



Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014..... 42

Ministro de Salud y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe

Dirección de Epidemiología y Demografía

Martha Lucía Ospina Martínez

Director General, Instituto Nacional de Salud

Fernando Pio de la Hoz Restrepo

Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

Máncel Enrique Martínez Durán

Comité Editorial

Oscar Eduardo Pacheco García

Hernán Quijada

Pablo Enrique Chaparro Narváez

Orlando Castillo

Vilma Fabiola Izquierdo

Alfonso Rafael Campo Carey

Natalia Muñoz Guerrero

Santiago Fadul

Máncel Martínez Ramos

Edición y corrección de estilo

Máncel Enrique Martínez Durán

Diseño y Diagramación

Claudia P. Clavijo A.

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, INS

Instituto Nacional de Salud

Avenida calle 26 n.º 51-20

Bogotá, D.C., Colombia

El Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) es una publicación de la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

Los datos y análisis pueden estar sujetos a cambio. Las contribuciones enviadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad, y todas deberán ceñirse a las normas y principios éticos nacionales e internacionales.

El comité editorial del IQEN agradece el envío de sus contribuciones a la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud; mayor información en el teléfono 220 77 00, extensiones 1382, 1486.

Cualquier información contenida en el IQEN es de dominio público y puede ser citada o reproducida mencionando la fuente.

Cita sugerida:

Situación epidemiológica de lepra, Colombia, 2012 a 2014;20 (2): 21 - 40.

Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Martínez M.¹
Estévez A.³
Quijada H.²
Walteros D.²
Tolosa N.²
Paredes A.²

Álvarez C.²
Armenta A.²
Osorio L.²
Castillo O.³
De La Hoz F.¹

Filiación: 1. Tutor del Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo –FETP Colombia- (SEA, INS) 2. Programa de Entrenamiento en Epidemiología de Campo –FETP Colombia- (SEA, INS) 3. Instituto Nacional de Salud.

Título: estudio de brote de un evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Colombia, 2014.

Resumen

Antecedentes: Los objetivos de este estudio fueron identificar las características demográficas, sociales, clínicas y epidemiológicas de los casos, establecer la frecuencia y distribución de los eventos e identificar las posibles relaciones causales entre los factores de riesgo y los eventos en estudio.

Métodos: se realizó un estudio de brote para caracterizar epidemiológicamente los eventos mediante revisión de historias clínicas y registros de inmunización contra VPH, búsqueda activa de casos en instituciones de salud y colegios y análisis de plomo sanguíneo. Se calcularon, tasas de ataque, riesgos relativos con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: se identificaron 517 pacientes, el 98,4% de sexo femenino, 81% procedentes del área urbana. Se configuró un brote de fuente propagada sin fuente común de exposición, sin secuelas y sin documentarse alteraciones clínicas y ni paraclínicas. Solo se hubo diferencias estadísticas en la presentación de náuseas entre los casos vacunados frente a los que no tienen registro de vacunación (Razon de tasas de Ataque 8,4 IC95% 1,17-61,19).

Conclusión: en el estudio de brote se descartan etiologías tóxicas, infecciosas y posibles reacciones adversas vacunales, replanteando el abordaje del problema con un estudio analítico de casos y controles.

PALABRAS CLAVE: brote, papillomavirus humano.

I. ANTECEDENTES

El 3 de junio de 2014, el equipo de inmunoprevenibles de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud fue notificado por un posible brote de enfermedad transmitida por alimentos (ETA) debido al consumo de agua o un posible evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (Esavi) por la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) ocurrido el 30 de mayo de 2014, durante la semana epidemiológica 22, en la institución educativa oficial Espíritu Santo del municipio de El Carmen de Bolívar (Bolívar). Se informa que un grupo de 15 niñas con edades entre 11 y 17 años fueron atendidas ese día en el servicio de urgencias de la E.S.E. Hospital Nuestra Señora del Carmen del municipio, por presentar un

cuadro clínico caracterizado por taquicardia, dificultad respiratoria y parestesias (adormecimiento) de manos y piernas. Los antecedentes en común de este grupo de estudiantes son el consumo de agua en bolsa y de alimentos en el colegio, así como la aplicación de la segunda dosis de la vacuna contra el VPH durante el mes de marzo del 2014.

