquí se hace importante resaltar que este es uno de los criterios para clasificar a un

caso de leptospirosis como confirmado por nexo epidemiológico.

6.2 Área de estudio:

El área de estudio donde se llevó a cabo la presente investigación es todo el territorio de Colombia; es interesante llevar a cabo la investigación en este contexto geográfico pues el país presenta per se, todas las características para ser un país de alta incidencia para la ocurrencia de leptospirosis; entre estas características podemos resaltar: es un país ecuatorial, bajos ingresos económicos, población rural, migración, tropical, agrícola, entre otros.

6.3 Población

6.3.1. Población objetivo

Por ser de base poblacional, la población objetivo son todas las personas que viven dentro del territorio nacional.

6.3.2. Población de estudio

La población de estudio corresponde a todas las personas notificadas como casos de leptospirosis por el sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) confirmada por laboratorio, en Colombia en el quinquenio 2012 a 2016.

6.4 Cálculo del tamaño de la muestra y muestreo

No se hizo cálculo de tamaño de muestra, ya que todos los datos disponibles sobre casos de leptospirosis de todos los departamentos del país generados oficialmente por el INS, fueron incluidos en el estudio. Se describen cálculo de poder estadístico y muestro del objetivo número 3, en apartado 6.9.

6.5 Variables:

Variables resultado:

Tabla 1. Operacionalización de la variable resultado.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Tasa de incidencia departamental / nacional	Número de casos nuevos de leptospirosis, sobre población a mitad de periodo del departamento/país.	Cuantitativa continua.	0,1,2.. por cada 100.000 habitantes	Fuentes secundarias, Instituto Nacional de Salud / DANE
Tasa de mortalidad nacional	Número de muertes por leptospirosis, sobre población a mitad de periodo del país	Cuantitativa continua.	0,1,2 por cada 1'000.000 habitantes	Fuentes secundarias, Instituto Nacional de Salud / DANE
Tasa de letalidad nacional	Número de muertes por leptospirosis, sobre número de casos nuevos de leptospirosis.	Cuantitativa continua.	0,1,2 por cada 100 personas enfermas	Fuentes secundarias, Instituto Nacional de Salud / DANE
Mortalidad por leptospirosis*	Persona reportada en el SIVIGILA como condición final fallecida.	Dicotómica Cualitativa	0=no 1=si	Fuentes secundarias, Instituto Nacional de Salud

Variables Independientes:

Tabla 2. Operacionalización de las variables independientes.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Codificación para sub-objetivo 3
Características sociodemográficas				
Edad	Edad del afectado en años cumplidos	Cuantitativa Continua.	0,1, 2,3,...	0=52-98 años 1=1-17 2=18-25 3=26-36 4= 37-51
Sexo del afectado	Sexo de la afectado	Categórica nominal	Masculino Femenino	0= Femenino 1= Masculino
Área de ocurrencia del caso	Características de la zona donde vive el afectado	Categórica nominal	Cabecera, rural disperso, centro poblado.	0=cabecera municipal 1= centro poblado 2=rural disperso
Afiliación al Régimen de salud	Tipo de aseguramiento en salud del paciente	Categórica nominal	Contributivo, especial, excepción, subsidiado y no afiliado	0= contributivo, especial y excepción 1= subsidiado 2= no afiliado
Pertenencia étnica	Autopercepción/percepción étnica del afectado	Categórica nominal	Indígena, ROM/ Gitano, Raizal, Palenquero, Negro, mulato, afro colombiano y. Otro	0= otras 1= indígena, raizal, palenquero, negro, mulato y afro-colombiano.
Ratas en la casa	Reporte de ratas en la vivienda del afectado	Categórica nominal	Si / no	0=no 1=si
Convive con perros en la casa	En la casa viven perros junto al afectado.	Categórica nominal	Si / no	0=no 1=si
Contacto con animales enfermos en los últimos meses	Se ha expuesto a animales enfermos, en los últimos 6 meses.	Categórica nominal	Si / no	0=no 1=si

Número de Síntomas reportados en la ficha de notificación	El caso se reportó con la presencia de 3 o más síntomas	Cuantitativa discreta	Ictericia si/no mialgia si/no fiebre si/no cefalea si/no	0= ≤2 1= ≥3
Personas con síntomas similares en los últimos 30 días	Contacto con personas con enfermedad similar en el último mes.	Categórica nominal	Si / no	0=no 1=si
Año de ocurrencia	Año en que se notificó el caso, morbilidad o mortalidad	Cuantitativa continua	2012 2013 2014 2015 2016	0= 2012 1= 2013 2= 2014 3= 2015 4= 2016
Características Clínicas				
Fiebre	El caso es notificado con fiebre	Categórica nominal	Sin fiebre Con fiebre	0= no 1=si
Mialgia	El caso es notificado con mialgia	Categórica nominal	Sin mialgia Con mialgia	0= no 1=si
Ictericia	El caso es notificado con ictericia	Categórica nominal	Sin ictericia Con ictericia	0= no 1=si
Cefalea	El caso es notificado con cefalea	Categórica nominal	Sin cefalea Con cefalea	0= no 1=si

Todas las variables independientes, fueron tomadas de la notificación obligatoria suministrada por el INS.

6.8 Recolección de información y control de calidad de la base de datos:

Para el desarrollo del presente trabajo se utilizaron dos fuentes de información:

1. Se presenta una solicitud formal a inicios del mes de enero del 2018 al INS, para obtener y utilizar los datos correspondientes al sistema de vigilancia en salud pública, del evento leptospirosis, identificado bajo la ficha de notificación 455, esta solicitud queda

erradicada con el número 1-2020-2018-000097; obteniendo autorización para uso de los datos en comunicación del INS de fecha 2 de marzo 2018. Posteriormente se recibió un archivo comprimido en WinRAR que contenía los 5 archivos en Excel de la información solicitada, cada uno correspondiente a un año.

2. Para la construcción de los denominadores, se utiliza la base oficial de proyección de población del DANE donde se encuentra la población de Colombia total y desagregada por departamento, que se descargan de la página oficial de la entidad, en formato Excel.

6.9 Análisis de datos

Procesamiento de datos: Inicialmente se obtiene la base de datos suministrada por el INS; estas eran 5 archivos Excel®, comprimidos en WinRAR; cada uno de los archivos en Excel® contiene la información de los casos notificadas de leptospirosis en cada uno de los años (2012 a 2016). Después se procedió a organizar los datos en una sola hoja de Excel®, inicialmente se organizaron los años para que quedaran con el mismo número de variables, ya que el número de variables consignados en las fichas de notificación ha variado dentro del periodo de estudio. En otras palabras, este procedimiento, homogenizó la información contenida en el instrumento de recolección de la información, ya que se utilizó la misma ficha los años 2012, 2013 y 2014, y otra diferente para los años 2015 y 2016. En estos momentos los datos fueron validados y organizados según correspondieron. Este proceso se realizó 2 veces, para garantizar la calidad del proceso al homogenizar los 5 años en una sola hoja. Todos los cambios hechos en las variables originales para formar una sola hoja de Excel® y su posterior análisis y procesamiento en Stata®14, se consignaron en la sección de anexos del trabajo (anexo 2).

Ya en el programa Stata®14, cada una de las variables se renombraron y se creó un diccionario de variables que permitió identificar el código correspondiente de cada variable, así como su descripción y valores posibles. Los datos fueron validados, buscando datos extremos, datos atípicos y datos perdidos (*missing*), se utilizó el comando `codebook`. Durante este proceso se guardaron varias copias de seguridad de las bases de datos originales y se generaron otros archivos para el proceso de depuración de los datos y todos los procedimientos descritos anteriormente.

Con el fin de dar cumplimiento a los objetivos planteados en el estudio, se plantearán los siguientes métodos:

6.9.1 Objetivo específico 1

Una vez depurada la base de datos, se realizó un análisis univariado de la incidencia y la mortalidad por leptospirosis en los años comprendidos en el quinquenio 2012-2016, en el total del territorio colombiano, en función de las características sociodemográficas (SD) reportadas en el sistema de vigilancia de salud pública de la siguiente manera:

En cuanto a características SD cuantitativas (edad) se realizó una representación gráfica en un histograma (anexo 1) en función de su condición final y se utilizó el comando `sktest` de Stata®, que combina el test de kurtosis y el test de simetría, para determinar el tipo de distribución (sesgada o normal), de acuerdo a estos resultados se presentaron mediana con rangos intercuartílicos.

En cuanto a características SD cualitativas (sexo, área de ocurrencia, etnia, afiliación al sistema de salud) se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, en función de su condición final.

6.9.2 Objetivo específico 2

Utilizando las fuentes de datos anteriormente mencionadas, se calcularon las tasas de incidencia, tasa de mortalidad y tasa de letalidad, para todo el país para cada año de la siguiente manera:

- *Tasa de incidencia nacional:* Número de personas afectada en un año en el país/ población total del país a mitad de periodo del mismo año.
- *Tasa de mortalidad nacional:* Número de personas que fallecieron por leptospirosis en 1 año / población total del país a mitad de periodo del mismo año.
- *Tasa de letalidad nacional:* Número de personas que mueren por leptospirosis en 1 año / Número de personas afectada en un año.
- *Tasa de incidencia por departamento:* Número de personas afectadas en un año en un departamento / población total del departamento a mitad de periodo del mismo año.

Además, se calcularon las tasas acumuladas (TA) para: incidencia, mortalidad y letalidad nacional e incidencia departamental. Las TA de incidencia y mortalidad se calcularon dividiendo el número total de eventos en los 5 años según corresponda (morbilidad o mortalidad) entre la suma de las poblaciones a mitad de año de los 5 años de estudio. La letalidad acumulada se determinó dividiendo el número total de muertes en los 5 años por el total del número de eventos reportados al SIVIGILA en esos 5 años. Por último, la TA de incidencia departamental se calculó sumando todos los casos reportados en cada departamento y luego eso se dividió entre la suma de las 5 poblaciones de su respectivo departamento proyectadas por el DANE en los 5 periodos de estudio.

6.9.2.1 Análisis temporal de la incidencia

Con las tasas de incidencia y de mortalidad nacional calculadas se realizó una gráfica donde el eje horizontal son los 5 años de estudio y el eje Y el valor de la TI y la tasa de mortalidad durante los 5 años de estudio. Representación gráfica que permite ver las fluctuaciones de ambos indicadores en el tiempo. Además, se determinó la tasa de letalidad durante los 5 años de estudio.

Por otra parte, se realizó una curva epidémica de los casos de leptospirosis reportados durante el quinquenio de estudio por semana epidemiológica de inicio de síntomas, desde la primera semana epidemiológica del 2012 hasta la última semana del 2016. Para tener el comportamiento continuo de los 5 años en un solo eje horizontal. Además, se utilizó la técnica de suavizadores *spline*, para encontrar una gráfica resumen que muestre la tendencia de los casos según semana epidemiológica para el quinquenio. Esta técnica provee una manera conveniente de visualizar la relación entre y y x (51), esto es, entre el número de casos y las semanas epidemiológicas respectivamente.

Finalmente, se estimó el coeficiente de correlación de Sperman entre las dos variables de estudio. Se utilizó Sperman en lugar de Pearson, dado que la distribución de la variable número de casos por semana no se distribuye de manera normal, Mediana=16.

6.9.2.2 Análisis espacial de la incidencia:

La multidireccionalidad, es una característica propia de los datos geográficos, estos, sea cual sea su origen, incluyendo salud, tiene una direccionalidad no lineal. Es por esta razón, que el acercamiento y la representación de esta multidireccionalidad debe darse de alguna manera (52). Para esto, se realizó Análisis Exploratorio De Datos Espaciales (AEDE) que permitirá visualizar y describir la distribución espacial de la incidencia del evento. El AEDE se realizó en 3 pasos: a) análisis de tendencia espacial, b) análisis de auto-correlación espacial y c) Análisis de concentración espacial.

Para estos tres pasos se utilizaron tasas de incidencia DEPARTAMENTAL ajustadas por **edad** y **sexo**, mediante el método propuesto por Bains (53), utilizando la población estándar de la OMS como referencia de la siguiente manera:

	Población de estudio				Población estándar		
Categoría edad	Eventos		Población		OMS Población estándar		Eventos esperados
	Hombre (1)	Mujer (2)	Hombre (3)	Mujer (4)	Hombre (5)	Mujer (6)	$=((1/3)*5)+((2/4)*6)$
<1 año	Xa1	Xb1	Na1	Nb1	1.822	1.822	$Xa1/Na1*1822+$ $Xb1/Nb1*1822$
1-4	Xa2	Xb2	Na2	Nb2	na1	nb1	...
5-9	Xa3	Xb3	Na3	Nb3	na2	nb2	...
.	...	...	...	...	...	...	...
.	XAK	XBK	NAK	NBK	$\sum nak$	$\sum nbk$	$=\sum K((1/3)*5)+((2/4)*6)$
Tasa ajustada por Sexo y edad = $\left(\frac{\sum k((1/3)*5)+((2/4)*6)}{\sum nak + \sum nbk} \right) 100.000$							

a) Análisis de tendencia espacial

Se utilizó el programa QGIS 2.18.18 (<https://qgis.org/en/site/forusers/download.html> licencia gratuita); se realizó un total de 6 mapas. En los cinco primeros los departamentos se visualizan por cada año de estudio y en último mapa se muestra la tasa de incidencia acumulada ajustada departamental. El riesgo de leptospirosis (semaforización) se clasificó según los cuartiles de las tasas de la siguiente forma: las tasas ubicadas hasta el p25 fueron de bajo riesgo señaladas con color verde, las tasas ubicadas desde el p25 hasta el p50 fueron calificadas de riesgo medio con color verde claro, las tasas ubicadas entre p50-p75 fueron categorizadas como riesgo medio alto, de color amarillo y las tasas ubicadas por encima del p75 fueron catalogadas como riesgo alto y se visualizaran con color rojo; para hacer el seguimiento de los riesgos de cada departamento, se creó una plantilla, utilizando las tasas de incidencia ajustada del primer año (2012) y se aplicó para cada uno de los siguientes mapas; lo anterior significa que los mismos puntos de cortes se utilizaron para los 5 años de estudios basados en los cuartiles del 2012. Exceptuando el mapa donde se muestran las tasas de incidencia ajustadas departamental acumulada en los 5 años de estudio donde se dividen las tasas de incidencia por cuartiles de mismo tamaño sin tener al año 2012 como referencia, sino sus puntos de cortes naturales. Los mapas temáticos anteriores permitirán conocer la tendencia de la distribución de las tasas de incidencia por departamento.

b) Análisis de auto-correlación espacial

Se calculó el I de Moran Global para la incidencia anual de cada uno de los años de estudio y la incidencia acumulada de leptospirosis por departamento; se usó el programa GeoDa 1.12.1.59 (<https://spatial.uchicago.edu/software> de licencia gratuita); esta técnica permite saber si existe o no auto-correlación espacial; esto es si los departamentos con más alto riesgo se encuentran agrupados o se encuentran dispersos en el territorio nacional. Para este caso existe auto-correlación positiva cuando la presencia de un fenómeno en una determinado departamento con lleva a la aparición de ese fenómeno en departamentos adyacentes, o por el contrario, es negativa cuando impide la aparición de ese fenómeno en áreas adyacentes (52); en otras palabras, el agrupamiento espacial de valores similares (ya sea alto o bajo) está representado por un valor positivo, mientras que

en las áreas donde se produce el agrupamiento de valores diferentes, se obtiene un índice negativo donde los valores altos se acompañan por valores bajos o viceversa. Un valor cercano a cero indica que no hay auto-correlación espacial, lo que significa que debemos esperar una distribución espacial aleatoria(54). Uno de los principales supuestos es la dependencia de las observaciones y su principal desventaja es que no me permite saber si existen clúster.

c) Asociación espacial y concentración espacial

Anteriormente, se explicó el uso de la técnica del I de Moran Global, ahora bien, el índice local de Moran, nace de la necesidad de saber si existe, para cada una de las unidades espaciales, en este caso los departamentos, clúster alrededor de cada uno y me permite realizar una inferencia con base en un valor p de la desigualdad entre departamentos y el valor externo que la rodea (55). Con base en estos resultados se puede generar un gráfico LISA (*Local Indicator of Spatial Association*) y se puede combinar con base en los resultados del diagrama de dispersión de Moran, donde ubica cada departamento (unidad espacial) en cuatro cuadrantes: alto-alto (hotspot), alto-bajo, bajo-alto y bajo-bajo (“puntofrio”); en función de sus tasas de incidencias. Este análisis, se realizó con GeoDa 1.12.1.59 para calcular los valores y QGIS 1.8 para graficarlos.

Todo lo anterior con el fin de encontrar tendencias temporales, por departamento, en función de la ocurrencia de casos durante el periodo de estudio.

Finalmente, a nivel departamental, se representan los riesgos relativos de cada departamento utilizando el comando en Stata®: `csi #1 #2 #3 #4`, donde #1=número de casos en el departamento (ajustado acumulado) por 100.000, #2= número de casos a nivel nacional (ajustado acumulado) por 100.000, #3=100.000 y #4=100.000.

A nivel municipal, se realizaron 2 mapas: el primero, es un mapa donde se muestra las tasas de incidencia crudas y acumuladas de cada uno de los municipios del territorio Colombia; segundo, se utilizó la técnica mixta (I de Moran Local y gráfico LISA) para las tasas de incidencia acumuladas y crudas a nivel municipal. Siguiendo la misma metodología objetivo e interpretación que lo explicado a nivel departamental.

6.9.3 Objetivo específico numero 3

Este objetivo hace referencia a establecer la relación de las variables utilizadas en el presente estudio con el desenlace de mortalidad, dentro de la población con leptospirosis reportada en el SIVIGILA en de los años 2012-2016; en otras palabras, este objetivo intenta responder a la pregunta siguiente: ¿Qué factores SD y clínicos consignados en la ficha de notificación obligatoria están asociados a la mortalidad de leptospirosis según los datos de vigilancia epidemiológica establecidos en el país?.

Se utilizó un diseño casos y controles anidados en una cohorte, emparejado por semana epidemiológica de inicio de síntomas y año.

Población de estudio:

Definición de Caso: Persona reportada en los sistemas de vigilancia, como incidente de leptospirosis, tenga confirmación por laboratorio y que tenga como condición final fallecida. Para los casos se tomarán de la base de datos todos los casos disponibles.

Definición de Control: Persona reportada en los sistemas de vigilancia, como incidente de leptospirosis y que tenga como condición final viva.

Criterio de exclusión: Registros con datos atípicos, outliers, registros con datos faltantes o que no tengan sentido. Registros donde el lugar de ocurrencia sea fuera del país. Registros donde no se puede tener la condición final de la notificación.

Criterio de inclusión: Personas de todas las edades, hombre o mujer.

Calculo del poder y muestro para el objetivo 3: Se calculó el poder utilizando el comando `power mcc`, en el programa Stata® 14.1. Esta opción calcula el poder estadístico para estudios de casos y controles con emparejamiento. Para encontrar el poder del modelo, primero, se estimó el mínimo Odds ratio detectable de la siguiente manera: se asumió: nivel de significancia de 0,05, n=416, probabilidad de exposición a través de los controles de 47%, (p0-personas en el régimen subsidiado en los controles),

se siguieron las recomendaciones de Dupont (1998) donde sugiere que cuando no hay datos anteriores disponibles usar un valor de 0.2 para el coeficiente de correlación (ϕ) para la exposición entre casos y controles emparejados, De esta manera, siguiendo las mismas asunciones: $\alpha = 0.05$, $n=416$, $\delta=1.4$, $p_0=0.47$, $OR = 1.4$, $\phi = 0.2$ y $M = 3$, se tuvo el poder.

El emparejamiento se realizó de la siguiente manera: para cada uno (1) de los casos, se seleccionará tres (3) controles (razón 1:3) que cumplieran con la definición de control, que cumpla los criterios de exclusión e inclusión; para el emparejamiento se tuvo en cuenta que los tres controles hayan sido reportados en la misma semana epidemiológica que su respectivo caso.

Muestreo: como ya se había mencionado anteriormente, se escogieron todos los casos existentes en la base de datos, y se seleccionaron 3 controles por cada caso, emparejados por semana epidemiológica de inicio de síntomas. Lo que quiere decir, que existieron semanas sin casos y sin controles, otras con 1 caso con 3 controles, otras con 2 casos y con 6 controles y otra con 3 casos y 9 controles. Se hace la claridad que siempre hubo el número de controles necesarios y no existió desbalance, en otras palabras, no quedaron casos con 1 o 2 controles. Se utilizó un muestro pseudo-aleatorio mediante el comando `sample` del programa Stata® 14.

Para poder saber la forma correcta del uso de la variable edad en el modelo, se evaluó el supuesto de efecto lineal mediante la prueba de razón de verosimilitud (LRT); se comparó mediante LRT un modelo que contiene la variable resultado y la variable edad categorizada con indicador versus el modelo con la variable resultado categorizada sin indicador; si existen diferencias significativas estadísticamente, rechazo la relación lineal y utilizo la variable con indicador.

Tanto para los análisis bivariado, evaluar los términos de interacción y lo análisis multivariados, se utilizó regresión logística condicional. El evento de interés o variable resultado en todos los modelos de regresión, se utilizó dicotómica mortalidad por leptospirosis. 0=condición final vivo / 1= condición final muerto.

El análisis bivariado, se utilizó medidas de asociación de *Odds Ratios* y sus respectivos intervalos de confianza con el nivel de significancia al 0,05%, para saber la fuerza de asociación entre las variables de exposición (sexo, afiliación al sistema de salud, etc.) y el evento de interés (muerte por leptospirosis); este análisis bivariado se realizó solo con las variables que “sobrevivieron” al primer criterio de selección de variables (ver sección 8.3 Factores asociados a la mortalidad por leptospirosis, Flujograma 2). Solo aquellas con una $p < 0,2$ se evaluaron para entrar en la modelación final. Se utilizó el comando `clogit` y la semana de inicio de síntomas como variable agrupadora.