Ocho de estas niñas reingresaron el mismo día por persistencia de su sintomatología, por lo cual fueron remitidas a clínicas en Sincelejo (cinco adolescentes) y Barranquilla (tres adolescentes), para evaluación especializada.

Con base en los datos obtenidos en la investigación inicial, se plantearon por parte de los funcionarios de la secretaría departamental de salud diferentes hipótesis al iniciar el trabajo de investigación de campo: 1. Enfermedad transmitida por agua y alimentos-ETA (papas fritas y agua en bolsa); 2. Reacción adversa de la vacuna contra el virus del papiloma humano; 3. Fenómeno socio psicológico en los estudiantes (uso de tabla ouija); 4. Reacción a plaguicidas (fumigación en lote cercano al colegio) y 5. Posible intoxicación por sustancias psicoactivas.

Un equipo multidisciplinario de profesionales de la secretaria departamental de salud de Bolívar, visitó el sábado 31 de mayo las instalaciones de la institución educativa Espíritu Santo, sin hallar evidencia de utilización de plaguicidas o realización reciente de jornadas de fumigación. Se obtuvo muestras de alimentos (papas fritas, productos de paquete, galletas®) y agua en bolsa que se distribuyen en la cafetería del colegio, las cuales fueron procesadas en el laboratorio departamental de salud pública (LDSP).

Los análisis microbiológicos de las muestras de alimentos y agua recolectadas, no reportaron la presencia de microorganismos en niveles superiores a los permitidos. Por otra parte, las muestras obtenidas a las cinco adolescentes remitidas a Sincelejo para análisis toxicológico de sustancias psicoactivas no reportaron la presencia de las mismas.

El día 10 de julio de 2014, el Ministerio de Salud y Protección Social convocó a una reunión por solicitud

de los padres de familia de las niñas, debido a una hipótesis de que las niñas estaban siendo posiblemente afectadas por la vacuna tetravalente contra VPH se fortaleció en la comunidad. En dicha reunión, el Instituto Nacional de Salud (INS) adquirió el compromiso ante la comunidad de ampliar la investigación de los casos, para lo cual se desarrolló una asistencia técnica al municipio entre 15 y 18 de julio de 2014. En esta asistencia técnica se evaluó un total de 26 casos relacionados con el evento, de los cuales 17 de las 26 niñas (77,2 %) con la primera dosis, no presentaron ningún tipo de reacción ni malestar, dos casos dolor en el brazo de aplicación de la vacuna y dos casos cefalea y mareo. Con respecto de la aplicación de la segunda dosis del biológico, las niñas informaron la presencia de reacciones leves esperadas (induración, dolor local, limitación funcional, mareo, cefalea, enrojecimiento en sitio de aplicación) con mejoría entre dos y cinco días posteriores a su aplicación.

Durante el mes de julio, dos niñas que persistían con su cuadro clínico fueron evaluadas de forma multidisciplinaria en el Hospital San José Infantil de Bogotá, encontrando niveles cuantificables de metales pesados (plomo), por lo cual se les diagnosticó una intoxicación por plomo.

Una delegación de alto nivel encabezada por el viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios y el director del INS, se reúnen con la comunidad (padres de familia y docentes), otras autoridades del municipio y del departamento el día 21 de agosto para informarle que basados en los resultados de laboratorio, el seguimiento caso a caso y la revisión de la literatura científica a la fecha, no hay relación entre la presentación del evento de interés en salud pública y la aplicación del biológico.

Como resultado de la reunión se adquieren nuevos compromisos con la comunidad entre los cuales se destacan: la atención especializada toxicológica en el municipio por parte del Ministerio de Salud y Protección Social, la realización de una investigación epidemiológica por el INS, la solicitud de apoyo a las sociedades científicas médicas del país para realizar una revisión de literatura sobre la seguridad de la vacuna

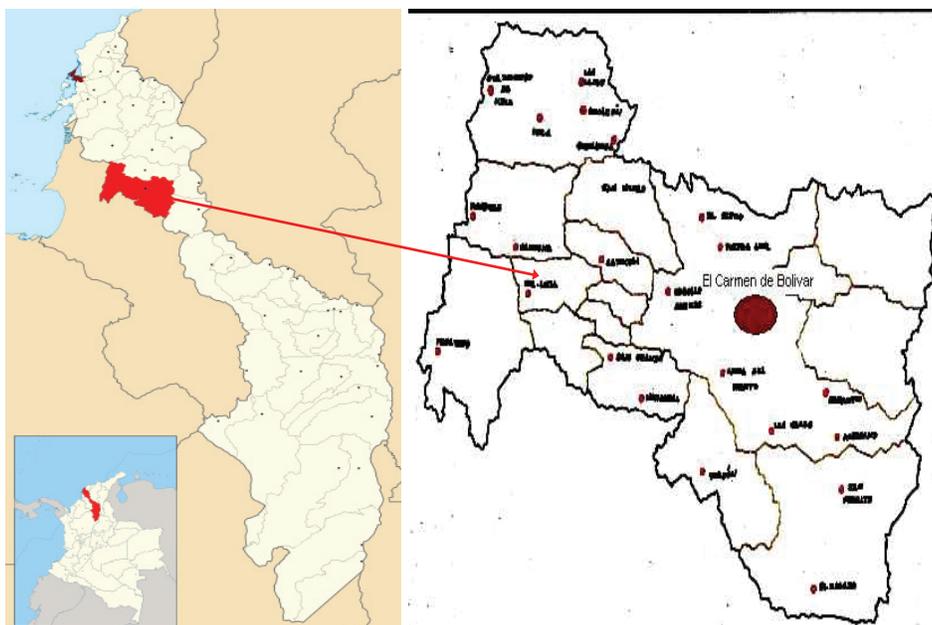
y el seguimiento continuo a la situación presentada en el municipio de El Carmen de Bolívar.

1.1 Generalidades del municipio

El municipio de El Carmen de Bolívar se localiza al norte del departamento de Bolívar; limita al norte con el municipio de San Jacinto, al sur con el municipio de Ovejas (Sucre), al este con los municipios de Zambrano y Córdoba y al oeste con los municipios

de San Onofre y Colosó (Sucre). Tiene una extensión superficial total de 954 Km² de los cuales 45,8 Km² corresponden a la cabecera municipal; con una altitud de 152 m.s.n.m., una temperatura promedio 27,8°C, y se ubica a 110 Km de Cartagena. La base fundamental de la economía de este municipio es la actividad agropecuaria. La cabecera municipal se encuentra conformada por 57 barrios y la parte rural por 19 corregimientos distribuidos en tres zonas con 107 veredas (ver mapa 1).

Mapa No. 1. Localización geográfica del municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar Colombia.



Fuente: Concejo Municipal de El Carmen de Bolívar, 2012

El municipio de El Carmen de Bolívar (según las proyecciones poblaciones DANE para el año 2014) (1) tiene una población de 74 297 habitantes, el 51,7 % corresponde a sexo masculino (38 378) y el 48,3 % de la población son mujeres (35 919). Los grupos de edad de 10 a 14 años y de 15 a 19 años conforman el 10,3 % (7 667) del total de la población del municipio (1).

En el aspecto social se describen en el municipio situaciones que afectan la dinámica poblacional entre las cuales se destacan la presencia de víctimas de violencia (46 %), desplazamiento (41,8 %) y familias del sistema de identificación de potenciales beneficiarios de programas sociales (Sisbén) (13,7 %) (ver tabla 1).

Tabla 1. Población diferencial y preferente municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia, año 2011.