En la evaluación de la interacción, al igual que en el análisis bivariado, se utilizó medidas de asociación de *Odds Ratios* y sus respectivos intervalos de confianza con el nivel de confianza al 95%, para saber si existe interacción entre las distintas variables de exposición (sexo, afiliación al sistema de salud, etc.). Se utilizó el comando `clogit` y la semana de inicio de síntomas como variable agrupadora. La interacción se evaluó con un modelo que contenía el evento de interés (muerte por leptospirosis) y las dos variables a evaluar sin interacción y se comparó con el mismo modelo, pero con el término de interacción entre las dos variables de exposición; el LRT, permitió establecer diferencias significativas entre estos dos modelos. Solo aquellas con una $p < 0,05$ en el LRT se evaluaron para entrar en la modelación final (ver flujograma 2). Para evaluar la colinealidad entre las variables escogidas en el modelo, se utilizó una matriz de correlaciones mediante el comando `pwcorr`, que me muestra los coeficientes de correlación de Pearson para cada par de variables.

El análisis multivariado se realizó a través de modelos de regresión logística condicional para calcular los *Odds Ratios* y sus respectivos intervalos de confianza al 95%; este análisis multivariado se realizó tomando como variable resultado la mortalidad por leptospirosis y las variables independientes anteriormente mencionadas que en el análisis bivariado resulten con una $p < 0,2$ y que resultaron significantes en el análisis de interacción; se utilizó el método *backward* para la elección de las variables que sean importantes ingresar al modelo. Se utilizó LRT entre modelos, para encontrar modelos que sean parsimoniosos. Cuando se eliminó una variable del modelo y el LRT mostró diferencias significativas, se infirió que la variable no podría ser eliminada de modelo. Se

tuvo en cuenta un nivel de significancia del 0,05. Se utilizó el comando `clogit` y la semana de inicio de síntomas como variable agrupadora. Finalmente se utilizó las pruebas de criterio de información de Akaike (CIA) y criterio de información Bayesiano (CIB) para evaluar el ajuste final del modelo, comparando el modelo final con: el modelo saturado con y sin interacciones y el modelo final sin interacciones.

7. Consideraciones éticas

Los estudios epidemiológicos de fuente de bases secundarias tienen en general menos implicaciones éticas respecto a otros estudios epidemiológicos, como los experimentales o los que el investigador mide o recoge directamente la información sobre los sujetos de estudio; lo cual hace que sea considerado un estudio de bajas consideraciones éticas; además este estudio es considerado como una investigación sin riesgo según la resolución No. 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (Constitución Nacional de 1991, Ley 23 de 1981). Sus resultados son del nivel colectivo y como tal pueden ser utilizados en la planeación y toma de decisiones en salud pública.

Toda la información utilizada que sea extraída de los sistemas de vigilancia epidemiológica, está regida por la protección de información que le confiere la legislación actual del país, entre estas encontramos la ley 1266 del 2009 por medio de la cual se modifica el Código Penal, se crea un nuevo bien jurídico tutelado que se denomina “de la protección de la información y de los datos” y se preservan integralmente los sistemas que utilicen las tecnologías de la información y las comunicaciones, entre otras disposiciones.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle, mediante el acta 014-018 y tiene aprobación hasta el 10 septiembre del año 2019 (Anexo 3).

Para este caso, las bases de datos suministradas por el Instituto Nacional de Salud, se presentan ya con las censuras estadísticas correspondientes, estas bases de datos no

contienen los datos personales como cedula de ciudadanía, nombre y dirección de residencia; esto con el fin de dar confidencialidad a la identidad de las personas que se involucran en el estudio al igual que darle continuidad a lo explicado en el párrafo anterior.

Además, se garantiza, que, a los datos suministrados por el INS, solo fueron utilizados para fines del presente estudio, siguiendo lo recomendado por el artículo 19 del decreto n°. 3518 del nueve de octubre de 2006.

De la misma manera que la investigación epidemiológica, la vigilancia epidemiológica envuelve aspectos éticos que son ineludibles en esta investigación; este trabajo cumple y tiene en cuenta las siguientes pautas en vigilancia epidemiológica recomendadas por la OMS: compartir información recolectada de los sistemas de vigilancia para investigación en salud pública; los datos recolectados no serán usados más allá de los fines propuestos para esta investigación; se garantiza el anonimato de los registros contenidos en los sistemas de vigilancia (56).

8. Resultados.

8.1 Caracterización de la morbilidad y mortalidad por leptospirosis:

Durante el quinquenio 2012-2016 se reportaron 4295 casos entre morbilidad y mortalidad, el 96% de los casos ingresaron al SIVIGILA con clasificación de caso confirmado por laboratorio, el restante el 4%, se clasificaron como confirmado por nexo epidemiológico (172 casos). De estos mismos 4.295 casos, el 30,1% no se les hizo ningún tipo de ajuste, al 65,7% se les asignó como clasificación final confirmación por laboratorio, al 2,9% se les hizo ajuste como confirmado por nexo epidemiológico y al 1,3% se les hizo otra actualización. Del 4% que entraron como confirmado como nexo epidemiológico (n=173), el 71,6% (124 casos) continuaron clasificación de caso como confirmado por nexo epidemiológicos, y el 27,1% no se le realizó ningún ajuste y al 1,3% se hizo otra actualización.

Después de excluirse los 2 con condición final indeterminada, los 5 con ocurrencia en el

exterior, resultaron 104 casos (2,4%) que se notificaron como condición final fallecidos lo que hace referencia a la mortalidad y los otros 4184 (97,6%) a la morbilidad.

Los resultados de los test de normalidad para la variable edad fue $p < 0,0$ para la morbilidad y $p = 0,02$ para la mortalidad. Comprobando que la edad en ambos grupos no se comportó de manera normal (Ver Anexo 1 para los histogramas). La mediana de edad para la morbilidad por leptospirosis se encontró en 30 años (RIC=19-46) y la mediana de edad para la mortalidad por leptospirosis se encontró en 44,5 años (RIC=27,5-60). Se encontraron diferencias significativas ($p = 0,00$) en la mediana de edad entre la morbilidad y la mortalidad. La mortalidad es más añosa que la morbilidad estadísticamente significativa. Gran proporción de los casos ocurrió en hombres, el 70,4% (2944) en la morbilidad y 76% de la mortalidad.

Se apreció una disminución paulatina tanto de la morbilidad como de la mortalidad por leptospirosis a través de los años de estudios. El primer año se notificaron 1018 casos hasta el quinto año 649. Respecto a la mortalidad, se notificaron 25 (24%), 23 (22,2%), 27 (26%), 13 (12,5%) y 16 (15,3%) casos para los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016 respectivamente; entre paréntesis se presenta el porcentaje que representan las muertes en el periodo de estudio. El año 2014 fue un año atípico en el comportamiento de la notificación, pues se aprecia un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad, que rompe con la disminución paulatina percibida en el periodo de estudio.

Respecto al régimen en salud, casi la mitad de la morbilidad y la mortalidad pertenecía al régimen subsidiado (48,1% de la morbilidad 65,3% mortalidad). Por su parte, del régimen contributivo se reportaron 1628 casos incidentes durante el periodo de estudio, (39% de todos los casos) y 23 casos fatales (22,1% de todas las muertes). Respecto a las personas no aseguradas a ningún régimen en salud 6,7% de todos los casos no fatales y 11 muertes que son el 10,6% de todos los casos fatales.

En cuanto a la etnia, se tiene que en su mayoría la morbilidad y la mortalidad fueron notificadas en la categoría de "otro" por fuera de las etnias que se tiene evidencia epidemiológica para eventos en salud pública. El 87% (3644) de los casos notificados dentro de la morbilidad y el 73,7% de la mortalidad (76) fueron notificados como "otros". El

siguiente grupo poblacional más afectado fue el afro-colombiano, aportando el 11% (460 casos) de los casos incidentes y el 23,07% (24 casos) de los casos con desenlaces fatales.

El 69,3% (2900) de los casos notificados tubo ocurrencia en las cabeceras municipales del país y el 72,1% (75) de la mortalidad notificada tubo ocurrencia en esta misma área. En el centro poblado ocurrió el 12,7% (531) de los casos y el 10,6% (11) de las muertes y en el rural disperso ocurrieron el 18% (753) de la morbilidad y el 17,3% (18) de la mortalidad. El resumen de las características de la morbilidad y la mortalidad se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Características de la morbimortalidad reportada al SIVIGILA por leptospirosis. Colombia, 2012-2016

Características sociodemográficas	Morbilidad n=4184	Mortalidad n=104
Edad en años, mediana (RIQ)	30 (19-46)	44,5 (27,5-60)
Sexo. No (%)		
Hombres	2944 (70,4)	79 (76)
Mujeres	1240 (29,6)	25 (24)
Año. No (%)		
2012	1018 (24)	25 (24)
2013	842 (20,14)	23 (22,2)
2014	907 (26,7)	27 (26)
2015	768 (18,3)	13 (12,5)
2016	649 (15,51)	16 (15,3)
Afiliación al Sistema. No (%)		
Contributivo	1628 (39)	23 (22,1)
Especial	148 (3,5)	0 (0)
No asegurado	279 (6,7)	11 (10,6)
Excepción	103 (2,5)	2 (1,9)
Subsidiado	2015 (48,1)	68 (65,3)
indeterminado	12 (0,2)	0 (0)
Pertenencia étnica. No (%)		
Indígena	66 (1,58)	4(3,85)
Gitano/ROM	9 (0,22)	0 (0)
Raizal	6 (0,14)	0 (0)
Afro Colombiano	460 (11)	24 (23,07)
Otro	3644 (87)	76 (73,7)
Área. No (%)		
Cabecera Municipal	2900 (69,3)	75 (72,1)
centro Poblado	531 (12,7)	11 (10,6)
rural disperso	753 (18)	18 (17,3)

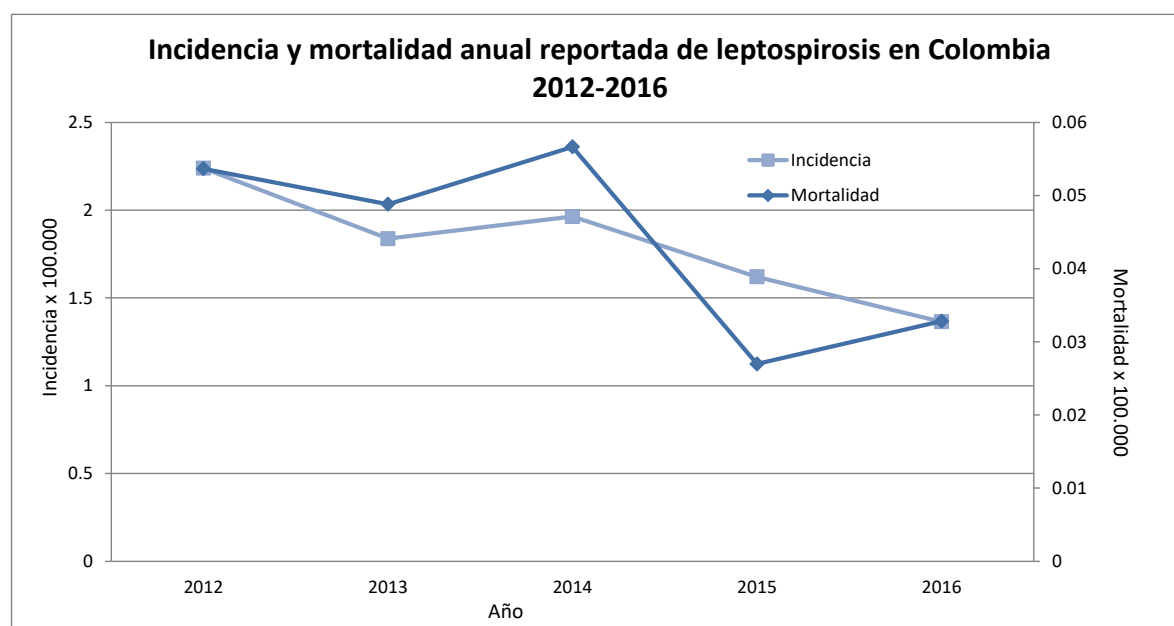
8.2 Distribución espacial y temporal de la tasa de incidencia de leptospirosis:

8.2.1 Distribución temporal

La TI acumulada nacional durante el periodo 2012-2016 fue de 1,8 por 100.000 habitantes. Las TI nacional para cada año de estudio fueron de 2,23, 1,83, 1,96, 1,62 y 1,3 por cada 100.000 habitantes, para los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016 respectivamente. La tasa de mortalidad acumulada durante el periodo 2012-2016 fue de 4 por 10'000.000 habitantes. Las tasas de mortalidad para cada año de estudio fueron de 5,4, 4,9, 5,7, 2,7 y 3,3 por cada 10'000.000 habitantes, para los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016 respectivamente (figura 3).

Durante el periodo de estudio, la TI al igual que la tasa de mortalidad reportadas han presentado un descenso paulatino; a excepción del año 2014, año atípico donde hubo un aumento de la morbilidad y mortalidad por leptospirosis en el territorio colombiano.

Figura 3. Incidencia y mortalidad anual reportada de leptospirosis. Colombia, 2012-2016.

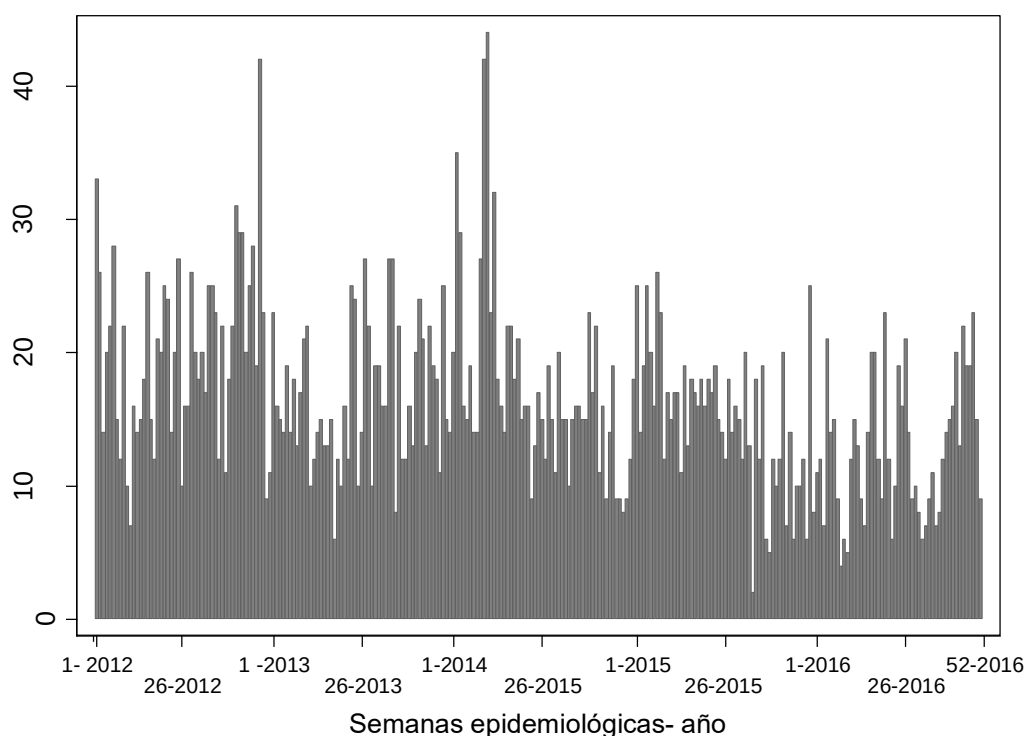


La proporción muertes (tasa de letalidad) para Colombia debido a la infección de leptospirosis según los datos reportados en el sistema de vigilancia, tuvo un aumento

sostenido desde el año 2012 hasta el año 2014; la tasa empezó en 2,4% en el 2012, subió al 2,65% en el 2013, siguió subiendo a 2,88% en el 2014 y presentó un descenso en el 2015 para ubicarse en 1,66%; terminando en el 2,4% en el último año de estudio 2016. La tasa de letalidad acumulada para el periodo de estudio fue de 2,42%.

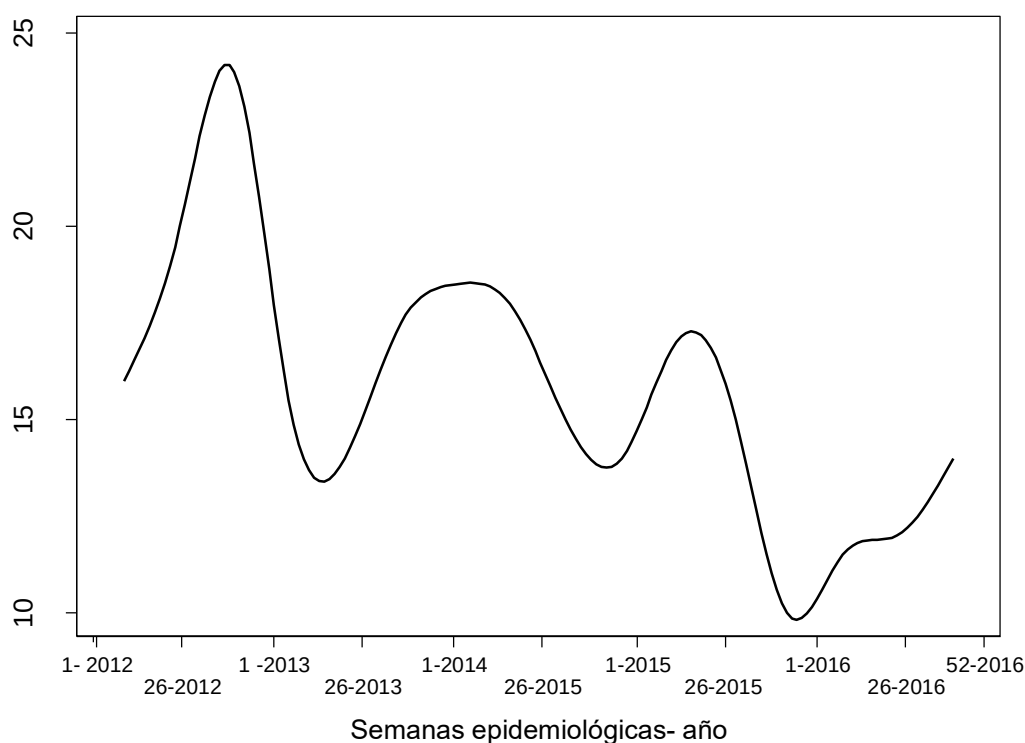
La figura 4 presenta la curva epidémica, donde se hace una representación gráfica de la tendencia de casos según semana epidemiológica de leptospirosis en Colombia, según reporte al SIVIGILA durante los años 2012-2016. La mediana de casos por semana epidemiológica fue de 16 (RIC:12-20).

Figura 4. Casos de leptospirosis reportados según semana epidemiológica. Fuente: Elaboración propia a partir del reporte del SIVIGILA - INS



Para entender mejor esta figura, durante la escritura de este proyecto se planteó la utilización de técnica de suavizadores cúbicos de *Spline* el cual se muestra a continuación (Figura 5). En esta grafica se observan 3 picos de casos (brotes) aproximadamente cada año y medio. El primer brote se da a mediados de julio del 2012, y se observa una distancia entre el segundo y el tercer pico cada 70 semanas, aproximadamente cada año y medio.

Figura 5. Casos de leptospirosis reportados según semana epidemiológica Colombia, 2012-2016. Fuente: Elaboración propia a partir del reporte del SIVIGILA - INS



El coeficiente de correlación de Spearman fue igual a -0,36, con $p=0,000$. Probando así su correlación, a medida que el número de semanas aumenta, el número de casos disminuye. Esta correlación, aunque de fuerza media, existe.