Grupos poblacionales y de edad	Personas	Porcentaje (%)
Habitantes área urbana	46 656	62,8
Habitantes área rural	25 994	34,99
Primera infancia (0 a 5 años de edad)	8956	12,05
Infancia (6 a 12 años edad)	11 677	15,72
Pre adolescentes (13 a 15 años de edad)	4895	6,59
Adolescentes (16 a 26 años de edad)	4866	6,55
Adultos (27 a 59 años de edad)	23 038	31,01
Adultos mayores (mayores 60 años de edad)	7183	9,67
Niños y adolescentes en Familias en Acción	26 919	36,23
Víctimas de la violencia	34 201	46,03
Desplazados por la violencia	31 000	41,72
Analfabetismo	19 325	26,01
Familia en acción Sisbén 1	10 200	13,73
Población económicamente activa	30 591	41,17
Población en edad para trabajar	59 780	80,46
Menores trabajadores	5709	7,68
Afrocolombianos	668	0,9
Población en condición de discapacidad	225	0,3
Indígenas	62	0,08
Población LGBTI	45	0,06

Fuente: plan de desarrollo municipal de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2012-2015.

En cumplimiento de los compromisos, los días 25 y 26 de agosto se desplaza un equipo interdisciplinario del Instituto Nacional de Salud para realizar la investigación del brote de etiología desconocida en estudio se realizó con los objetivos de identificar las características demográficas y sociales de la población en estudio, establecer la frecuencia y distribución de los eventos en estudio, identificar las características clínicas y epidemiológicas de los casos registrados y establecer posibles relaciones causales con los eventos en estudio.(Enfermedad transmitida por agua y alimentos, intoxicación con plaguicidas, intoxicación con sustancias psicoactivas, exposición a juegos con elementos sobrenaturales, posibles reacciones adversas a la aplicación de la vacuna VPH y otros agentes biológicos posiblemente relacionados con el evento masivo de etiología desconocida).

2. MÉTODOS USADOS EN TERRENO

2.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de brote.

2.2. Población en estudio

Niños, adolescentes y adultos jóvenes residentes en el municipio de El Carmen de Bolívar.

2.3. Definición de caso

Niño, adolescente o adulto joven que haya consultado entre el 28 de mayo y el 15 de octubre de 2014 por dos o más de los siguientes síntomas: cefalea, parestesias de miembros inferiores, dificultad respiratoria, parestesias de miembros superiores, dolor torácico, desvanecimiento, procedente de El Carmen de Bolívar.

2.4. Variables

Las variables en estudio fueron sexo, entidad administradora de planes de beneficios, tipo de seguridad, municipio de procedencia, barrio, vereda, teléfono, , fecha de vacunación, número de lote, carné de vacunación, antecedentes, fecha de consulta, fecha de inicio de síntomas, nuevo caso, parestesia, cefalea, dificultad respiratoria, náuseas, vómito, dolor torácico, fiebre, mareo/vértigo, hipertermia, síncope, disestesia, dolor articular, debilidad muscular, lipotimia, tos, otro síntoma, anormalidad en examen físico, diagnóstico de ingreso, observación, manejo médico instaurado, laboratorios solicitados, remisión, , interconsulta con especialista, fecha de interconsulta, especialidad, anormalidad en examen físico por especialista, **medidas a nivel nominal**; grado de escolaridad, **nivel de medición ordinal**; edad, número de dosis recibidas de la vacuna, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, pulsoximetría, tiempo de evolución, total de reingresos, reporte de metales pesados, **medidas a nivel de razón**.

2.5. Plan de recolección de los datos

Para la caracterización del brote del evento de interés en salud pública de frecuencia inusitada y etiología en investigación ocurrido en niños y adolescentes en el municipio de El Carmen de Bolívar, se realizaron las siguientes actividades:

2.5.1. Revisión del informe de la investigación inicial de la secretaria de salud de Bolívar

Se hace la revisión de las actividades adelantadas hasta ese momento por la Secretaría de Salud Departamental de Bolívar. En este proceso se informa sobre la consulta de un paciente de sexo masculino de la misma institución y con los mismos síntomas.

2.5.2. Revisión de historias clínicas

Se realizó revisión de las historias clínicas en formato físico y electrónico de los pacientes atendidos diariamente en la ESE Hospital de Nuestra Señora del Carmen, así como de la ficha de valoración especializada realizada por el grupo de toxicología

clínica del Hospital San José de Bogotá y la ficha de notificación nacional de Esavi al Sivigila. Se diseñó una base de datos en la cual se capturó información de las variables para la caracterización del evento. De otra parte, se realizó entrevista con el personal de salud (médicos de urgencias y pediatras) que ha atendido a los casos en las instituciones de salud para tipificar su cuadro clínico.