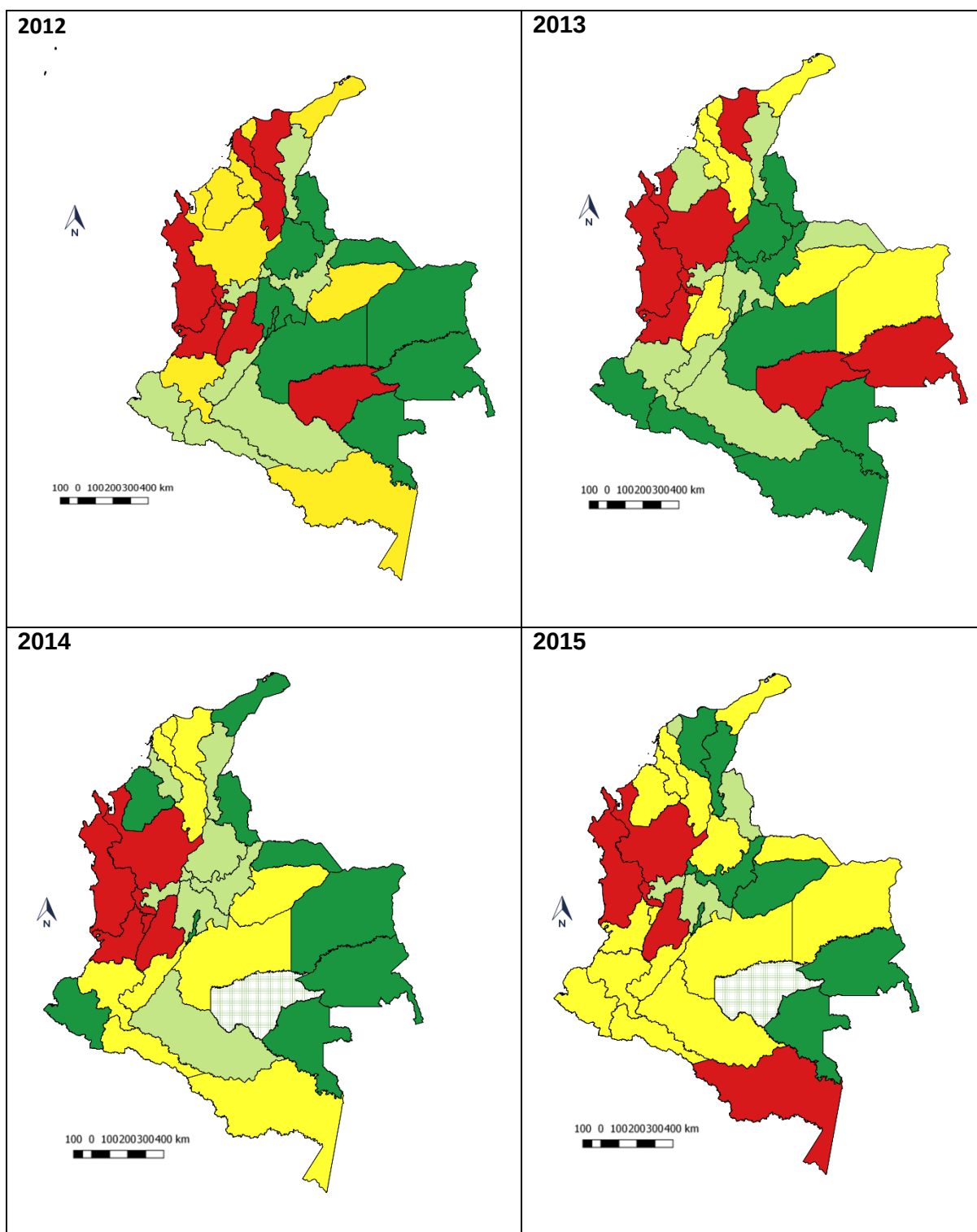
8.2.1 Distribución espacial

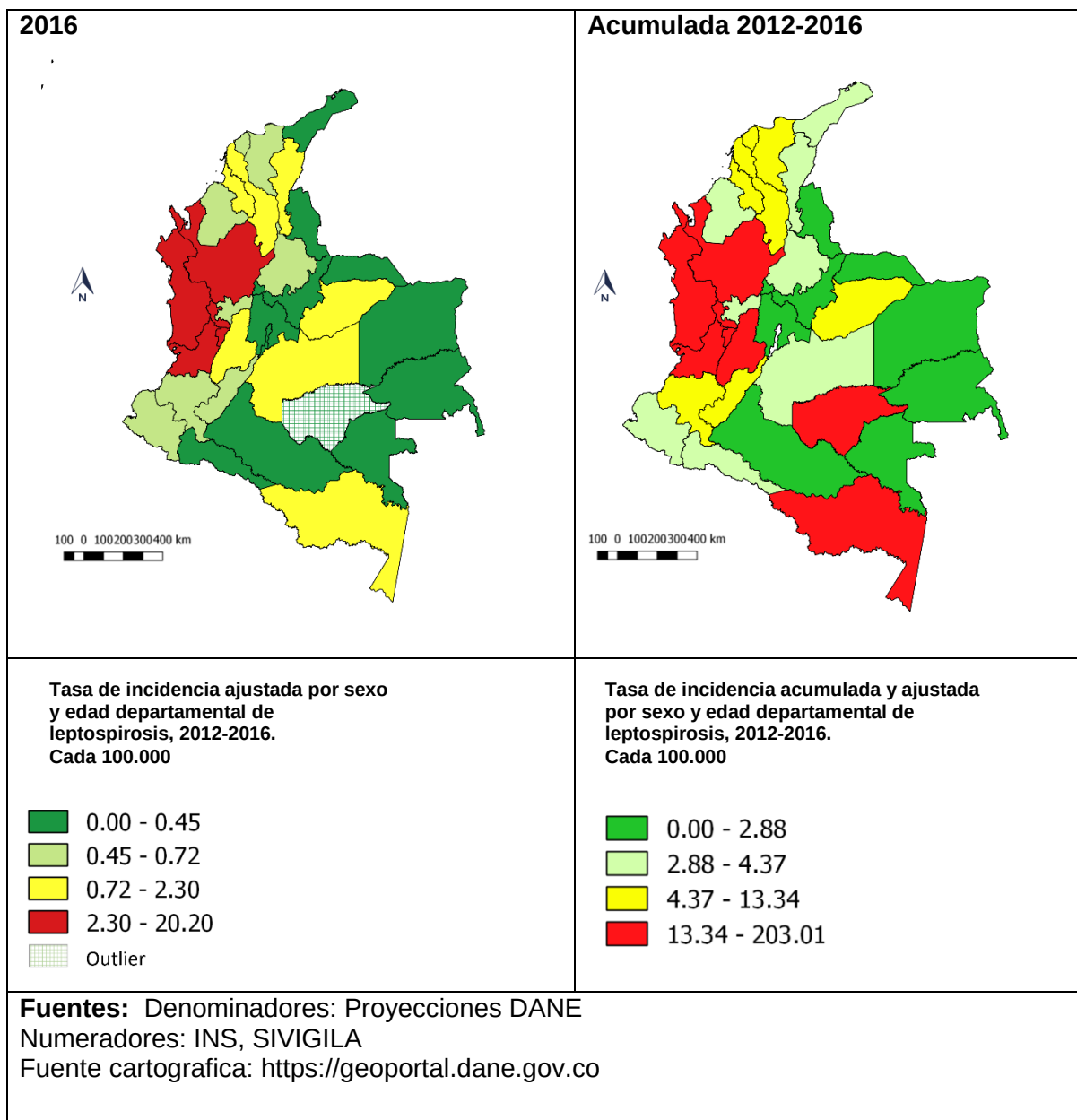
a) Análisis de tendencia espacial:

En los mapas número 2, se aprecia un cinturón de departamentos en el noroccidente del país (Cauca, Valle del Cauca, Choco, Antioquia, Córdoba, Sucre, Magdalena, Atlántico y Bolívar), a los cuales sus tasas de incidencia se ubican en los cuartiles 3 y 4 en el año 2012. Esta tendencia se mantiene sostenidamente desde el primer año, hasta el último año. Aun así, en el mapa acumulado, se observa que este grupo de departamentos se localizan en los cuartiles más altos. Por el contrario los departamentos ubicados en el suroriente del país (Vaupés, Guainía, Vichada, Meta, Caquetá y Casanare), en general,

se presentan en una zona que se conserva desde el año 2012 hasta el año 2016 como la zona con las TI más baja para todo el territorio nacional ubicados en los cuartiles 1 y 2; la excepción a este comportamiento es el departamento del Guaviare, donde el primer año se localiza en el cuartil más alto, pero con el tiempo presenta una TI que es un outlier en la distribución respecto a las otras tasas de incidencia, con una TI considerablemente más alta frente al resto de los departamentos del país. En general, se observa que los departamentos se desplazan de un cuartil a otro y que no es un fenómeno estático en el tiempo; en general, se aprecian 3 zonas del país de la siguiente manera: El noroccidente, donde los departamentos se ubican los cuartiles más alto; la central, con cuartiles 1 y 2; y por último, el outlier el departamento del Guaviare con una tasa atípica.

Mapa 2. Comparación anual de la tendencia espacial de la tasa de incidencia de leptospirosis. Colombia, 2012-2016.

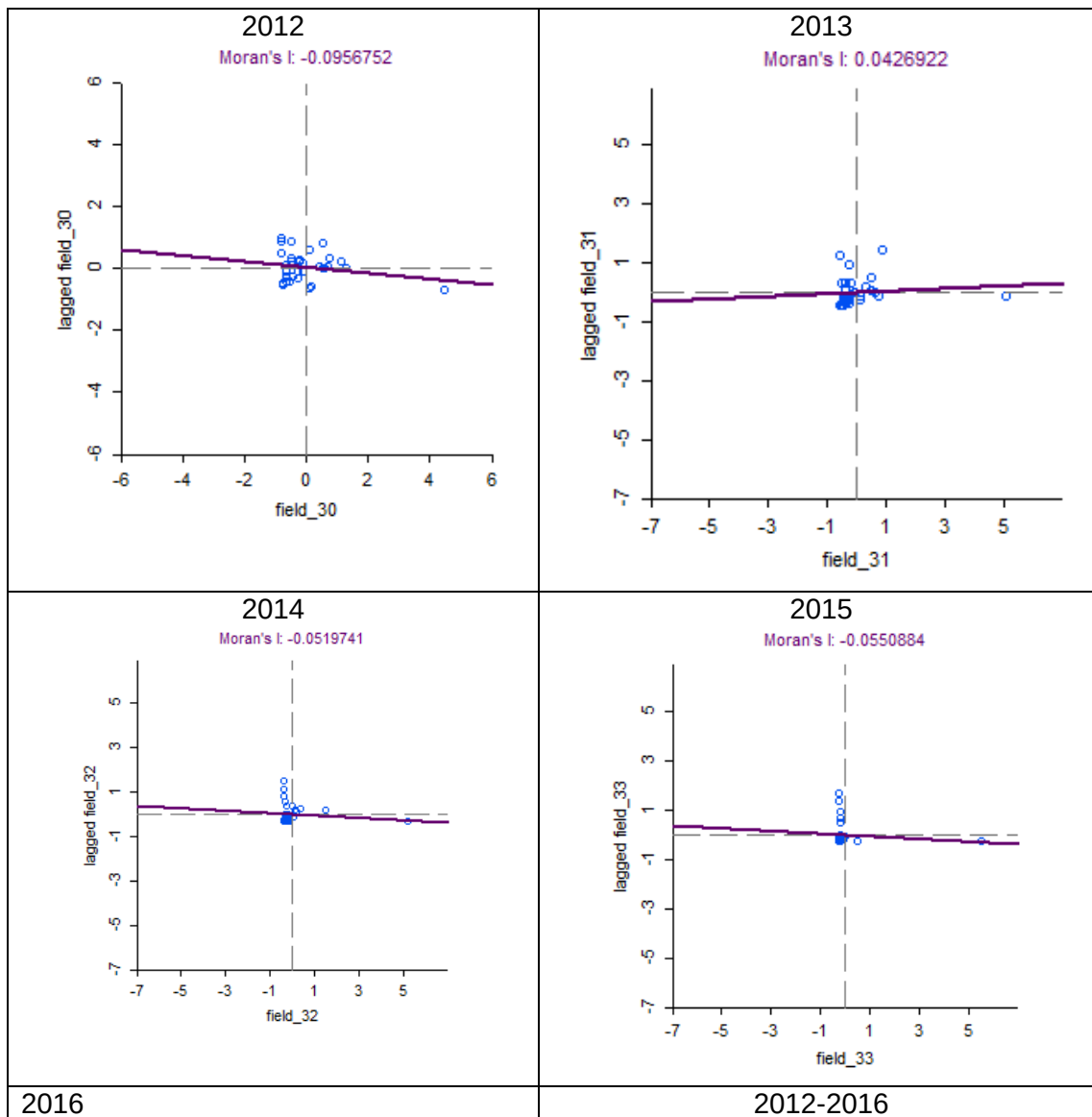


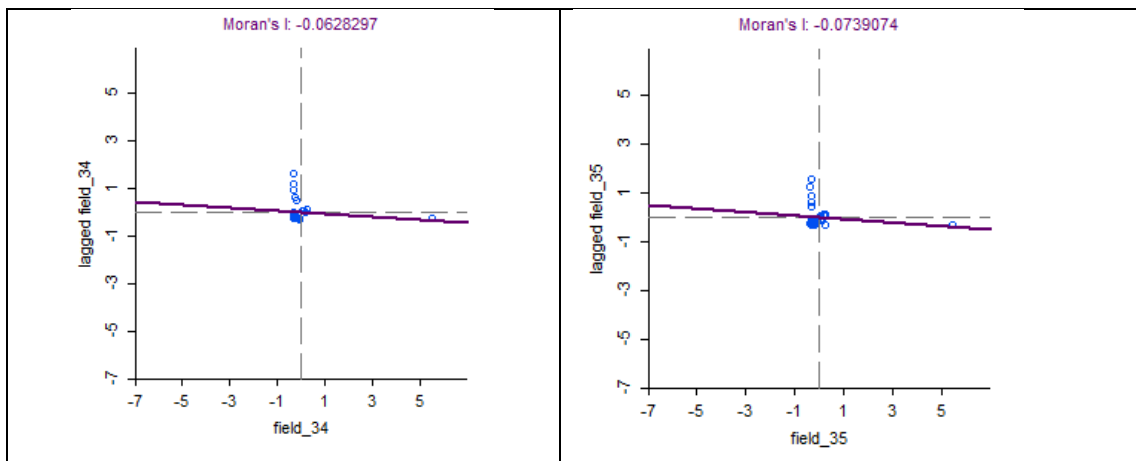


b) Análisis de auto-correlación espacial:

Los resultados para el índice de Moran del análisis de auto-correlación fueron -0,09, 0,04, -0,05, -0,05, -0,06 y -0,07 para los años 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 y las tasas acumuladas del periodo de estudio respectivamente (Figura 6). Se observó que todos los valores están muy cercanos a 0, lo que indica que la distribución espacial de las tasas de incidencia de los departamentos sea el resultado de procesos espaciales aleatorios.

Figura 6. Auto-correlación espacial anual en Colombia, 2012-2016- Grafico de dispersión de Moran.

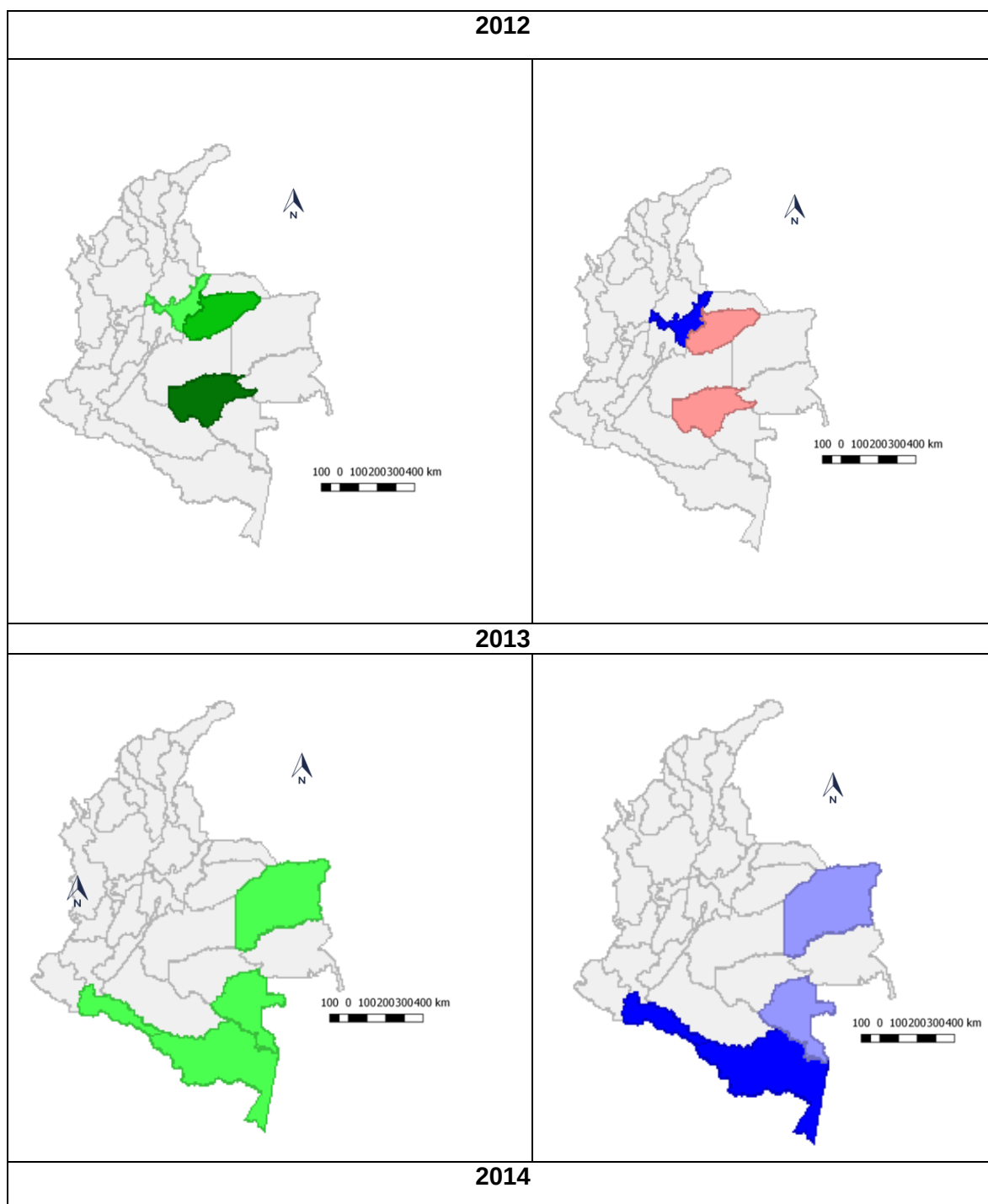


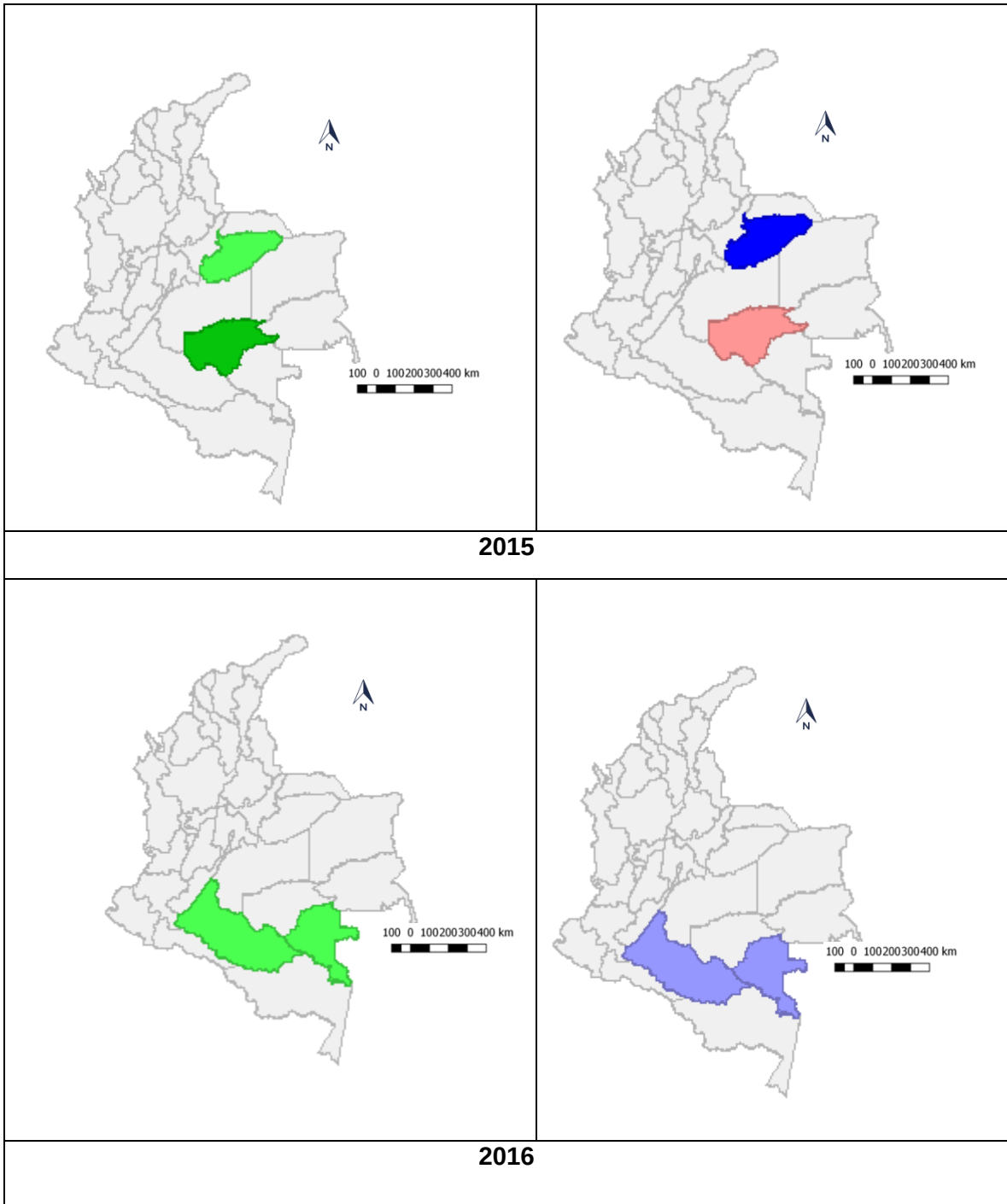


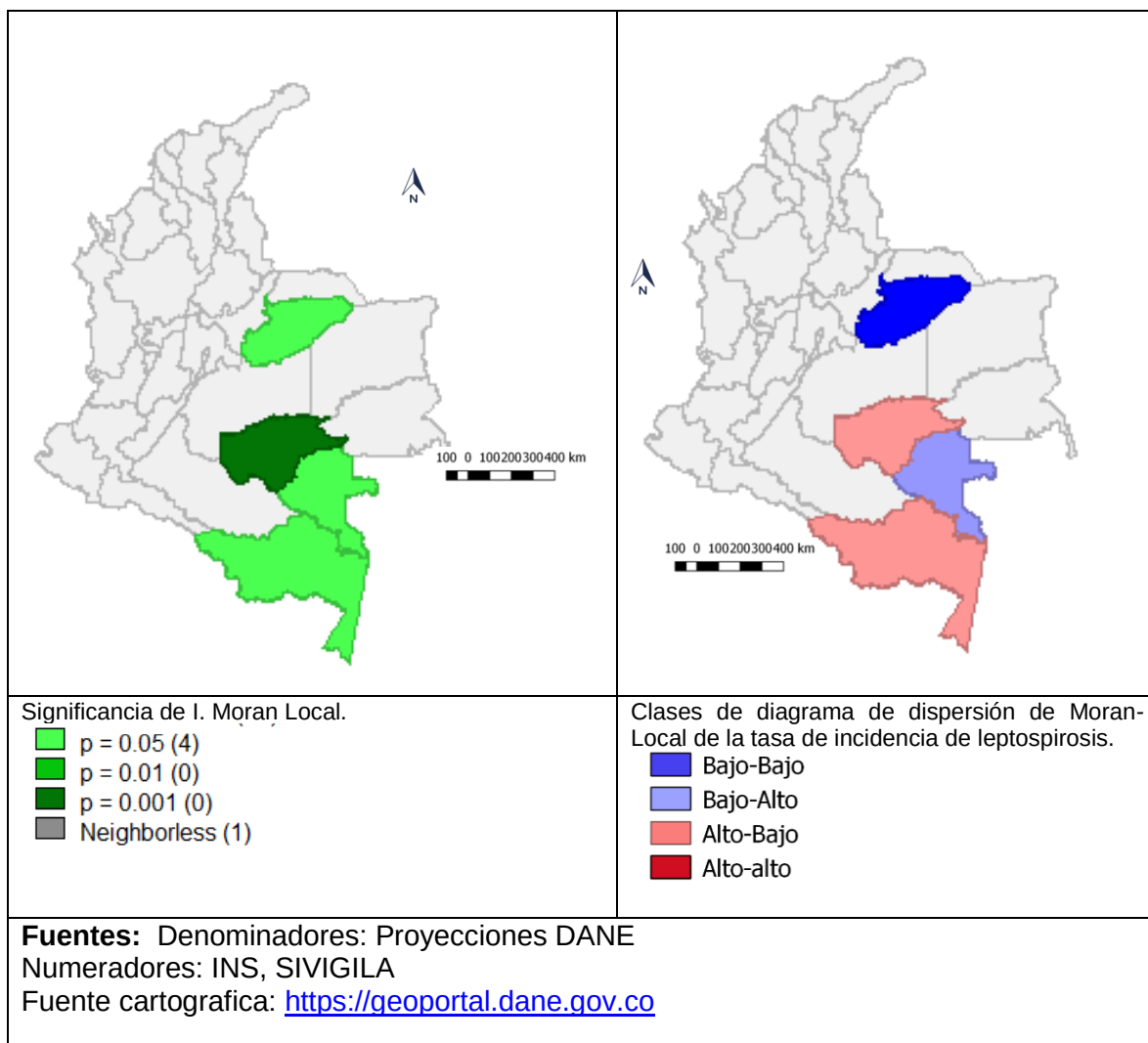
c) Asociación espacial y concentración espacial:

En los resultados obtenidos en esta representación gráfica combinada (Mapa 3), se observa que existen valores de $p < 0,05$, en los 5 años de estudios, ubicados en 3 de los 4 cuadrantes (alto-bajo, bajo-alto y bajo-bajo). No se encontraron puntos calientes (hotspot). Para el año 2012, el departamento de Boyacá, es un punto frío (Coldspot), mientras que Casanare y Guaviare se ubicaron como departamentos con tasas altas rodeado de tasas bajas. Para el año 2013, los departamentos de Amazonas y Putumayo se ubicaron como puntos fríos, mientras que Vichada y Vaupés, se ubicaron como departamentos con tasas bajas rodeados de tasas altas. En el 2014, Guaviare es un departamento con tasas alto rodeado con tasas bajas y Casanare es un punto frío. En el 2015, Vaupés y Caquetá son departamentos con tasas bajas rodeados con tasas altas. En el 2016, Casare coldspot, Guaviare y Amazonas, se encuentra ubicado en el cuadrante de tasas altas rodeado por tasas bajas y finalmente, se ubica Vaupés, como con tasas altas rodeado con tasas bajas. Finalmente se agrega, que todos estos departamentos estadísticamente significantes con una $p \leq 0,05$.

Mapa 3. Diagrama de dispersión de Moran y valores de p del índice local de autocorrelación de la tasa de leptospirosis

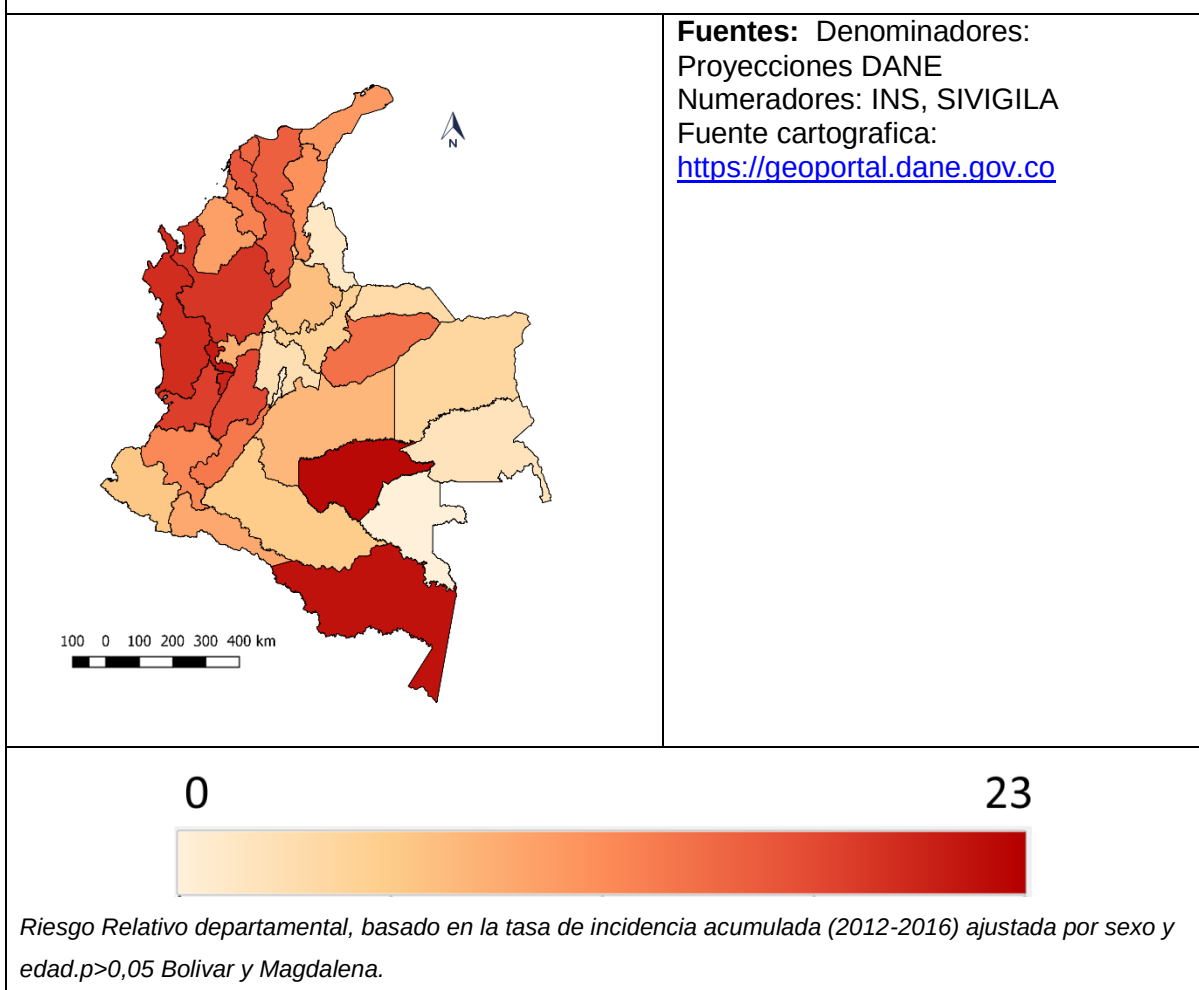






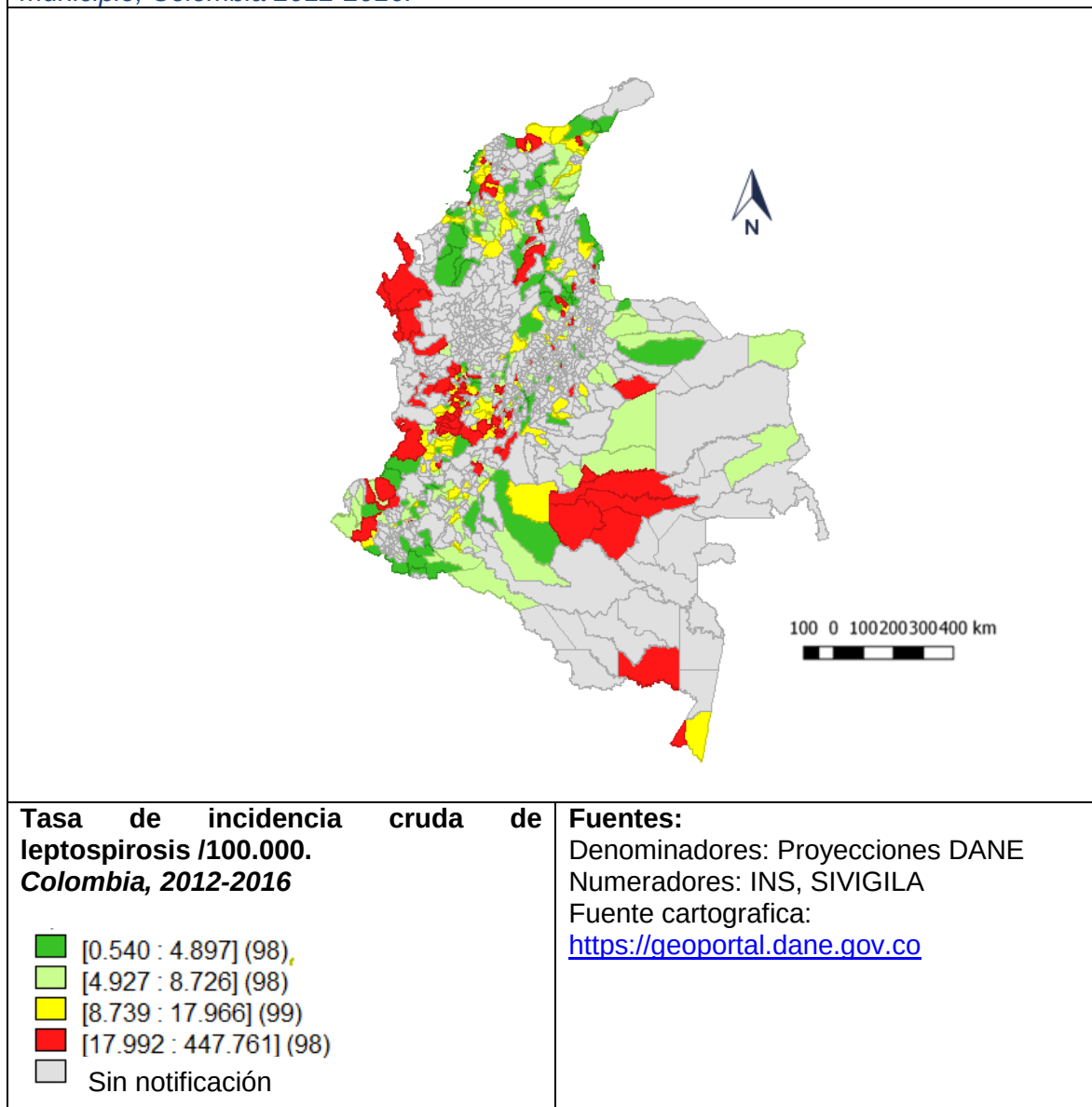
En el mapa número 4, se observan los riesgos relativos con base en la tasa de incidencia ajustada departamental; las tasas de incidencia se compararon con la tasa de incidencia nacional ajustada por edad y por sexo (Ver anexo 4). Podemos ver que los departamentos de Amazonas y Guaviare, son los departamentos de mayor riesgo de todo el país de tener una incidencia alta, aproximadamente 23 veces el riesgo nacional; seguidos en riesgo por los departamentos del Valle del Cauca, Choco y Antioquia. En tercer lugar, tenemos los departamentos de Magdalena, Bolívar, Atlántico y Sucre. Los departamentos con menor riesgo de tasas alta de leptospirosis son los departamentos de Norte de Santander y Cundinamarca. Con una $p > 0,05$, tenemos que los departamentos de Bolívar y Magdalena tienen el mismo riesgo que el nacional.

MAPA 4. Patrones espaciales del riesgo relativo de leptospirosis en Colombia, basados en tasas ajustadas por sexo y edad, 2000-2016



En el mapa 5, observamos una representación gráfica de las tasas de incidencia cruda de los municipios de Colombia. Las tasas se dividieron en 4 cuartiles. En color gris los municipios que no reportaron casos ($n=707$), solo el 36% de los municipios notificaron casos de leptospirosis desde el año 2012-2016. Algunos municipios con las tasas de incidencia en el cuartil 4: Chocó: Bahía Solano, Carmen del Darién, entre otros. Guaviare: San José del Guaviare, El Retorno, Miraflores, Calamar entre otros; en el Valle Buenaventura, Yotoco, Buga, San Pedro, Tuluá, entre otros. En Nariño: La tola, Magui, Barbacoas, entre otros; Cauca: Guapi. Y se suman otros Municipios en distintos departamentos.

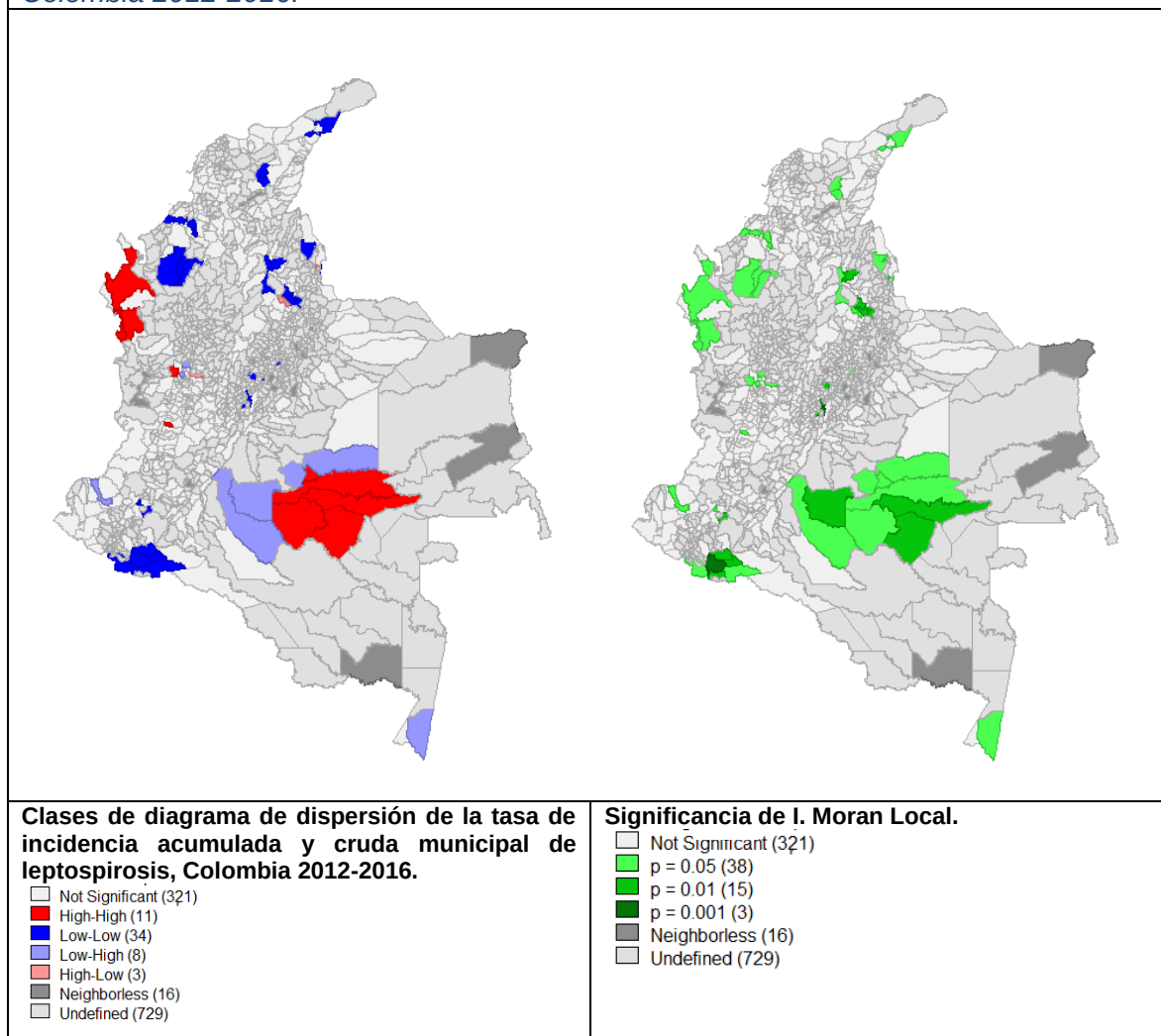
Mapa 5. Tasa de incidencia acumulada y cruda municipal de leptospirosis por municipio, Colombia 2012-2016.



En el mapa número 7, se puede observar la técnica mixta, de la tasa de incidencia cruda acumulada en el periodo de estudio a nivel municipal. Se observan cuatro puntos calientes, en el territorio colombiano: el primero está el departamento del Choco, específicamente en los municipios de Rio Sucio, Carmen del Darién y Bahía Solano; en el departamento del Guaviare los municipios de San José del Guaviare, El Retorno y

Miraflores; en el Valle del Cauca: el Municipio de San Pedro; en Risaralda: Pueblo Rico. Todos estos hallazgos con una $p < 0,05$. Por el contrario, también se puede observar algunos municipios como coldspot, para resaltar: en el Putumayo: Puerto Asís, Orito, Valle del Guamuez, Puerto Caicedo, entre otros. En el departamento de Córdoba podemos ver otro coldspot constituido por los municipios de: Tierra Alta, Montelíbano y Puerto Libertador.

Mapa 6. Diagrama de dispersión de Moran y valores de p del índice local de autocorrelación de la tasa de incidencia acumulada y cruda de leptospirosis por municipio, Colombia 2012-2016.

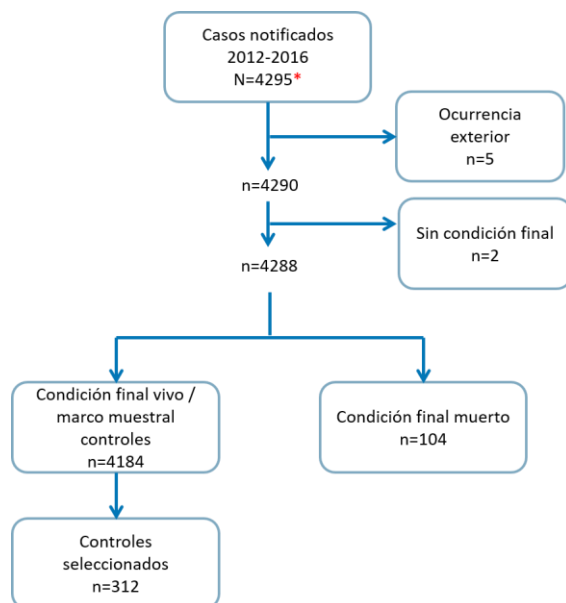


8.3 Factores asociados a la mortalidad por leptospirosis:

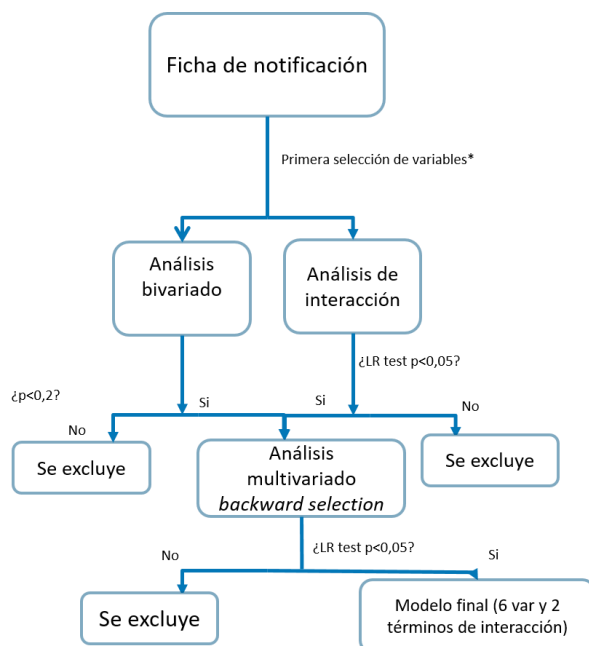
Primero se presenta un flujograma sobre la selección de los sujetos de estudios

(Flujograma 1) y seguidamente se esquematiza la escogencia de las variables para la modelación estadística (Flujograma 2)

.Flujograma 1. Selección de casos.



Flujograma 2. Selección de variables



*Primera selección de las variables de estudio:

Como se mencionó anteriormente, lo primero que se realizó fue la exclusión de algunas variables incluidas en la ficha de notificación del año 2012 al 2014, esto debido a que fueron omitidas en la nueva ficha de notificación empleada a partir del 2015. Estas variables son: el serovar involucrado, el tratamiento seleccionado, la dosis del medicamento, entre otras.

Después de eso y acorde con la evidencia científica disponible por no considerarse como factores asociados para la mortalidad por leptospira, aunque si factores asociados para la infección; se excluyeron las variables: fuentes de agua, antecedentes de actividades en cuerpos de agua, disposición de residuos sólidos, tiempo de almacenamiento de la basura, contacto con agua estancadas e inundaciones en la zona. Para el caso de la variable ocupación del paciente se reporta de manera muy heterogénea (muchos códigos DANE diferentes, difíciles de agrupar). Seguido, se eliminó la variable ratas alrededor del trabajo, porque no existe en la literatura reporte de este como factor de riesgo sin embargo se quiso retener la variable ratas en la casa por ser el principal reservorio de la bacteria. Sumando a lo anterior, también se eliminó la variable hospitalización, ya que en el análisis exploratorio se confirmó que todos los pacientes fallecidos tenían reporte de hospitalización; por último, se eliminó la variable grupo poblacional, puesto que el 75% de sus valores se encontraron como missing.

Análisis bivariado:

Los datos de esta investigación sugieren que no existe evidencia de una asociación entre el sexo de la persona y el desenlace fatal ($OR=1,03$; $IC=0,62-1,72$; $p=0,89$), sin embargo, esta variable se quiso retener para el análisis multivariado por considerarse una exposición de interés principal para el investigador.

Por otro lado, los datos sugieren que no existe asociación estadística entre mortalidad por leptospirosis y las siguientes características: si la persona fue reportada al sistema como si tuvo contacto con personas con signos similares en los últimos 30 días ($OR=0,62$; $IC=0,28-1,37$; $p=0,24$), si presencia de ratas en el domicilio ($OR=1,21$; $IC=0,77-1,92$; $p=0,4$); si tuvo contacto con animales enfermos ($OR=0,5$; $IC=0,23-1,41$; $p=0,22$), con perros ($OR=1,35$; $IC=0,85-2,13$; $p=0,19$); si el caso fue reportado con 3 o más síntomas

(OR=0,77; IC=0,47-1,2; $p=0,29$), si fue reportada con fiebre (OR=0,86; IC=0,4-1,82; $p=0,69$); fue reportada con mialgia (OR=0,67; IC=0,41-1,1 $p=0,12$), área de procedencia, esto es cabecera municipal, centro poblado y rural disperso (OR=0,72; IC=0,35-1,46; $p=0,37$ y OR=0,87; IC=0,48-1,58; $p=0,66$); si se re categoriza y se dicotomiza la variable área de procedencia comparando el riesgo de morir de la cabecera municipal frente al resto, tampoco se obtienen asociaciones estadísticamente significativas (OR=0,81; IC=0,49-1,31; $p=0,39$). Un resumen se presenta en la tabla número 4.

Tabla 4. Factores independientemente NO asociados con mortalidad:

Característica	OR	IC	p
Contacto con personas con signos similares en los últimos 30 días	0,62	0,28-1,37	0,24
Presencia de ratas en el domicilio	1,21	0,77-1,92	0,4
Contacto con animales enfermos	0,5	0,23-1,41	0,22
Contacto con perros	1,35	0,85-2,13	0,19
Si el caso fue reportado con 3 o más síntomas	0,77	0,47-1,2	0,29
Notificación con fiebre	0,86	0,4-1,82	0,69
Área de procedencia, esto es cabecera municipal, centro poblado y rural disperso	0,72 0,87	0,35-1,46 0,48-1,58	0,37 0,66
Notificación con mialgia	0,67	0,41-1,1	0,12
Sexo	1,03	0,62-1,72	0,89

Por otra parte, los datos de esta investigación sugieren en el análisis bivariado que existe un cambio en el riesgo de desenlace fatal por leptospirosis y las diferentes categorías de edad, con una disminución paulatina del riesgo a medida que se es más joven. Como categoría de referencia se eligió a las personas entre los 52 y los 98 años. Cuando se comparó con las personas de 1-17 años, se observó una disminución del 77% del riesgo por morir por leptospirosis (OR=0,33, IC=0,16-0,68; $p= 0,001$); los datos sugieren también que el riesgo de morir por leptospirosis es 71% menor en las personas de 18-25 años con

respecto a las personas de la categoría de referencia (OR=0,29 IC=0,13-0,66; $p=0,002$). Los datos también sugieren que las personas que se encuentran entre los 26-36 años tienen un riesgo de morir por leptospirosis 0,41 veces comparada con las personas entre los 52 y los 98 años (OR=0,41; IC=0,21-0,77; $p=0,004$); por último, los datos de este estudio sugieren que el riesgo de morir por leptospirosis en las personas entre 37-51 años es 62% menor en comparación con las personas de 52 a 98 años (OR=0,38, IC=0,2-0,7; $p=0,018$).

Por su parte, el régimen de afiliación al sistema de salud también mostro en el análisis bivariado un cambio de riesgo cuando se comparó entre las diferentes categorías. Los datos de esta investigación sugieren que el riesgo de mortalidad por leptospirosis de una persona no afiliada al sistema de salud es 2,55 veces el riesgo de morir de una persona que es del régimen contributivo, especial y excepción (OR=2,55; IC=1,53-4,25; $p=0,00$); además, también existe un aumento del riesgo de 2,51 veces de las personas del régimen subsidiado comparada con las personas de los regímenes contributivo, especial y excepción.

Cuando se compara el riesgo de mortalidad por leptospirosis entre las etnias, los datos sugieren que las personas que fueron notificadas como pertenecientes a una etnia tiene 2,2 veces el riesgo de mortalidad que las personas que fueron notificadas como pertenecientes a “otro” pertenencia étnica (OR=2,2; IC=1,30-4,01; $p=0,004$).

Respecto a las características clínicas, por un lado, los datos sugieren que las personas que son notificadas como con cefalea tiene un riesgo de 0,51 veces comparada con las personas que son notificadas con dicha característica (OR=0,51; IC=0,32-0,82; $p=0,00$). Por el otro, los datos sugieren que las personas que son notificadas como ictericas tienen un riesgo de mortalidad por leptospirosis de 3,77 veces las personas que son notificadas sin dicha característica (OR=3,77; IC=2,32-6,13; $p=0,00$).

Evaluación de la interacción:

No se encontraron interacciones significativas de ninguna variable con otra, salvo en dos excepciones:

Por un lado, se evaluó la interacción en un solo modelo de la variable sexo e ictericia; en

este modelo se observa que no existe asociación estadística entre el sexo y la mortalidad (OR=1,55; IC=0,67-3,58; $p=0,3$) igual que el bivariado; por el contrario, la ictericia aumenta el riesgo de morir en 9,2 (OR=9,2; IC=3,28-25,9; $p=0,00$) y cuando se es hombre y se reporta como icterico el riesgo de mortalidad es 69% menor (OR=0,31; IC=0,10-1,00; $p=0,05$).

Por el otro, se evaluó en un solo modelo la interacción de la variable sexo y etnia, en este modelo se observa que no existe asociación estadística entre el sexo y la mortalidad (OR=0,65, IC=0,36-1,17; $p=0,16$) igual que en el bivariado; de la misma manera la pertenencia étnica no está asociado estadísticamente con el desenlace fatal (OR=0,5; IC=0,15-1,66; $p=0,26$), resultado diferente al análisis bivariado donde se observa que si existe asociación. Cuando se es hombre y se reporta como perteneciente a una etnia el riesgo de mortalidad es 8,7 veces mayor (OR=8,7; IC=2,18-34,73; $p=0,002$).

Los resultados de la matriz de correlación todos fueron altamente sugestivos de que las variables no tenían colinealidad entre ellas, con casi todos los resultados muy cercanos a 0. El valor máximo que se obtuvo fue de 0,13.

Análisis multivariado:

En el modelo final de regresión logística condicional, donde la variable de apareamiento fue la semana epidemiológica de reporte de los casos, se incluyeron los términos de interacción y se utilizó la metodología *backward*, los resultados del presente estudio sugieren que: no existe asociación entre el riesgo de mortalidad por leptospirosis y el sexo de la persona (OR=0,92; IC=0,35-2,39; $p=0,87$) cuando se ajusta por el resto de variables. Respecto a la edad, los datos sugieren que cuando se ajusta el modelo por todas las variables, ya no existe una disminución paulatina del riesgo, lo que se observa es que cuando se compara el grupo de edad de 52-98 años con las personas de 1-17 años, si tenemos una disminución del riesgo de 74% (OR=0,26; IC=0,11-0,62 ; $p=0,002$); de la misma manera cuando se compara la categoría de referencia con la categoría de 18-25 años sugiere una disminución del riesgo de 59% (OR=0,41; IC=0,16-1,03 ; $p=0,05$); pero por el contrario no hay cambio en el riesgo cuando compara la categoría de referencia con el grupo de 26-36 años (OR=0,56; IC=0,26-1,19 ; $p=0,13$); pero cuando se compara la categoría de referencia con el grupo de 37-51 años el riesgo si disminuye en un 59% (OR=0,41; IC=0,2- 0,85 ; $p=0,01$).

Respecto al régimen en salud, cuando se ajusta por todas las variables de modelo, este estudio sugiere un aumento del riesgo a mortalidad por leptospirosis del 179% cuando se compara el régimen contributivo, especial y excepción contra las personas no afiliadas al sistema (OR=2,79; IC=1,49-5,22; $p= 0,001$). De la misma manera, este estudio sugiere un aumento del riesgo a mortalidad por leptospirosis del 172% cuando se compara el régimen contributivo, especial y excepción contra las personas del régimen subsidiado (OR=2,72; IC=1,03-7,16; $p= 0,04$).

Respecto a la pertenencia étnica, cuando se ajusta por todas las variables de modelo, este estudio sugiere que no existe una asociación entre el riesgo a mortalidad por leptospirosis y la etnia (OR=0,26; IC=0,05-1,35; $p= 0,11$). Resultado que es contrario al análisis bivariado, el cual indica que la pertenencia étnica aumenta estadísticamente significativo el riesgo por mortalidad por leptospirosis. Cuando se corre el modelo multivariado sin los termino de interacción, se observa que no existe un cambio del riesgo de mortalidad por leptospirosis en función de la etnia (OR=2,11 IC=1,09-4,09; $p= 0,26$).

Respecto a las características clínicas tomadas en cuenta en este estudio, mis datos sugieren que cuando se ajusta el modelo por todas las variables, incluyendo la interacción, el riesgo de mortalidad por leptospirosis en las personas con reporte de dolor de cabeza es 0,46 veces comparada con las personas que no se reportaron con cefalea (OR=0,46; IC=0,25-0,84; $p= 0,01$). Resultado en concordancia con el análisis bivariado pero que puede desafiar la plausibilidad o el conocimiento previo del investigador. Por el contrario, mis datos sugieren que cuando se ajusta el modelo por todas las variables, incluyendo la interacción, el riesgo de mortalidad por leptospirosis en las personas con reporte de ictericia es 12,57 veces el riesgo de las personas que se reportaron al sistema sin ictericia (OR=12,57; IC=3,9-40,47; $p= 0,00$). Resultado en concordancia con el análisis bivariado, aunque el riesgo aumento aproximadamente en 3,3 veces cuando se ajustó por el resto de variables incluyendo la interacción.

Por último, los términos de interacción que fueron incluidos en el modelo final, sugieren que el riesgo de mortalidad por leptospirosis cuando se es hombre y se notifica con ictericia es 0,2 veces el riesgo de las mujeres no ictericias (OR=0,2; IC=0,05-0,72;

$p=0,01$). Así mismo, el riesgo de mortalidad por leptospirosis cuando se es hombre y se notifica como perteneciente a una etnia (ROM, raizal, etc.) es 18,48 veces el riesgo de las mujeres con etnia “otro” ($OR=18,48$; $IC=2,88-118,28$; $p=0,002$). En este resultado llama la atención un intervalo de confianza amplio, falta de precisión probablemente por bajo número de individuos.

En la tabla 5 se presentan las frecuencias absolutas y relativas de las características de los casos y de los controles y los valores del análisis bivariado y multivariado.

Tabla 5. Factores asociados a la mortalidad por leptospirosis.

CARACTERÍSTICAS	Controles	Casos	Crudo			Ajustado Modelo multivariado		
	n=312	n=104	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
SOCIODEMOGRÁFICAS								
Sexo. No (%)								
Mujer	77 (24,6)	25 (24)	1			1		
Hombre	235 (75,4)	79 (76)	1,03	0,62-1,72	0,89	0,92	0,35-2,39	0,87
Categorías de Edad. No (%)								
52 - 98 años	59 (18,9)	42 (40,4)	1			1		
1- 17 años	58 (18,6)	13 (12,5)	0,33	0,16-0,68	0,001	0,26	0,11-0,62	0,002
18-25 años	49 (15,7)	10 (9,6)	0,29	0,13-0,66	0,002	0,41	0,16-1,03	0,05
26-36 años	65(20,8)	18 (17,31)	0,41	0,21-0,77	0,004	0,56	0,26-1,19	0,13
37-51 años	81 (25,96)	21 (20,2)	0,38	0,20-0,70	0,018	0,41	0,20-0,85	0,01
Régimen en salud. No (%)								
Contributivo, especial y excepción	142 (45,5)	25 (24)	1			1		
No afiliado	147 (47,1)	68 (65,3)	2,55	1,53-4,25	0,00	2,79	1,49-5,22	0,001
Subsidiado	23 (7,3)	11 (10,6)	2,51	1,10-5,70	0,02	2,72	1,03-7,16	0,04
Etnia autopercibidad o declarada. No (%)								
Otros	267 (85,6)	76 (73)	1			1		
Indígena/ROM/Raizal/Afro/palengero	45 (12,4)	28 (27)	2,2	1,30-4,01	0,004	0,26	0,05-1,35	0,11
CLINICAS								
Cefalea. No (%)								
No	85 (27,3)	43 (42,1)	1			1		
Si	226 (72,7)	59 (57,9)	0,51	0,32-0,82	0,00	0,46	0,25-0,84	0,01
Ictericia. No (%)								
no	216 (69,4)	39 (38,2)	1			1		
Si	95 (30,6)	63 (61,8)	3,77	2,32-6,13	0,00	12,57	3,90-40,47	0,00
TERMINOS DE INTERACCIÓN								
Modelo interacción sexo e ictericia								
Sexo			1,55	0,67-3,58	0,30	-	-	-
Ictericia			9,24	3,28-25,97	0,00	-	-	-
sexo*ictericia	-	-	0,31	0,10-1,00	0,05	0,20	0,05-0,72	0,01
Modelo interacción sexo y etnia								
Sexo			0,65	0,36-1,17	0,16	-	-	-
Etnia			0,50	0,15-1,66	0,26	-	-	-
sexo*etnia	-	-	8,70	2,18-34,73	0,002	18,48	2,88-118,28	0,002

El pseudo R² del modelo final fue del 0,28. Para encontrar el poder del modelo, primero, se estimó el mínimo Odds ratio detectable: (asunciones en metodología Calculo del poder y muestro para el objetivo 3 página 43) se obtuvo un OR de 1,4. De esta manera, siguiendo los mismas asunciones:, se tuvo un poder el 79% del modelo final.

Tanto el Criterio de Información de Akaike (CIA) como el Criterio de información Bayesiano (CIB), demuestran que el modelo final seleccionado es el que mejor bondad de ajuste tiene, respecto a los otros modelos posible. El CIA del modelo saturado con los términos de interacción es de 250.941, mientras el CIA del modelo final es de 245.602; el CIB del modelo saturado con interacción es -15.045 y el CIB del modelo final es -32.155. Para ambos casos (CIB y CIA), sus valores son menores para el modelo final, comprobándose así su mejor bondad de ajuste.

9. Discusión.

9.1. Hallazgos principales:

Caracterización morbilidad y mortalidad:

En este estudio se encontró una mediana de edad de 30 años (RIQ19-46) para la morbilidad por leptospira según el reporte en el SIVIGILA para el periodo 2012 a 2016 y la mediana de mortalidad de 44,5 años (RIQ 27,5-60). La edad de los casos de fallecimiento fue mucho mayor que la de los casos de enfermedad (test de medianas $p < 0,05$), hallazgo que coinciden con otros estudios que notificaron edad de 59 años versus 36,9 años respectivamente (41).

La mediana y el promedio de la edad de la morbilidad por leptospirosis varía de acuerdo al estudio revisado, pero en general es similar con la reportada en pacientes atendidos en Medellín, Antioquia: 35,4 años(57), similar al quinquenio anterior: 29 años(24), y además en concordancia con México y Argentina: 32 años(20,22); varia un poco la incidencia si se compara con la mediana de la morbilidad de Dinamarca donde la mediana es 10 años mayor a la del quinquenio de estudio (21).

La mediana de la mortalidad fue de 44,5 años, significativamente mayor que la mediana de la morbilidad. Otros estudios indican, que la mortalidad se concentra entre los 24-44 años (20), una media de edad para la mortalidad de 59 años se reportó entre una muestra de 17 pacientes muertos por leptospirosis en la India; para Colombia la mediana de la mortalidad en anterior estudio fue de 47 años (RIQ:59-22) (24) y 60,7 años en pacientes hospitalizados en Turquía con falla renal (58).

Los hallazgos en este estudio evidenciaron una mayor proporción de casos de morbilidad en hombres (70,4%), lo cual concuerda con los resultados de otros estudios donde los hombres son también los más afectados 69,2% (24), 87% (22), 70% (21), 90% (23), 69% (13), que es congruente con los factores de riesgo en la literatura. Por otro lado, en México no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad según sexo (20).

Al igual que la morbilidad, la mortalidad ocurrió en gran proporción en hombres (76%), similar a lo reportado en estudios en Chile (88,2 (59)), China (71% (13)), y México (61% (20)). Al ser el hombre el más afectado, es plausible que la mortalidad se presente mayoritariamente en este sexo. Sin embargo, el análisis multivariado no evidenció que este fuera un factor de riesgo para la mortalidad (OR 0,92 IC 95% 0,35-2,39).

En cuanto a afiliación al régimen de salud, se observó que uno de cada dos casos reportados con leptospira pertenecía al régimen subsidiado, esto tanto como para la mortalidad, como para la morbilidad. En estudios previos también se reportó que el mayor porcentaje de la incidencia se encontraba en afiliados al régimen subsidiado (40%) y el 23% no afiliado (24); las características propias de nuestro sistema de salud hacen que no sea comparable con experiencias internacionales. Sin embargo, otra enfermedad infecciosa como la tuberculosis ha reportado en sus sistemas de vigilancia en Colombia, que la proporción de casos en el régimen subsidiado es del 47% y las del régimen contributivo son del 40% (60).

En cuanto a la etnia, gran porcentaje de la incidencia se reportó en mestizos, 87% de morbilidad y 73,7% mortalidad; en afro colombianos ocurrió el 11% de la morbilidad y

23,1% de la mortalidad, esto se corresponder con la distribución étnica del país, donde el 85,9% de la población total es mestiza y el 10,6% son afro colombianos (61). Las poblaciones afro-descendientes son grupos vulnerables a eventos indeseados no solo en salud, sino desde cualquier arista.

La morbilidad notificada en el sistema de vigilancia fue disminuyendo paulatinamente desde el primer año hasta el último año de estudio, el primer año se registraron 1018 casos y el último año 649. De la misma manera, la mortalidad disminuyó desde 25 casos en 2012 a 16 casos para el 2016. En el año 2014 se aprecia un pico atípico de reporte para ambos estados finales. Sin embargo, esta patología bacteriana no deja de ser de gran importancia como evento de interés en salud pública. La disminución responde a factores que exceden los objetivos de este estudio y de la metodología utilizada. Esta disminución de casos reportados, no solo se ha observado en Colombia, por ejemplo en China, disminuyó considerablemente en una recopilación de 10 años de estudio (13). Por otra parte, la cantidad de casos incidentes y de muertes, se distribuyen de manera indiscriminada sobre la cabecera municipal, con un 69,3% de los casos y el 72,1% de la mortalidad. Contrario a lo indicado por los artículos revisados, que plantean que la ocurrencia de la patología es de origen rural (2). En conclusión, la mayor proporción de casos se da en hombres, de aproximadamente 30 años de edad, mestizo, que vive en zona urbana y es del régimen subsidiado.

Distribución temporal de la incidencia:

Durante el periodo 2012 a 2016 la tasa de incidencia fue de 9 casos por 100.000 habitantes; la morbilidad estimada para el 2012 fue 2,23 por cien mil, en contraste con la de 2016 que fue de 1,3 casos por cada 100.000 habitantes. En el quinquenio inmediatamente anterior (2007-2011) la TI en nacional se calculó en 10,27 casos por 100.000 personas (24); otros países como en el Brasil para el periodo 2010-2014 se reportó una tasa acumulada de 2,1 por 100.000 (8), China reporta tasas de 0,03 por cada 100.000 personas (13), Chile 0,08 por cada 100.000 (59), Nueva Zelanda de 1,65 por cada 100.000 personas (23), México 0,21 y 0,44 por cada 100.000 personas en dos años diferentes (20). La tasa mundial para leptospira estimada en el 2015 fue de 14,77 casos por cada 100.00 personas (6), mucho mayor al resultado de este estudio.

La tasa de mortalidad acumulada fue de 0,04 casos por cada 100.000 personas, con una disminución continua desde el 2012 (0,054 por 100.000) hasta el 2016 (0,033 por 100.000)(Figura 2). Para ambos casos (casos con y sin desenlace fatal), el 2014 presentó un pico alto anormal en el registro de ambas tasas. Previos estudios han estimado la tasa de mortalidad a nivel mundial de 0,84 muertes por cada 100.000 personas (6), mayor que la estimada por esta investigación. Para China, se ha reportado para el quinquenio 2005-2010 de 0,002 y para 2011-2015 una tasa de mortalidad menor a 0,01 por cada 100.000 personas (13) y Chile reportó una mortalidad de 0,019 casos y 0,024 por cada 100.000 personas (59), y en una década en México la mortalidad vario entre 1,25 y 5,86 por cada 100.000 personas (20). Tanto la morbilidad como la mortalidad, en general presentaron una disminución desde el primer año de estudio hasta el último.