Para la verificación de los antecedentes de vacunación contra el virus del papiloma humano, se emplearon diferentes fuentes de información: fotocopias de carné en las historias clínicas, verificación del carné realizada en las investigaciones epidemiológicas de campo previas y cruces de diferentes variables de identificación de los casos (documento de identidad, nombre completo y edad) con los registros de vacunación contra el virus del papiloma humano.

2.5.3. Búsqueda activa institucional retrospectiva de casos (BAI)

Se realizó búsqueda activa institucional retrospectiva del periodo comprendido entre el 1 de enero al 31 de agosto de 2014 de los casos atendidos en las unidades primarias generadoras de datos (UPGD) del municipio que están caracterizadas en el Sivigila. A partir de los registros individuales de prestación de servicios (RIPS) se identificaron casos sospechosos con diagnósticos relacionados con la definición de caso, mediante la búsqueda de códigos de la Clasificación internacional de enfermedades, décima revisión (CIE-10). La BAI se realizó con el programa Sianiesp (Sistema de Información de Apoyo a la Notificación e Investigación de Eventos en Salud Pública del INS). Ésta información fue aportada en su totalidad por la Corporación Saludcoop IPS del Carmen de Bolívar y por la E.S.E. Hospital Nuestra Señora del Carmen.

Posterior a la selección de los casos sospechosos de los RIPS, se revisaron sus historias clínicas en medios físico y electrónico y se clasificaron aquellos que cumplieron con la definición de caso para incluirlos en la base de datos.

2.5.4. Búsqueda activa de casos en colegios

Con base en el Sistema de Información de Alumnos Matriculados en el municipio (Simit), se obtuvo el censo de las instituciones educativas del municipio localizadas tanto en la zona urbana como rural. A partir de dicho censo se procedió a realizar una búsqueda activa en los colegios de niñas que habiendo presentado el evento pero no consultaron a una institución de salud. Se aplicaron dos instrumentos de captura de información: un formato para la captura de información de las condiciones básicas de saneamiento y del estado de servicios de alimentación de los colegios, y un formato individual para identificación de casos relacionados con el evento. Los datos recolectados se consolidaron en una matriz de datos en Excel para su posterior análisis.

2.5.5. Obtención de muestras biológicas para el análisis de niveles de plomo en sangre

Para la determinación de plomo en sangre, se tomaron muestras de sangre total a las pacientes que consultaron entre los días 22 al 27 de agosto de 2014 a la ESE Hospital Nuestra Señora del Carmen con la sintomatología relacionada con el evento y algunos de sus familiares (padres), previo consentimiento informado. Las muestras fueron remitidas al laboratorio de salud ambiental del Instituto Nacional de Salud para la determinación de niveles de plomo por espectrofotometría de absorción atómica.

2.5.6. Diagnóstico de la situación de salud y saneamiento básico del municipio

Se realizó una visita de campo de reconocimiento ambiental así como una revisión de documentos oficiales para identificar posibles factores de riesgo ambiental en salud pública. Se recopilaron los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados por la empresa de acueducto de El Carmen de Bolívar (Acuecar) con su respectivo índice de riesgo de calidad de agua potable (IRCA), para el líquido que ha suministrado durante el periodo comprendido de enero a agosto de 2014 y que fue reportada al Sistema de Vigilancia de Calidad de Agua Potable (Sivicap) del Instituto Nacional de Salud.

2.5.7. Revisión y análisis del registro municipal de las jornadas de vacunación contra el virus del papiloma humano VPH realizadas durante los años 2012 a 2014.

Se realizó verificación del estado de los registros de vacunación contra el virus del papiloma humano desde el año 2012 al 2014, los cuales se encontraban en medio físico. Se consolidaron los listados de vacunación de forma digital en hojas de Excel. Entre las variables que constituyen estos registros se encuentran datos de identificación de las niñas vacunadas, número de dosis, fechas de inmunización y lotes aplicados e institución educativa a la cual pertenecían.