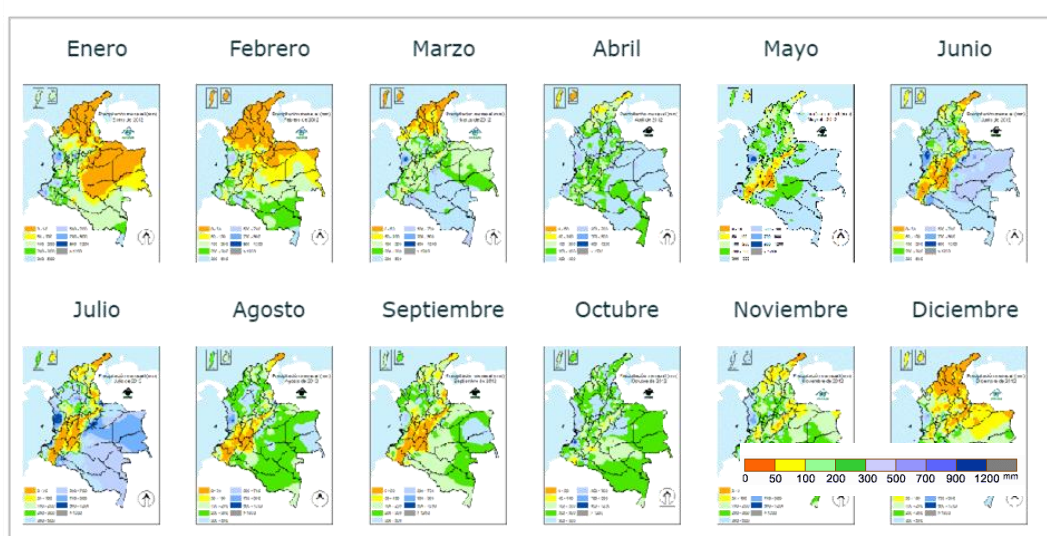
Respecto a la letalidad de la enfermedad, se estimó en 2,4%, 2,65%, 2,88%, 1,66% y 2,4%, para los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016 respectivamente. Este indicador aumentó en los 3 primeros años de estudio y presentó un leve descenso en el 4 año, para el último año de estudio llegar al valor del primero año. Los resultados obtenidos demuestran que por ahora los factores decisivos que pronostican muerte (atención en salud, oportunidad en laboratorios y pensar en ella como un diagnóstico diferencial), no han sufridos cambios significantes que salvaguarden vidas. Otros estudios publicados, reportan que las tasa de letalidad de la enfermedad varía entre 6,85% valor producto de una revisión sistemática(6), 7,1%(59) y 3,29% en 2005 y 0,24% en 2015(13) y 12,8%(20) y 6,5% (28).

Esta investigación determinó también, que la mediana de casos notificados en una semana epidemiológica en Colombia, fue de 16 casos (RIQ: 12-20). El comportamiento del número de casos reportados por semana epidemiológica en diagrama de barras (Figura 4), muestra algunos picos y un posible descenso en el número de reportes, pero no es tan clara. Por ello, se utilizó la técnica estadística Median Spline (figura 5) que utilizando ± 4 segmentos y ± 4 *segmentos cross-median*, se conservan los mismos tres brotes. Esta grafica también permite visualizar un descenso paulatino pero marcado del números de casos reportados, aun así, se observan tres aumentos inusitados de casos separados cada uno por 18 meses aproximadamente. Esto puede deberse a las épocas inmediatamente posterior al fenómeno de la niña u otros fenómenos climatológicos que se

repiten más o menos regularmente en el tiempo.

Como se puede observar la figura 5, que mostró un pico de casos aproximadamente en octubre del 2012, el cuales al parecer se relacionan con épocas posteriores (aproximadamente dos meses) a la terminación del periodo más lluvioso en todo el país (mapa 7). En el transcurso de esos dos meses es donde se aprecia la pendiente del aumento de casos

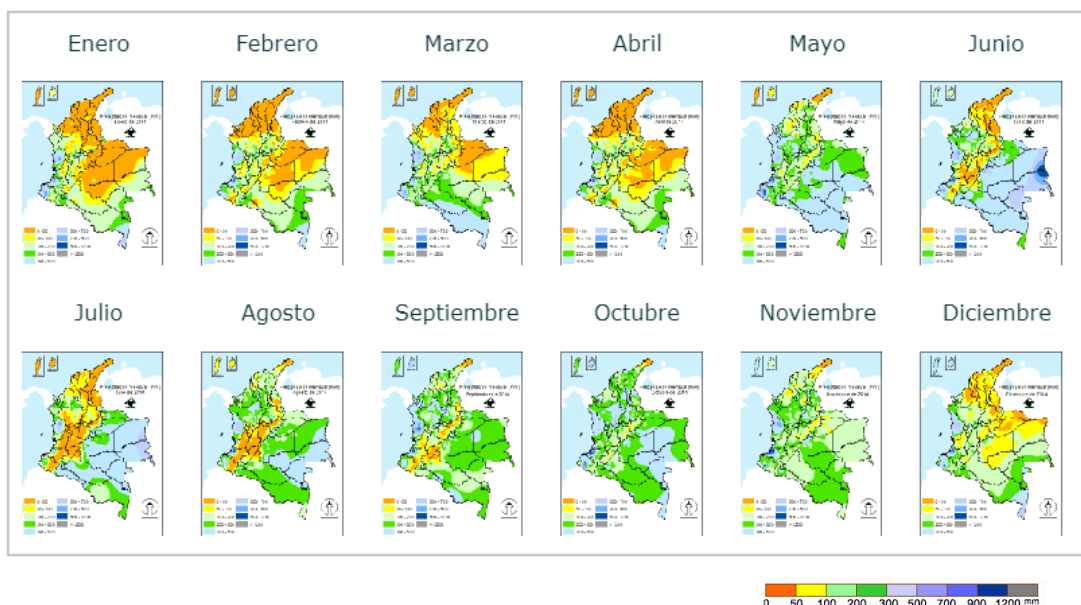
Mapa 7. Precipitación mensual a nivel nacional, Colombia 2012.



Fuente: <http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/precipitacion-mensual-por-ano>

El próximo pico es aproximadamente 18 meses después, abril 2014. Se muestra el comportamiento de las precipitaciones mensuales del año 2014. Se observa que contrario a lo esperado, el segundo pico de casos, se presenta al empezar la temporada de lluvias en el país (mapa 8). Se requieren estudios futuros que aborden la relación de variables ambientales como las lluvias y el comportamiento de los casos de leptospirosis.

Mapa 8. Precipitación mensual a nivel nacional, Colombia 2014.



Fuente: <http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/precipitacion-mensual-por-ano>

Distribución espacial de la incidencia:

En cuanto a la tendencia espacial, se observan cinturones de departamentos con las mayores tasas de incidencias que en general, se encuentran ubicados en la región del noroccidente del país, estos son a saber: Cauca, Valle del Cauca, Choco, Antioquia, Córdoba, Sucre, Magdalena, Atlántico y Bolívar. Contrariamente a lo anterior, existe un cinturón de departamentos ubicados en los cuartiles 1-2 para el periodo de estudio: Vaupés, Guainía, Vichada, Meta, Caquetá y Casanare, se conservan como los departamentos con las tasas de incidencias más bajas país. Un dato atípico se observa en el departamento del Guaviare donde su TI es un dato por fuera de lo normal, considerándose un outlier estadístico. Esto puede deberse a múltiples razones, especialmente a las mencionadas por el Análisis de Situación en Salud (ASIS) departamental que menciona las características propias del departamento tales como la presencia de grupos armados al margen de la ley, el bajo nivel educativo, la diversidad cultural, la descomposición social y familiar, la condición flotante y dispersa de su población y la permanente movilización, la economía ilícita e informal, las precarias vías

de acceso, la presencia de factores ambientales como el clima tropical húmedo (selvático) y las deficientes condiciones sanitarias relacionadas con la baja cobertura de agua potable y los inadecuados sistemas de acueducto y alcantarillado, entre otros (62).

En general, se observa una tendencia de cada uno de los departamentos a moverse de un cuartil a otro con el transcurrir los años de estudio, sin un comportamiento estático durante el quinquenio, al menos a nivel departamental. Son llamativos estos resultados porque los departamentos con las tasas más altas, son departamentos densamente poblados, con mejor acceso a servicios de salud, con mayor porcentaje de habitantes en zona urbana y con la mayor población de habitantes. Los departamentos con tasas de incidencia bajas presentan unas características opuestas, son áreas con baja población, baja densidad poblacional y rural dispersa, e infraestructura de servicios de salud deficiente. Es importante también agregar, que el comportamiento de las TI de los departamentos, están fuertemente influenciadas por determinantes estructurales de la salud como son la etnia, clases sociales y ocupación, al igual que la macroeconomía, gobierno y política social predominantes en cada departamento.

Resultados similares se encontraron en Dinamarca, donde este mismo análisis demostró una disminución paulatina del riesgo dentro de las regiones del país, las regiones con más altas tasas disminuyeron su riesgo ubicándose en un color que infiere menor riesgo (21); de la misma manera, se observa en mapas clasificados por tasas y graficados por intensidad de color a nivel nacional, en China, se observa el mismo fenómeno de disminución de riesgo con el pasar de los años (13). No se encontraron publicaciones que hagan referencia al tema en países latinoamericanos como Brasil, Perú y Ecuador que comparten características con Colombia y sería más cercana la comparación entre áreas de la región.

En lo referente a la auto-correlación espacial, esta investigación no encontró resultados estadísticamente significativos; esto probablemente sugiere que existe una distribución aleatoria de las tasas de incidencia sobre las unidades de análisis: En otras palabras no se encontraron departamentos con TI altas junto con otros departamentos con TI altas o al contrario. En la revisión bibliográfica no se encontraron estudios similares que permitan establecer comparaciones. Se agrega, además, que es posible que la incidencia de la

enfermedad no cumpla estrictamente el comportamiento de los límites espaciales de los departamentos y que los fenómenos que favorezcan/impidan la presentación de la enfermedad no están delimitados por las mismas fronteras de los departamentos. En este mismo sentido, la variación en las tasas a lo largo del mapa puede reflejar diferencias en la calidad de los datos, por ejemplo, en el diagnóstico, clasificación o informe de la enfermedad (46).

Por último, en cuanto asociación y concentración espacial, los resultados dividieron en 3 a los departamentos ubicándolos en los siguientes cuadrantes/categorías: coldspot: Boyacá, Amazonas, Putumayo y Casare; tasas altas rodeado de tasas bajas: Casanare y Guaviare Amazonas y Vaupés, y tasas bajas rodeadas de tasas altas: Vichada, Vaupés y Caquetá.

Los resultados del índice Local de Moran, permiten dilucidar que existen concentraciones espaciales, que, aunque no existen *hotspot* de departamentos con altas TI rodeados con departamentos con TI altas, en otras palabras la aparición del evento no fomenta la aparición del mismo en una unidad espacial cercana. Sin embargo, si fue frecuente observar departamentos con bajas tasas rodeados de departamentos con otros departamentos con bajas tasas; en otras palabras es frecuente encontrar puntos fríos; además de también ser frecuente departamentos con altas tasas rodeados con de departamentos con bajas tasas y viceversa.

Con base en la visualización de los riesgos relativos departamentales, se infiere que la tasa de incidencia cruda de los departamentos de Amazonas y Guaviare es aproximadamente 23 veces la tasa de incidencia nacional, por ende con un mayor riesgo. Después de los anteriores departamentos, los siguientes en riesgo son: Valle del Cauca, Choco y Antioquia. En tercer lugar, tenemos los departamentos de Magdalena, Bolívar, Atlántico y Sucre. Los departamentos con menor riesgo de tasas alta de leptospirosis son los departamentos de Norte de Santander y Cundinamarca. La tasa de incidencia nacional es igual que la tasa de incidencia de los departamentos de Bolívar y magdalena ($p>0,05$).

Por otro lado, solo una pequeña proporción de los municipios reportaron casos de leptospirosis (36%) durante el periodo de estudio. Algunos municipios con las tasas de

incidencia en el cuartil 4, son: en el departamento del Choco: Bahía Solano, Carmen del Darién, entre otros. Guaviare: San José del Guaviare, El Retorno, Miraflores, Calamar entre otros; en el Valle del Cauca: Buenaventura, Yotoco, Buga, San Pedro, Tuluá, entre otros. En Nariño: La tola, Magui, Barbacoas, entre otros; Cauca: Guapi.

Estos municipios, a diferencia de los departamentos, si tienden a agruparse en puntos calientes. Tenemos 4 hotspot en el departamento del Choco, específicamente en los municipios de Rio Sucio, Carmen del Darién y Bahía Solano, en el departamento del Guaviare los municipios de San José del Guaviare, El Retorno y Miraflores; en el Valle del Cauca; el Municipio de San Pedro; en Risaralda: Pueblo Rico en Risaralda. Todos estos hallazgos con una $p < 0,05$. Por el contrario, también podemos observar algunos municipios como coldspot, para resaltar: en el Putumayo: Puerto Asís, Orito, Valle del Guamuez, Puerto Caicedo, entre otros. En el departamento de Córdoba podemos ver otro coldspot constituido por los municipios de: Tierra Alta, Montelíbano y Puerto Libertador. Puntos fríos o será producto de la poca notificación de la enfermedad en esa región.

Factores asociados a la mortalidad, desde el sistema de vigilancia:

En cuanto a características demográficas, esta investigación no encontró asociación entre el sexo y la mortalidad por leptospirosis ($OR=0,92$; $IC=0,35-2,39$; $p=0,87$). Esto va en concordancia con los artículos publicado anteriormente, donde se demuestra que el sexo y el riesgo de morir no están asociados (41,63).

Respecto a la edad, existe una disminución del riesgo estadísticamente significativa cuando se compara el grupo de referencia con personas de 1-17 años, ($OR=0,26$; $IC=0,11-0,62$; $p=0,002$), 18-25 años sugiere una disminución del riesgo ($OR=0,41$; $IC=0,16-1,03$; $p=0,05$), con el grupo de 37-51 años el riesgo si disminuye ($OR=0,41$; $IC=0,2- 0,85$; $p=0,01$). Por el contrario, no hay cambio en el riesgo cuando compara la categoría de referencia con el grupo de 26-36 años ($OR=0,56$; $IC=0,26-1,19$; $p=0,13$). Estas asociaciones son independientes del sexo y demás variables del modelo. Algunos autores, han reportado resultados similares con el presente estudio, donde el grupo de mayor riesgo a morir es el de mayor edad (6).

Respecto al régimen en salud, este estudio sugiere un aumento del riesgo a mortalidad por leptospirosis cuando se compara el régimen contributivo, especial y excepción contra las personas no afiliadas al sistema (OR=2,79; IC=1,49-5,22; $p= 0,001$), de la misma manera se sugiere un aumento del riesgo a mortalidad cuando se compara el régimen contributivo, especial y excepción contra las personas del régimen subsidiado (OR=2,72; IC=1,03-7,16; $p= 0,04$). Estos cambios en el riesgo de mortalidad, son ajustados por sexo y las otras variables del modelo. Las falencias del sistema contributivo y de los no afiliados como acceso y oportunidad en diagnóstico y tratamiento, pueden ser las causas de este flagelo. Otro estudio, el cual compara regímenes, pero no en el contexto de las enfermedades infecciosas, han encontrado desigualdades importantes referentes a barreras administrativas y económicas y características de los servicios que afectan el acceso a la atención y la calidad de los regímenes (64), resultados que pudieran ser o no, en parte extrapolados a la atención del paciente sospechoso de leptospirosis.

Si bien la etnia reportada puede ser percibida o auto-percibida, los resultados de esta investigación demostraron que existe una disminución del riesgo a mortalidad por leptospirosis cuando se compara las personas reportadas bajo “otra” pertenecía étnica contra cualquier etnia (OR=0,26; IC=0,05-1,35; $p= 0,04$). Estos resultados se contradicen, tanto con el análisis bivariado como con el modelo sin los términos de interacción, donde se infiere un riesgo más alto para los reportados dentro de una etnia. Hasta la fecha, en los estudios donde indagan sobre los factores asociados a la mortalidad, no se han encontrado que los estudios indaguen sobre la etnia/raza del paciente y su probabilidad de fallecimiento; por un lado, las poblaciones de estudio pueden ser muy homogénea para que los investigadores las tengan en cuenta; por el otro, Colombia es un país multiétnico y multicultural donde las características étnicas/raciales no pueden ser dejadas a un lado, aunque poco se ha investigado los factores de riesgo hacia la mortalidad, si se encuentra publicado que la pertenencia étnica es un factor asociado a la infección con *leptospira*(65); por el contrario, en Nueva Caledonia, no se encontraron asociaciones entre la etnia y el desenlace fatal, es importante tener en cuenta que la clasificación de las etnia no es afro ni indígena (66). Las inequidades en salud relacionadas con la etnia y sus posibles explicaciones están sumergidas en una construcción social, involucrando no solo aspectos étnicos/raciales, sino también factores económico-culturales complejos. Estudios realizados en eventos en salud diferentes al referido en esta investigación, concluyen que

los pacientes de minorías étnicas tienen más eventos adversos y peores experiencias en la atención en comparación con la mayoría de los pacientes(67).

En cuanto a las características clínicas que da cuenta el SIVIGILA el riesgo de mortalidad por leptospirosis en las personas con reporte de dolor de cabeza es menor comparada con las personas que no se reportaron con cefalea ($OR=0,46$; $IC=0,25-0,84$; $p= 0,01$), esto ajustado por las demás variables del modelo incluyendo los términos de interacción. Este resultado podría ser un poco contrario a la intuición. Este síntoma es de alta frecuencia de presentación (41) y es compartido por muchas otras etiologías, estudios han demostrado que no existe asociación entre el dolor de cabeza y un desenlace perverso (41,63,66). Por su parte, el riesgo de mortalidad por leptospirosis en las personas con reporte de ictericia es significativamente más alto el riesgo de las personas que se reportaron al sistema sin ictericia ($OR=12,57$; $IC=3,9-40,47$; $p= 0,00$), esto es contrario con un estudio prospectivo que determinó que no existe asociación entre la presencia de ictericia y el riesgo de mortalidad (41) .

Los términos de interacción evaluados sugieren que este fenómeno existe en dos modelos: entre las variables sexo e ictericia ($OR=0,2$; $IC=0,05-0,72$; $p=0,01$), y las variables sexo y etnia ($OR=18,48$; $IC=2,88-118,28$; $p=0,002$), estos dos resultados son ajustados por las demás variables del modelo. Por otra parte, cuando se introduce el término de interacción sexo e ictericia vemos un cambio en el *Odds ratio* de dirección, convirtiéndose la ictericia en un factor protector, lo que puede significar un sobre ajuste del modelo y/o interacción negativa.

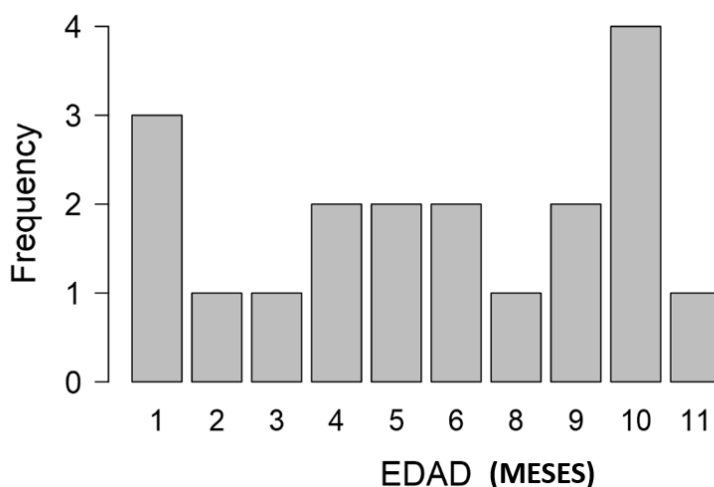
En la literatura, además de las variables ya mencionadas, las variables relacionadas con la mortalidad son: edad (68), la razón entre la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa(41), compromiso renal/oliguria (16,68) y pulmonar y disfunción orgánica múltiple (16,68) y número de días entre síntomas y acceso a terapia antibiótica (41,66), conteo plaquetario (68) uso de previo de esteroides (63), fumar cigarrillo (66), serovar –interrogar-(66), leptospiremia >1000 y amilasa >250 UI/L (66). Todos estos por fuera de los alcances del presente estudio.

9.2 Otros hallazgos

A las frecuencias observadas en las casillas de las características de la morbimortalidad por leptospirosis en el quinquenio, se les aplicó test estadísticos para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las categorías de las variables y la condición final de notificación (de la misma manera se compararon medianas). Las inferencias de estos test no fueron contempladas en el planteamiento original de los objetivos de esta investigación, sin embargo, se describieron dentro de los resultados y se agregan también como otros hallazgos. Se encontró que las variables edad, etnia y afiliación al sistema de salud, influyen con la frecuencia de los sujetos observados como morbilidad y mortalidad ($p < 0,05$); por el contrario, las variables área, sexo y año no fueron encontradas estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En esta misma caracterización, se observó un descenso de los casos reportados tanto los vivos como los muertos a través de los años de estudio. A pesar de este hallazgo, no se comprobó si estos cambios fueron significativos estadísticamente. Aun así, entre el primer año y el último existieron 369 casos de diferencia (36,2%).

Otro hallazgo interesante en el análisis, es la incidencia de la enfermedad en los niños menores de un año. Los menores de un año representan el 0,44% ($n=19$) de la notificación. Entre estos solo 1 se registró como fallecido. La frecuencia de la distribución de la edad en meses según el reporte SIVIGILA en menores de un año se presenta seguidamente (Figura 7).

Figura 7. Distribución de casos de leptospirosis en niños menores de 1 año.



Un estudio publicado en el año 2015, modeló la ocurrencia de casos en el mundo y determinó que se presentan 1'030.000 casos y 58.000 muertes anualmente (6); con base en la ocurrencia reportada por el SIVIGILA, podemos estimar que Colombia aportó en el 2014, 907 casos de leptospirosis y 27 muertes, lo que representa aproximadamente el 0,088% de la morbilidad y el 0,046% de la mortalidad mundial.

Aproximación al sub-registro: con base en los Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), datos que las instituciones prestadoras de salud recogen y reporta de manera sistemática de manera obligatoria (resolución 3374 de 2000) sobre las atenciones en salud, se realizó un contraste entre el número de casos en el SIVIGILA y el número de casos en los RIPS. En estos últimos reportes, se encuentran registradas 2.441 personas atendidas en el periodo 2012-2016, las consultas tienen la clasificación de: leptospirosis icterohemorrágica, otras formas de leptospirosis y leptospirosis no identificada. Lo que representa una diferencia de –1854 registros a favor del SIVIGILA.

9.3. Limitaciones y fortalezas

Esta investigación tiene varias limitaciones importantes. Los datos de vigilancia pasiva probablemente subestiman el número total de infecciones debido a que los casos leves de leptospirosis tienen menos probabilidades de ser diagnosticados y notificados. Además, los datos de vigilancia pasiva probablemente subestiman el número total de muertes,

debido a la existencia de casos sospechosos que nunca se diagnosticaron y/o nunca se notificaron.

Por tal razón, una limitación importante del estudio es la *sensibilidad* del sistema de vigilancia, atributo que se define como la capacidad del sistema de detectar todos los eventos de leptospirosis dentro del territorio colombiano (69). Otros atributos claves en el evento son: la *representatividad*, en este evento es poco plausible, descrita como la capacidad que tiene el sistema de vigilancia para representar con precisión tanto la ocurrencia del evento a lo largo del tiempo como la distribución por persona y lugar, en todo el territorio colombiano, ello debido a que el diagnóstico de la leptospirosis exige la realización de exámenes de laboratorio idealmente las muestras pareadas MAT, pero en muchas localidades se utilizan diversas pruebas rápidas que poseen distinta sensibilidad, lo cual es un dato no solicitado en la ficha de notificación; la *simplicidad*, debido a las 47 casillas que son obligatorias en el reporte, puede resultar siendo un poco complejo en el abordaje rutinario dentro de cada UPGD, debido a la necesidad de recursos para su correcto diligenciamiento; la *Utilidad*, se considera que esta investigación está enfocada especialmente en este atributo por el aprovechamiento y divulgación de los datos de vigilancia.

Por otra parte, se desconoce la calidad de los datos registrados en las fichas de notificación; tanto en la validez de la información que reporta la exposición del paciente, como la calidad del contenido registrado, en otras palabras, para ser una representación de la realidad, las fichas de notificación tienen sus debilidades. Aun reconociendo algunas debilidades de los registros del SIVIGILA, es pertinente la utilización de ellos en investigación, por las siguientes razones: i) su utilización aumentaría paulatinamente la calidad de los registros próximos, evidenciando sus debilidades en los estudios previos, ii) el estado invierte muchos recursos en la recopilación de estos datos, es necesario el análisis crítico y su divulgación, iii) es con base en el seguimiento de los datos de vigilancia que en el país se toman decisiones en salud pública y iv) son los registros oficiales mediante los cuales el país se compara con otros países, sirviendo para la construcción de indicadores nacionales.

Otra limitante en el momento de construir factores asociados a la mortalidad, es el vacío en variables importantes como lo son los valores de los clínicos, como conteos celulares,

los valores del perfil renal y hepático; además de la ausencia del serovar involucrado. Algunas variables importantes en este desenlace (serovar, tratamiento, etc.), estaban consignadas en la ficha de notificación que se utilizaron para el periodo 2012 a 2014, pero que fueron omitidas en la reforma de la ficha implementada a partir del 2015. Es ampliamente conocido, que se dio un cambio en el instrumento de recolección (ficha notificación leptospira) durante el periodo de estudio, sin embargo, para efectos del estudio el contenido se homogenizó para solo utilizar las variables comunes en los dos instrumentos.

Como ya se ha mencionado anteriormente, otra restricción importante de este estudio, son las barreras y la complejidad para el acceso a las herramientas diagnosticas de los casos sospechosos y probables y así ser considerado un caso confirmado por laboratorio. Aunque, inicialmente una notificación puede hacerse como caso sospechoso (compatibilidad de síntomas y exposiciones), para este estudio solo se recibieron los datos depurados de casos sospechosos y solo se recibieron los confirmados por laboratorio y una pequeña parte por nexo epidemiológico. Es por estas razones que, como se definió en el marco teórico, solo los casos a los que se les hace costosas herramientas diagnósticas pueden llegar a considerarse caso confirmado, lo que representa una debilidad del estudio en cuanto a la representación de los casos para el periodo.

Por tales motivos, existe una sobre representación de los casos diagnosticados por laboratorio, quedando rezagadas, las características sociodemográficas y clínicas de las personas que aun teniendo un cuadro de leptospirosis, no pudieron ser confirmados por laboratorio.

Sumado a lo anterior, en el estudio del quinquenio pasado, los autores reportan un aumento continuo de los casos notificados en el sistema de vigilancia, y lo explican como un mejoramiento del mismo; sin embargo, en este estudio vemos lo contrario, una disminución; esto puede deberse a dos cosas: primero, a un cambio en el patrón temporal de presentación de la enfermedad o segundo: a un cambio en la dinámica de reporte o confirmación de los casos que se consideran positivos en el SIVIGILA con especial énfasis en el acceso al gold standar (MAT); sin embargo, se explicita que durante los años de estudio la definición de caso no cambio y las pruebas diagnósticas para la

confirmación no cambiaron, pero si existieron estrategias para el diagnóstico y control de la enfermedad, como la circular 0025 donde se fortalece las acciones de vigilancia y control de leptospirosis en el territorio nacional.

Según los boletines epidemiológicos del INS, el total de los notificados durante el periodo de estudio fue de 1986, 1940, 2305, 2007 y 1809 para cada año de estudio, el número de casos sospechosos reportados anualmente durante el periodo de observación van desde 943 casos (47,5% de todos los casos notificados) en el 2012; 1.073 pacientes (55,3% de todos los casos notificados) en el 2013; 1368 (59,3% de todos los casos notificados) en el 2014; 1.225 pacientes (61,0% de todos los casos notificados) en el 2015; 1.142 pacientes (63,1% de todos los casos notificados) en el 2016. Podemos observar que el tanto la frecuencia como los porcentajes de pacientes sospechosos aumenta en el transcurrir de los años y, por el contrario, el porcentaje de confirmación disminuye de 52% en el 2012 hasta el 38% durante los años de estudio (73). Recordemos además, que el número de casos confirmados por laboratorio fue disminuyendo durante el periodo de estudio. Inicialmente se podría inferir que el número de casos totales notificados no tuvo una tendencia ni a disminuir ni a aumentar y que la frecuencia de casos sospechosos inicialmente sube hasta el 2014 pero luego disminuye (recordemos que el 2014 fue un año atípico), pero el porcentaje de casos sospechosos si va aumentando con los años y el porcentaje de confirmación va disminuyendo. Antes de hacer cualquier inferencia sobre el acceso a herramientas diagnosticas basados en el porcentaje de confirmación, es importante agregar que no se tiene acceso a las frecuencias absolutas y relativas de los casos cuyo resultado de los exámenes confirmatorio fueron negativos.

Por otra parte, otras limitaciones identificadas están relacionadas con las dinámicas propias de la prestación de los servicios, como el acceso efectivo a los servicios de salud, donde se realiza la identificación, diagnóstico, tratamiento del caso sospechoso y finalmente la notificación. Lo anterior pueda estar influido, como lo explican distintos autores (64) por la situación económica de los usuarios, las distancias geográficas y las características del contexto y de la población, las trabas administrativas, falta de infraestructura, falta de recursos profesionales y demora en las autorizaciones.

Es importante también subrayar las limitaciones relacionadas con la existencia de

confusión residual que se presenta en esta investigación, representada especialmente por las variables categorizadas, como la edad; esta variable, que sin duda debe ser considerada una covariable en muchas investigaciones, al dividirse en categorías de edad, puede generar confusión residual, efecto que, aún realizando modelamiento estadístico, no se corrige. Sin embargo, es necesario aclarar que por esta misma razón la variable edad se decidió no dicotomizar (e.g. >mediana); sino que se dividió en 5 categorías de edad balanceadas en número dentro de cada grupo; aunque se intentó prevenir los errores, como por ejemplo evaluando el efecto lineal, la confusión residual presente en este estudio es inevitable, pero se reconoce.

Una debilidad de este trabajo de investigación, es que la unidad geográfica analizada es muy grande (departamento), y es plausible que los factores determinantes de la presentación de la enfermedad, sea sociales, climáticos, laborales, uso de tierra e inundaciones, no respondan a los límites geográficos establecidos entre los departamentos y existe mucha variabilidad entre cada uno de ellos.

Para terminar, se reconocen algunas observaciones sobre el diseño: primero, no es la primera vez que se infiere sobre los sistemas de vigilancia en salud pública a nivel nacional (13,20,22,59); segundo, otros estudios también han hecho inferencias con diseños híbridos con base en sistemas de vigilancia (70,71) y tercero, los análisis realizados con datos de nivel nacional (base poblacional) tienen la ventaja de ser representativos de todo el país.

10. Implicaciones en salud pública:

Para el autor, esta investigación tiene 4 importantes implicaciones en salud pública. Primero: el reconocimiento a nivel nacional de poblaciones con afectación desproporcionada de la enfermedad, incluyendo adultos jóvenes, de regímenes de salud subsidiado, demuestra desigualdades en salud y brechas, que pueden ser solucionadas con políticas públicas transversales en otros sectores (hacienda, trabajo, educación), que impacten positivamente sobre la distribución de los recursos económicos y sociales. Ya que los resultados demuestran inequidad en salud en función de características sociodemográficas, también consideradas determinantes sociales tanto estructurales

como intermedios (72). Segundo, el reconocimiento de unidades geográficas que en el tiempo tienden a mantenerse en alto riesgo (a nivel departamental y municipal), ayudaría a la toma de decisiones gubernamental, sobre la distribución no solo de recursos económicos, sino también a voluntad política para el aumento de la capacidad instalada y medidas geográficamente específicas a evitar la ocurrencia. Tercero, el reconocimiento de factores socio-demográficos y clínicos específicos tales como: edad, régimen de salud, cefalea e ictericia- tienen el potencial de alerta temprana sobre un paciente que lo sitúan en alto riesgo de desenlace fatal por la enfermedad en cuestión; elementos que alertarían al personal de salud sobre la velocidad e intensidad con la que tiene que ser tratado y diagnosticado; y cuarto, si le quisiéramos a dar a esto un enfoque desde los sistemas de vigilancia, se podría pensar en un software que haga reconocimiento en tiempo de real y cree alertas tempranas sobre los registros en salud pública en leptospirosis que permitan el reconocimiento de las personas con alto riesgo de morir, podrían crear alertas automáticas en los sistemas de vigilancias que se podrían transformar en acciones concretas en la atención en salud.

11. Estudios futuros:

- I. Para el conocimiento de la magnitud del sub-registro, se propone determinar la sensibilidad del sistema de vigilancia de leptospirosis a nivel nacional. En otras palabras, evaluar un atributo de los sistemas de vigilancia. Se propone empezar con un piloto en un departamento. Sin el estándar de oro se puede utilizar estadística bayesiana.
- II. Evaluar la validez de las fichas de notificación obligatoria, comparando los registros suministrados por el INS de las fichas de notificación versus las historias clínicas de los pacientes, o buscando directamente el paciente.
- III. Se propone la realización de un estudio ecológico para determinar la asociación de ciertas características municipales/departamentales (nivel de pobreza, corrupción, capacidad instalada, acceso de servicios en salud, población urbana, población migrante) y la TI de cada municipio/departamento.
- IV. Se propone determinar los factores asociados a la sub-notificación. En la realización de esta tesis, el autor encontró diferentes razones por las cuales existe

una sub-notificación; estos hallazgos se centraron en las experiencias personales contadas por diferentes actores del sistema, mas no publicadas en un artículo científico. Las razones del no reporte son diversas y de diferentes naturalezas; valdría la pena explorar estas razones. Un acercamiento previo se hizo con el sistema de vigilancia integral de la rabia (74).

- V. Para determinar si existen agregados espaciales (en unidades espaciales más delimitadas) se propone realizar el análisis espacial a nivel municipal; de esta manera encontrar puntos calientes o puntos fríos en el territorio nacional.
- VI. Para el mejoramiento del diagnóstico en situaciones de poco acceso de herramientas diagnósticas, se propone la validación de instrumentos de encuesta rápida donde se establezca un diagnóstico en el punto de atención, ya realizados internacionalmente (75).

12. Conclusiones:

En el quinquenio 2012-2016, las estimaciones de la morbilidad y mortalidad de leptospirosis indicaron una tendencia a la baja en todo el país; sin embargo, la leptospirosis no debe desatenderse, ya que sigue siendo una importante enfermedad zoonótica y puede afectar de manera desproporcionada a poblaciones vulnerables, sumado a su potencial endémico. Además, mientras que en los cinco años la incidencia se ha reportado con tendencia a disminuir, esto podría no reflejar la incidencia real de la leptospirosis. Se requieren estudios de vigilancia activa en enfermedades febriles agudas, adicional a vigilancia activa de la enfermedad en humanos y sus principales reservorios animales.

Existen determinantes consolidados en las fichas de notificación que están asociados a desenlaces perversos que pudieran servir como un indicador de los cambios en las probabilidades de cada paciente de sufrir un resultado adverso en leptospirosis; esto es útil, cuando recordamos que la notificación oportuna del caso probable pudiese crear alertas tempranas para diferenciar riesgos de cada persona; riesgos deducidos de grandes bases de datos de base poblacional (esto en concordancia con lo dicho en el apartado 10. *Implicaciones en salud pública*, cuarto punto).

Bajo la premisa que los estudios que utilizan vigilancia pasiva tienen menos morbilidad que los que usan vigilancia activa (6), y entendiendo que SIVIGILA es un sistema de vigilancia pasiva y no existen sistemas de vigilancia activa (por ejemplo en el síndrome febril), podemos reflexionar sobre el número verdadero de casos que se presentan en el país de la enfermedad, además de la verdadera carga de enfermedad por sus consecuencias adversas, económicas, sociales y en salud. Las enfermedades infecciosas siguen siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo y, por lo tanto, su vigilancia es crítica.

Monitorear los cambios temporales y espaciales en la incidencia, es indispensable para identificar áreas de riesgo y diseñar medidas de control y prevención adecuadas, enfocadas a las unidades geográficas priorizadas. Los hallazgos de esta investigación pueden ayudar a dirigir estrategias de intervención específicas en Colombia para reducir la carga de la leptospirosis humana en zonas geográficas específicas; tanto a nivel departamental (Amazonas, Valle, Guaviare) como a nivel municipal (Buenaventura, San José del Guaviare, Pueblo Rico, San Pedro, entre otros); esta investigación propone un primer enfoque para lograrlo. A pesar que este trabajo de investigación no se centró en el control de la leptospirosis, si es una guía para el direccionamiento y focalización de las mismas a lugares geográficos y grupos poblacionales específicos. Entre las medidas de control de la leptospirosis podemos encontrar las siguientes:

La inmunoprevención de los animales, tanto los animales de compañía como los ganados porcinos, vacunos y equinos.

- El control de rededores, especialmente los peridomiciliarios.
- El acceso al laboratorio de diagnóstico es esencial para monitorear el control de la leptospirosis. Garantizar los recursos, humanos y económicos, para el flujo de las muestras y el cumplimiento del procesamiento de muestras en todos los niveles.
- La búsqueda activa de la enfermedad en pacientes febriles
- Un programa de vigilancia de enfermedades funcionales. Es esencial para el control de la leptospirosis.
- El mejoramiento de recolección y disposición de residuos sólidos. Que impida el habita de rededores.

- Voluntad política: dar prioridad al programa de control de enfermedades infecciosas, en el que se incluye la leptospirosis. Para el direccionamiento de recursos públicos en todas las medidas transversales para el control de la enfermedad.
- Capacitación en el reconocimiento de riesgos y síntomas propios de la patología: De todas las personas involucradas, desde funcionarios de salud pública, médicos, veterinarios, propietarios de mascotas, trabajadores en contacto con animales, comunidad en general, este es otro requisito previo para diseñar e implementar intervenciones para el control de la enfermedad.
- La investigación en la enfermedad.
- El uso de tratamiento profiláctico con base en doxiciclina, para personas altamente expuestas a cuerpos de agua.
- La utilización de buenos drenajes en lugares donde exista concentración de ganado, sea vacuno, porcino o equino. De la misma forma, el control de roedores donde el ganado vive.
- En general, evitando y eliminando los cuerpos de aguas estancadas.
- Uso de vestimentas apropiadas y evitando el contacto con líquidos en personas que tienen trabajos con contacto con animales.
- Acidificación de suelo y tierra donde se exista evidencia o se sospeche de presencia de leptospira.

Finalmente, una evaluación del papel del medio ambiente y de factores socioeconómicos y culturales en la evolución de la epidemiología y la carga de la leptospirosis debe considerarse en los trabajos futuros. Determinar las fuentes de infección reales en nuestro medio es una tarea aún sin resolver, a pesar que la literatura es amplia en este sentido, no existen trabajos para Colombia.

13. Bibliografía:

1. Conroy AL, Gélvez M, Hawkes M, Rajwans N, Liles WC, Villar-centeno LA, et al. Host biomarkers distinguish dengue from leptospirosis in Colombia: a case – control study. BMC Infect Dis., 2014 (3). 14:35
2. Pereira M, Martha S, Munoz-Zanzi M, Costa C, Federico B, Hartskeerl J, et al. A road map for leptospirosis research and health policies based on country needs in Latin America Special report Suggested citation. Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Heal., 2017;41:1–9.
3. Gil A, Samartino L. Zoonosis En Los Sistemas De Producción Animal De Las Áreas Urbanas Y Periurbanas De América Latina. Food Agric Organ Livest Policy Discuss Pap No 2,. 2001;(2):1–65.
4. World Health Organization (WHO). Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. WHO Libr. 2003;45(5):1–109.
5. Pulido-Villamarín A, Carreño-Beltrán G, Mercado-Reyes M, Ramírez-Bulla P. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. Univ Sci. 2014;19(3):247–64.
6. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):0–1.
7. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(10):1–14.
8. Schneider MC, Leonel DG, Hamrick PN, Pacheco De Caldas E, Velásquez RT, Mendigaña Paez FA, et al. Leptospirosis in Latin America: exploring the first set of regional data. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:1–9.
9. Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín epidemiológico de la semana 52 de 2017, evento 455 leptospirosis. Bogotá: ins.
10. Araujo EN De, Maria W, Pereira M, Wendel M, Matos DS. Distribuição espaço-temporal da leptospirose e fatores de risco em Belém , Pará , Brasil Leptospirosis space-time distribution and risk factors in Belém , Pará , Brazil. Cien Saude Colet:2016;21(12):3947–55.
11. Baquero OS, Machado G. Spatiotemporal dynamics and risk factors for human

- Leptospirosis in Brazil. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Oct 11 [cited 2018 Oct 28];8(1):15170. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30310115>
12. Farakhin Ayub NI, Hashim JH, Mohammed Nawi A, Ismail R, Hod R, Ahmad N, et al. Leptospirosis Outbreak After the 2014 Major Flooding Event in Kelantan, Malaysia: A Spatial-Temporal Analysis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018 May 9;98(5):1281–95.
 13. Dhewantara PW, Mamun AA, Zhang W-Y, Yin W-W, Ding F, Guo D, et al. Epidemiological shift and geographical heterogeneity in the burden of leptospirosis in China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2018 Dec 18;7(1):57.
 14. Wasiński B, Dutkiewicz J. Leptospirosis--current risk factors connected with human activity and the environment. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2013;20(2):239–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772568>
 15. Bandara M, Ananda M, Wickramage K, Berger E, Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Global Health*. 2014;10(1):1–9.
 16. Rajapakse S, Rodrigo C, Haniffa R. Developing a clinically relevant classification to predict mortality in severe leptospirosis. :213–20. 1. *J Emerg Trauma Shock* [Internet]. 2010 [cited 2019 May 14];3(3):213.
 17. Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TL V., Ribo MR, Dimaano EM, et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2017;111(12):531–9.
 18. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(6):1–19.
 19. Buitrago LAC. Prevalencia de Leptospirosis en Colombia ; Revisión Sistemática de Literatura. *Rev. Salud Pública* 2014;1–36.
 20. Sánchez-Montes S, Espinosa-Martínez D V., Ríos-Muñoz CA, Berzunza-Cruz M, Becker I. Leptospirosis in Mexico: Epidemiology and potential distribution of human cases. *PLoS One*. 2015;10(7):1–16.
 21. Alphen LB Van, Kunoe AL, Ceper T, Kähler J, Kjelsø C, Ethelberg S, et al. Trends in Human Leptospirosis in Denmark , 1980 to. *Eurosurveillance*. 2015;20(4):1–9.
 22. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop*. 2008;107(3):255–8.

23. El-Tras WF, Bruce M, Holt HR, Eltholth MM, Merien F. Update on the status of leptospirosis in New Zealand. *Acta Trop*. 2018;188:161–7.
24. Bello S, Rodríguez M, Paredes A, Mendivelso F, Walteros D, Rodríguez F, et al. Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica*. 2013;33(SUPPL.1):153–60.
25. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–15.
26. Allan KJ, Biggs HM, Halliday JEB, Kazwala RR, Maro VP, Cleaveland S, et al. Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for ‘One Health’ in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–25.
27. Weinberger D, Baroux N, Grangeon J-P, Ko AI, Goarant C. El Niño Southern Oscillation and Leptospirosis Outbreaks in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014;8(4):e2798.
28. Goris MGA, Boer KR, Duarte TATE, Kliffen SJ, Hartskeerl RA. Human leptospirosis trends, the Netherlands, 1925-2008. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):371–8.
29. Straetemans M, Glaziou P, Bierrenbach AL, Sismanidis C, van der Werf MJ. Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2011 Jun 27;6(6):e20755.
30. WHO | Cholera case fatality ratio (%). WHO [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 29]; Available from: http://www.who.int/gho/epidemic_diseases/cholera/situation_trends_case_fatality_ratio/en/
31. Quitián H, Parra J, Orjuela AG, Arango JLP, Gallego JF, Garzón LHA. Seroprevalencia de infección por *Leptospira* spp. en auxiliares y veterinarios de consultorios de pequeños animales de Villavicencio (Colombia). *Salud Uninorte*. 2009;25(1):47–55.
32. Rafizah AAN, Aziah BD, Azwany YN, Imran MK, Rusli AM, Nazri SM, et al. Risk factors of leptospirosis among febrile hospital admissions in northeastern Malaysia. *Prev Med (Baltim)*. 2013;57(SUPPL):2012–4.
33. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis*.