2.5.8. Plan de Análisis.

Los datos obtenidos en las encuestas fueron digitados en una base de datos cuyo acceso es restringido únicamente a las personas directamente involucradas en el estudio. El análisis de la información se realizó en el programa EpiInfo 7 ®

La base de datos fue depurada teniendo en cuenta diligenciamiento completo de la encuesta y cumplimiento de criterios de caso. Una vez depurada la base de datos se realizó una descripción general de las variables, calculando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y proporciones para los datos nominales.

Para el análisis de las variables según la definición de caso se calcularon "odds ratio" e intervalos de confianza del 95%.

3. ASPECTOS ETICOS

Se hizo un estudio con riesgo mínimo de acuerdo con la Resolución 08430 de 1993. Se elaboró el consentimiento informado para toda persona que aceptó la obtención de las muestras biológicas para análisis de plomo. Se garantizó la confidencialidad de la información y de las personas que participaron en el estudio.

4. RESULTADOS

4.1. Descripción de la población de referencia

La población estudiantil matriculada en el municipio de El Carmen de Bolívar, está constituida por 17 885 individuos, el 52 % (9295) son hombres y el 48 % (8590) son mujeres.

4.2. Caracterización inicial del brote

4.2.1 Consumo de alimentos

En la investigación de campo realizada por la Secretaria Departamental de Salud de Bolívar en la

Institución Educativa Espíritu Santo en la entrevista con la coordinadora académica y los estudiantes, permitió verificar que el consumo de alimentos dentro de la institución no fue común entre las estudiantes. De otra parte, también realizaron análisis microbiológicos a las muestras de alimentos (papas lisas, papas rizadas, maxi frito, tocinetas, rosquitas, papas BBQ, galletas®) que fueron consumidos por los estudiantes del conglomerado inicial de casos del evento, los cuales no presentaron microorganismos patógenos en los mismos (ver tabla 2).

Tabla 2. Resultado de muestras de golosinas que venden en el kiosco de la Institución Educativa Espíritu Santo, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Análisis realizados	Resultados	Valores de referencia	Metodología utilizada
Mesófilo UFC/g/ml	Menor de 1000	10 000	Recuento en placa
Coliformes totales UFC/g/ml	Menor de 10	Menor de 3	Recuento en placa
Coliformes fecales UFC/g/ml	Menor de 10	Menor de 3	Recuento en placa
Staphylococcus aureus coagulasa positiva	Menor de 100	Menor de 100	Recuento en placa
Mohos y Levaduras UFC /g/ml	Menor de 100	100-300	Recuento en placa

Fuente: Laboratorio Departamental de Salud Pública, Bolívar.

Se recolectaron muestras de agua en bolsa para análisis microbiológico, las cuales fueron negativas (ver tabla 3).

Tabla 3. Resultados de muestras de agua en bolsa analizadas la Institución Educativa Espíritu Santo, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Análisis realizados	Resultados	Valores de referencia	Metodología utilizada
Coliformes totales UFC/g/ml	Menor de 10	Menor de 3	Recuento en placa
Coliformes Fecales UFC/g/ml	Menor de 10	Menor de 3	Recuento en placa

Fuente: Laboratorio Departamental de Salud Pública, Bolívar.

4.2.2. Consumo de sustancias psicoactivas

No se documentaron niveles cuantificables de sustancias psicoactivas (benzodiazepinas, barbitúricos, cannabinoides, anfetaminas) en los seis casos del conglomerado inicial que fueron remitidos a instituciones de mayor complejidad en la ciudad de Sincelejo para manejo especializado.

4.2.3. Exposición a juegos con elementos sobrenaturales

No se documentó la práctica de juegos con elementos sobrenaturales en las entrevistas realizadas a docentes, niñas o padres de familia, en particular por el rechazo de la comunidad frente al tema.

4.3. Caracterización del brote (persona, tiempo y lugar)

Con base en los registros de atención de pacientes de la ESE Nuestra Señora de El Carmen del municipio, desde la fecha del inicio del brote (29 de mayo) hasta el 15 de octubre se realizó la revisión de las 629 historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de urgencias con cuadro clínico compatible con el evento en estudio. Se excluyeron 112 pacientes que no cumplieron los criterios de la definición de caso (porque presentaron un síntoma o no eran procedentes del municipio de El Carmen de Bolívar). Como resultado de dicha revisión

se identificaron 517 pacientes que cumplieron con los criterios de la definición de caso.