2008;12(4):351–7.

34. Bhardwaj P, Kosambiya JK, Desai VK. A case control study to explore the risk factors for acquisition of leptospirosis in Surat city, after flood. *Indian J Med Sci.* 2008;62(11):431–8.
35. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: Fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010;104(10):631–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002>
36. Guernier V, Lagadec E, Cordonin C, Le Minter G, Gomard Y, Pagès F, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island, Indian Ocean: Are Rodents the (Only) Ones to Blame? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):1–19.
37. Lau CL, Watson CH, Lowry JH, David MC, Craig SB, Wynwood SJ, et al. Human Leptospirosis Infection in Fiji: An Eco-epidemiological Approach to Identifying Risk Factors and Environmental Drivers for Transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):1–25.
38. Saito M, Villanueva SYAM, Kawamura Y, Iida KI, Tomida J, Kanemaru T, et al. *Leptospira idonii* sp. nov., isolated from environmental water. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2013;63(PART7):2457–62.
39. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect* [Internet]. 2013;43(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2012.11.005>
40. Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64:4061–7.
41. Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I. Predictors of mortality in leptospirosis: An observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(12):791–6.
42. Instituto Nacional de Salud (INS). Protocolo Leptospirosis. Bogotá, Colombia 2009.
43. OMS/OPS. Leptospirosis Humana: Guía Para El Diagnóstico, Vigilancia Y Control. Organ Mund la Salud [Internet]. 2008;1–127. Available from: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/WHO-Guia-Lepto-2003-Spa.pdf>
44. Calderón A, Rodríguez V, Máttar S, Arrieta G. Leptospirosis in pigs, dogs, rodents, humans, and water in an area of the Colombian tropics. *Trop Anim Health Prod.* 2014;46(2):427–32.
45. Pereira MM, Schneider MC, Munoz-zanzi C, Costa F, Benschop J, Hartskeerl R, et

- al. A road map for leptospirosis research and health policies based on country needs in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;1–9.
46. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: Current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9):998–1006.
 47. Melo EC. Distribución y auto-correlación espacial de indicadores de la salud de la mujer y del niño en el estado de Paraná, Brasil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010;18(6).
 48. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (mmps). Decreto 3518 de 2006, por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones. [Internet]. 2006. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-3518-de-2006.pdf>
 49. Szklo M, Nieto J. Epidemiología intermedia. Conceptos y aplicaciones. Santos D de, editor. Madrid; 2003.
 50. Royo M, Moreno J. Método epidemiológico. Sanidad EN de, editor. Madrid; 2009.
 51. StataCorp.. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX; 2017.
 52. Perdomo L, Cuartas D. Caracterización y distribución espacial de las malformaciones congénitas mayores en cali, periodo 2004 - 2008. Universidad del Valle; 2009.
 53. Bains N. Standardization of rates. 2009; Available from: http://core.apheo.ca/resources/indicators/Standardization%20report_NamBains_FIN_ALMarch16.pdf
 54. Sakizadeh M. Spatial analysis of total dissolved solids in Dezful Aquifer: Comparison between universal and fixed rank kriging. *J Contam Hydrol*. 2019;(November 2018):0–1.
 55. Chasco-Yrigoyen C. Análisis estadístico de datos geográficos en geomarketing: el programa GeoDa. *Distrib y Consum*. 2006;16(86):34–47.
 56. PAHO, WHO. Pautas de la OMS sobre la ética en la vigilancia de la salud pública [Internet]. 2017. 1-26 p. Available from: www.paho.org/permissions.
 57. Echeverri-Toro LM, Penagos S, Castañeda L, Villa P, Atehortúa S, Ramírez F, et al. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con infección por *Leptospira* spp. atendidos en cuatro centros hospitalarios de Medellín, Colombia, 2008-2013 TT - Sociodemographic and clinical characteristics of patients infected

- with *Leptospira*. *Biomédica*. 2017;37(1):62–7.
58. Cetin BD, Harmankaya O, Hasman H, Gunduz A, Oktar M, Seber E. Acute renal failure: A common manifestation of leptospirosis. *Ren Fail*. 2004;26(6):655–61.
 59. Martinez P, Ortega D, Salinas K. Evolución de la leptospirosis según el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional, Chile 2003-2009. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(6):648–54.
 60. Calle Ramírez AM, Cuartas Ramírez JM, Álvarez Marín T. Factores asociados al éxito del tratamiento de los pacientes con tuberculosis en Medellín, 2014. *Rev CES Salud Pública*. 2017; 8 (7): 34-47.
 61. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Colombia una nación Multicultural 2007. [Internet]. Available: https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia_nacion.pdf
 62. Secretaría de Salud del Guaviare. Comportamiento de eventos de interés en salud pública del departamento del guaviare 2015. [Internet]. Available: <http://www.secreludguaviare.gov.co/Documentos/INFORME%20SIVIGILA%20GUAVIARE%202015.pdf>
 63. Wang H, Lee M, Chen Y, Hsueh P, Chang S. ScienceDirect Factors associated with severity and mortality in patients with confirmed leptospirosis at a regional hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;1–8.
 64. Díaz-grajales C, Zapata-bermúdez Y, Aristizábal-grisales JC. Acceso y satisfacción con servicios curativos: análisis de casos en afiliados al régimen contributivo y afiliados al régimen subsidiado en un barrio estrato 2 - Cali , Colombia . *Rev. Gerenc. Polit. Salud* 2015;14(29):155–78.
 65. Escandón-Vargas K, Osorio L, Astudillo-Hernández M. Seroprevalence and factors associated with *Leptospira* infection in an urban district of Cali, Colombia. *Cad Saude Publica*;2017 Jun 12;33(5).
 66. Gourinat A, Goarant C, Ortenzio ED. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(1).
 67. Narayan MC, Scafide KN. Systematic Review of Racial/Ethnic Outcome Disparities in Home Health Care. *J Transcult Nurs* [Internet]. 2017 Nov 26 [cited 2019 May 20];28(6):598–607.
 68. Albuquerque J, Seguro A, Vilaça PJ, Buzzar M, Vinetz JM, Castro B, et al. Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*.

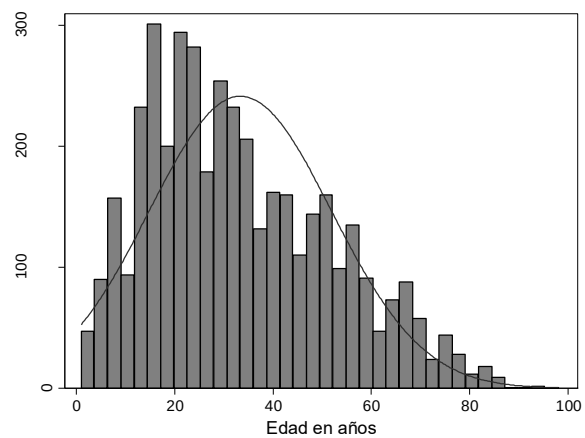
2018;79(6):911–4.

69. World Health Organization Working Group. Protocol for the Evaluation of Epidemiological Surveillance Systems. WHO Pract Guidel. 1998;2nd editio(Control of epidemic meningococcal disease).
70. Pfeiffer G, Fisker AB, Nebié E, Hengelbrock J, Sié A, Becher H, et al. Non-specific effects of childhood vaccinations – A case control study nested into a Health and Demographic Surveillance System in rural Burkina Faso. *Vaccine* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 May 14];35(51):7114–20.
71. Fitzpatrick K, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 May 14];123(1):100–9.
72. Solar O, Irwin A. World Health Organization: A conceptual framework for action on the social determinants of health. *Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice)*. 2010.
73. Instituto Nacional de Salud (INS). INFORME FINAL DEL EVENTO LEPTOSPIROSIS, COLOMBIA 2016. Bogotá: INS. Available: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Leptospirosis%202016.pdf>
74. Claudia P R-M, Daniel A B-M, Isabel C P-Z, Hugo G-R. Exposiciones rábicas en Colombia: evaluación del sistema de vigilancia desde los actores. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. 2015;377–87.
75. Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Khositrangsikun K, Tungsanga K, Sitprija V, et al. Thai-Lepto-on-admission probability (THAI- LEPTO) score as an early tool for initial diagnosis of leptospirosis : Result from Thai- Lepto AKI study group. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;1–17.

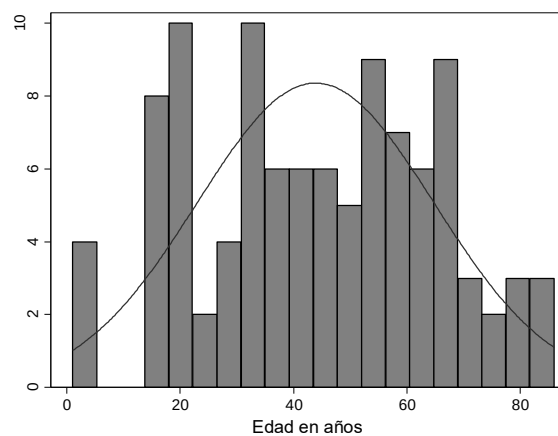
14. Anexos

Anexo 1:

Histograma edad de la morbilidad:



Histograma edad de la mortalidad:



Anexo 2 Bitácora:

Bitácora de Manejo de Base de Datos para el proyecto:

Epidemiología de la Leptospirosis en Colombia: Análisis temporo-espacial de la ocurrencia y factores socio-demográficos asociados a la mortalidad, quinquenio 2012-2016.

- ✓ Se recibe un (1) archivo comprimido (.ZIP), que contiene 5 archivos Excel (.xlsx), cada archivo corresponde a cada año de estudio.
- ✓ Con el fin de estandarizar en una misma base de datos los 5 archivos, en igual nombre de variables e igual cantidad de variables, se copia y pega cada una de las primera fila de cada año en una nueva hoja de Excel y se realiza la primera revisión.
- ✓ Se elimina código evento de los 5 años.
- ✓ Se elimina vereda de los 5 años.
- ✓ Se elimina ocupación de los 5 años.
- ✓ Se elimina Causa básica de muerte todos los años.
- ✓ 2014 se elimina nit_upgd FM_GRADO
- ✓ 2012, 2013, 2014 Y 2016 se elimina FM_GRADO y VERSION
- ✓ 2012 consecutive_origen
- ✓ 2014 consecutive y consecutive_origen.
- ✓ 2016 se elimina nuevo_num_ide, control1, año_trabajo y consecutive_origen
- ✓ 2013 se cambia el orden de mialgia y cefalea.
- ✓ 2012 todas los signos y síntomas clínicos excepto ictericia.
- ✓ 2013 y 2014, idem.
- ✓ 2015 y 2016 no contiene estos signos y síntomas.
- ✓ 2012, 2013, 2015 y 2016 se elimina insuficiencia hepática e insuficiencia renal.
- ✓ Se eliminan las variables: vacuna_fa, dosis_fa, vac_hep_a, dosis_ha, vac_hep_b, dosis_hb, vac_leptos y dosis_lept, de los años 2012, 2013 y 2014, los años 2015 y 2016 no contenían esta información.
- ✓ 2013 se cambia el orden de perro y gato.
- ✓ 2013 se cambia el orden de ninguna y porcinos.
- ✓ 2013 se cambia el orden de otros y cuales otros.
- ✓ 2013 cambia el orden de acueductos y ratas alrededor al igual que el orden entre tanques y alcantarilla destapada.
- ✓ 2012, 2013 Y 2014 se eliminan las variables relacionadas con comorbilidades, antibioterapia y métodos diagnósticos.
- ✓ Se elimina tiempo_tto en 2013.
- ✓ Se elimina siviliga_2010 del año 2012.
- ✓ Se elimina no_evem 2013, 2014, 205 y 2016.
- ✓ Del año 2016 se elimina las variables: nreg, EAPB y Expr1

- ✓ Año 2015 y 2016 se intercambia el orden de las variables: ndep_notif y nmun_notif

Se unen las 5 variables en una sola hoja de Excel.

Se crea una variable que da cuenta de la semana epidemiología de la ocurrencia del caso: semana epidemiología + 1000 (si es 2012) semana epidemiológica + 2000 (si es año 2013) y así sucesivamente.

Se eliminan las siguientes variables por no considerarse de importancia en la investigación:

FEC_NOT - COD_PRE - COD_SUB - TIP_IDE - LOCALIDAD - CEN_POBLA - BAR_VER - COD_ASE-
FEC_CON - INI_SIN - TIP_CAS - FEC_HOS- FEC_DEF -FECHA_NTO -FEC_ARC_XL -FEC_AJU -
va_sispronom_upgd FEC_NOT SEMANA COD_PRE COD_SUB TIP_IDE
EDAD-UNI_MED – SEXO- COD_PAIS_O - COD_DPTO_O - COD_MUN_O - LOCALIDAD -
CEN_POBLA- BAR_VER - COD_ASE - GRU_POB - GP_DISCAPA - GP_DESPLAZ - GP_MIGRANT -
GP_CARCELA- GP_GESTAN - GP_INDIGEN - GP_POBICFB - GP_MAD_COM - GP_DESMOVI -
GP_PSIQUIAGP_VIC_VIO - GP_OTROS- COD_DPTO_R - COD_MUN_R COD_DPTO_N -
COD_MUN_N - FEC_CON -INI_SIN - PAC_HOS - FEC_HOS- FEC_DEF- AJUSTE- FECHA_NTO -
FEC_ARC_XL - FEC_AJU - FM_FUERZA - FM_UNIDAD – acueducto – pozo- rio – tanque -
alcan_des - c_agu_esta- represa –río -arroyo - lagolaguna- D_res_sol - t_alm_bas- -nom_upgd -
ndep_proce - nmun_proce - ndep_resi - nmun_resi -nmun_notif

Anexo 3: Comité de ética

Comité Institucional de Revisión de Ética Humana
Facultad de Salud



ACTA DE APROBACIÓN N° 014 - 018

Proyecto : **"EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS EN COLOMBIA: ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE LA OCURRENCIA Y FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD, QUINQUENIO 2012-2016"**

Sometido por: **ELSA PATRICIA MUÑOZ / GERMAN DAVID ROJAS VALENCIA**

Código Interno: **185 - 018** Fecha en que fue sometido: **27** **08** **2018**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| ☒ Resumen del proyecto | ☒ Protocolo de investigación |
| ☒ Formato de consentimiento informado | ☒ Instrumento de recolección de datos |
| ☐ Folleto del investigador (si aplica) | ☒ Cartas de las instituciones participantes |
| ☐ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

- ☒ SIN RIESGO ☐ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.
6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.

- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal** deberá informar al Comité:
- Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
 - Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:



Fecha:

1 0 201
0 9 8

Nombre:

**MARIA FLORENCIA VELASCO DE
MARTINEZ**

Capacidad
representativa:

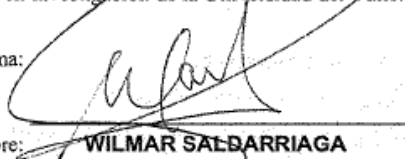
PRESIDENTA

Teléfono: 5185677

CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:



Fecha:

10 09 201
8

Nombre:

WILMAR SALDARRIAGA

Capacidad
representativa:

VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD

Teléfono: 5185680

Anexo 4.

Tasas crudas departamentales, 2012-2016.

	2012	2013	2014	2015	2016	Acumulada
ANTIOQUIA	3.95	4.65	3.48	3.11	2.46	17.61
ATLANTICO	2.78	3.08	3.37	2.52	1.93	13.65
BOGOTA, D.C.	0.11	0.14	0.36	0.15	0.13	0.89
BOLIVAR	4.15	3.07	3.86	1.96	1.89	14.86
BOYACA	0.79	0.39	0.71	0.16	0.23	2.28
CALDAS	0.92	0.51	0.71	0.71	0.61	3.45
CAQUETA	0.87	0.64	0.42	0.84	0.21	2.97
CAUCA	2.16	0.59	0.80	0.80	0.65	4.97
CESAR	1.71	0.50	0.59	0.29	0.96	4.03
CÓRDOBA	1.78	0.60	0.42	0.88	0.58	4.22
CUNDINAMARCA	0.43	0.46	0.49	0.67	0.26	2.31
CHOCO	3.30	3.67	3.84	3.80	4.16	18.78
HUILA	1.62	0.71	1.49	1.73	0.51	6.05
LA GUAJIRA	1.60	0.89	0.22	1.15	0.20	3.98
MAGDALENA	4.90	4.21	2.08	1.03	0.94	13.07
META	0.44	0.11	0.85	1.14	0.82	3.39
NARIÑO	0.54	0.24	0.12	1.55	0.68	3.13
NORTE DE SANTANDER	0.08	0.45	0.30	0.52	0.22	1.56
QUINDIO	0.90	1.43	14.05	1.06	3.17	20.64
RISARALDA	6.09	3.08	5.49	3.47	3.87	21.97
SANTANDER	0.49	0.34	0.68	1.07	0.72	3.32
SUCRE	2.18	1.08	0.71	1.06	1.05	6.05
TOLIMA	4.23	2.36	3.99	2.56	1.42	14.53
VALLE DEL CAUCA	5.01	3.63	3.00	1.91	3.05	16.53
ARAUCA	0.39	0.39	0.00	1.52	0.38	2.70
CASANARE	2.96	0.87	0.57	0.28	1.93	6.57
PUTUMAYO	1.20	0.30	1.17	0.87	0.00	3.52
ARCHIPI EL AGUAYO DE	6.71	3.99	1.32	1.31	0.00	13.19
AMAZONAS	4.07	0.00	1.33	10.49	5.19	21.22
GUAINÍA	0.00	2.49	0.00	0.00	0.00	2.45
GUAVIARE	11.28	18.53	35.62	76.54	38.18	181.75
VAUPES	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
VICHADA	0.00	1.46	0.00	1.39	0.00	2.85
NACIONAL	2.23907081	1.83781831	1.9638374	1.62021749	1.3641667	9.00

Tasas ajustadas por sexo y edad departamentales, 2012-2016.

Depto	2012	2013	2014	2015	2016	Tasa ajustada/1C RR	
Antioquia	3.96118351	4.72992012	3.47436257	3.1414102	2.51683673	17.05419416	1.95103884
Atlántico	2.78010956	1.64667473	1.37826157	0.54622953	0.60105041	6.778809531	0.77551132
Bogotá, D.C.	0.10143552	0.13553598	0.33494733	0.13553883	0.12398848	0.831446144	0.09511934
Bolívar	4.17676403	1.32619699	1.70138148	1.23738377	1.09846044	9.056787754	1.03611725
Boyacá	0.79948155	0.42088926	0.70993896	0.16450539	0.22077007	2.354663366	0.26937888
Caldas	0.93326459	0.48648998	0.68211966	0.67543908	0.56017051	3.305656244	0.37817464
Caquetá	0.89259766	0.67457181	0.503675	0.94967633	0.27467682	2.851998363	0.32627514
Cauca	2.17369327	0.58640706	0.73123497	0.82645225	0.71282371	4.904962126	0.56113889
Cesar	1.68639137	0.53721433	0.58501118	0.27002012	0.8557775	3.833056433	0.43851043
Córdoba	1.79493036	0.56740387	0.41973725	0.97123576	0.60717484	3.785401128	0.43305855
Cundinamarca	0.43785874	0.44892295	0.47461691	0.6848714	0.26657517	2.106756907	0.24101781
Chocó	4.22809717	3.75476958	3.7222081	4.56464583	4.24823371	19.85975601	2.27200154
Huila	1.64171063	0.7244556	1.50547296	1.8221919	0.56948511	5.960440918	0.68188808
La Guajira	1.79764769	0.79855187	0.31440775	1.3171145	0.17171967	3.802861492	0.43505606
Magdalena	4.7576874	2.372788	0.98542505	0.3438274	0.49831363	8.732749442	0.99904652
Meta	0.39476801	0.10164363	0.87845427	1.16067505	0.83134564	3.277492533	0.37495265
Nariño	0.52091505	0.23227668	0.10375809	1.50848439	0.62979896	2.891303301	0.33077171
Norte de Sar	0.08501576	0.44848779	0.2919403	0.61487265	0.2382401	1.558434756	0.1782885
Quindio	0.96693174	1.37293156	13.727379	1.01507599	3.13887878	20.97870175	2.40001149
Risaralda	6.16175486	3.03375931	5.52617603	3.54171797	3.83567444	21.63103908	2.47464037
Santander	0.47223197	0.34345173	0.64489965	1.05884279	0.70275212	3.276752621	0.374868
Sucre	2.09261366	1.04373973	0.7033024	1.11532502	1.03489841	5.84692722	0.66890185
Tolima	4.43012172	2.29836093	4.04368764	2.46972753	1.42980102	15.02694934	1.71911739
Valle del Cau	4.98196022	3.62597292	3.02988042	1.8743658	3.00025746	15.84135897	1.81228772
Arauca	0.37092845	0.51850508	0	1.58904235	0.27553286	2.115564967	0.24202547
Casanare	2.80355578	0.98951749	0.78142245	0.24689321	1.84743098	6.517194926	0.74558201
Putumayo	1.05418382	0.2471784	0.99659741	0.83463545	0	3.338751172	0.38196077
Archipiélago	6.64912743	4.12611094	1.26298003	1.32021277	0	12.77486254	1.46147351
Amazonas	3.01836881	0	2.07341846	12.8077285	1.84547602	22.56210529	2.58115648
Guainía	0	5.11	0	0	0	1.827951081	0.20912179
Guaviare	16.9012094	20.1970647	41.4053759	94.4775048	43.6300791	203.0125139	23.2250962
Vaupés	0	0	0	0	0	0	0
Vichada	0	1.06591195	0	1.06484041	0	2.305541815	0.26375926