4.3.1. Caracterización del evento en persona

De los 517 casos, el 98,4 % son de sexo femenino, con edad promedio de 14,2 años; el grupo de edad entre 13 a 15 años es el de mayor porcentaje de casos con 50,1 %. El 89,4 % pertenecen al régimen subsidiado de seguridad social en salud y se encuentran afiliados en su gran mayoría a la empresa administradora de planes de beneficios de salud, Mutual ser (ver tabla 4).

Tabla 4. Distribución de casos del evento de etiología desconocida por grupo de edad, régimen de afiliación a la seguridad social y empresa administradora de planes de beneficios de salud, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Características		Número de casos	Porcentaje (%)
Grupo de edad	5 a 8	3	0,6
	9 a 12	105	20,3
	13 a 15	259	50,1
	16 a 19	147	28,4
	20 a 22	3	0,6
Régimen de seguridad social	Subsidiado	462	89,4
	Contributivo	33	6,4
	Especial	14	2,7
	No asegurado	5	1
	Excepción	2	0,4
Empresa administradora de planes de beneficio	Sin dato	1	0,2
	Mutual ser	307	59,4
	Ambuq	69	13,3
	Saludcoop	30	5,8
	Cajacopi	24	4,6
	Coosalud	22	4,3
	Otras	59	11,4
	No asegurado	5	1
Sin dato	1	0,2	

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

Según la institución educativa a la cual pertenecen los casos, el 57,7% (293) estudian en cinco instituciones educativas: Espíritu Santo (75), Gabriel García Taboada

(67), María Inmaculada (55), Manuel Edmundo Mendoza (48) y la Institución Educativa Caracolí (48) (ver tabla 5).

Tabla 5. Distribución de casos por institución educativa, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Institución educativa	Número de casos	Porcentaje (%)
Espíritu Santo	75	14,5
Gabriel García Taboada	67	13
María Inmaculada	55	10,6
Manuel Edmundo Mendoza	48	9,3
Institución Educativa Caracolí	48	9,3
Técnico Agrícola Geovanny Cristini Cristini	42	8,1
Técnico Industrial Juan Federico Hollman	34	6,6
Mamón de María	30	5,8
Gabriela Mistral	28	5,4
Técnico Agropecuario Julio Cesar Turbay	25	4,8
Técnico de Promoción Social	13	2,5
Técnico Ecológica Emma Cecilia Arnold	11	2,1
El Hobo	9	1,7
Antonio Ricaurte	8	1,5
Alta Montaña	4	0,8
San Rafael	3	0,6
El Salado	1	0,2
Sin dato	16	3,1
Total	517	100

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.2. Caracterización del evento en lugar

Del total de casos el 81 % (419) son procedentes del área urbana, el 19 % (98) de los casos residen principalmente en los barrios Los Laureles, Los Mangos, Ocho de Junio, Siete de Agosto y El Vergel (ver tabla 6).

Tabla 6. Distribución de los casos procedentes del área urbana por barrio de residencia, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Barrio de residencia	Número de casos	Porcentaje (%)
Los Laureles	33	6,4
Los Mangos	28	5,4
Ocho de Junio	22	4,3
Siete de Agosto	18	3,5
El Vergel	16	3,1
Minuto de Dios	15	2,9
Pueblo Nuevo	15	2,9
Bureche	14	2,7
La Concordia	14	2,7
El Páramo	13	2,5
Jorge Elicer Gaitán	13	2,5
El Prado	12	2,3
Las Colonias	11	2,1
Las Flores	11	2,1
Monte Carmelo	11	2,1
La Ceiba	10	1,9
La Floresta	10	1,9
Nariño	10	1,9
Otros barrios	127	25
Sin dato	16	3,1
Total	419	81,3

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

En cuanto a los casos residentes en el área rural, el 6,2 % proceden del corregimiento Caracolí, el 4,8 % de Loma Central y el 1,2 % de El Hobo (ver tabla 7).

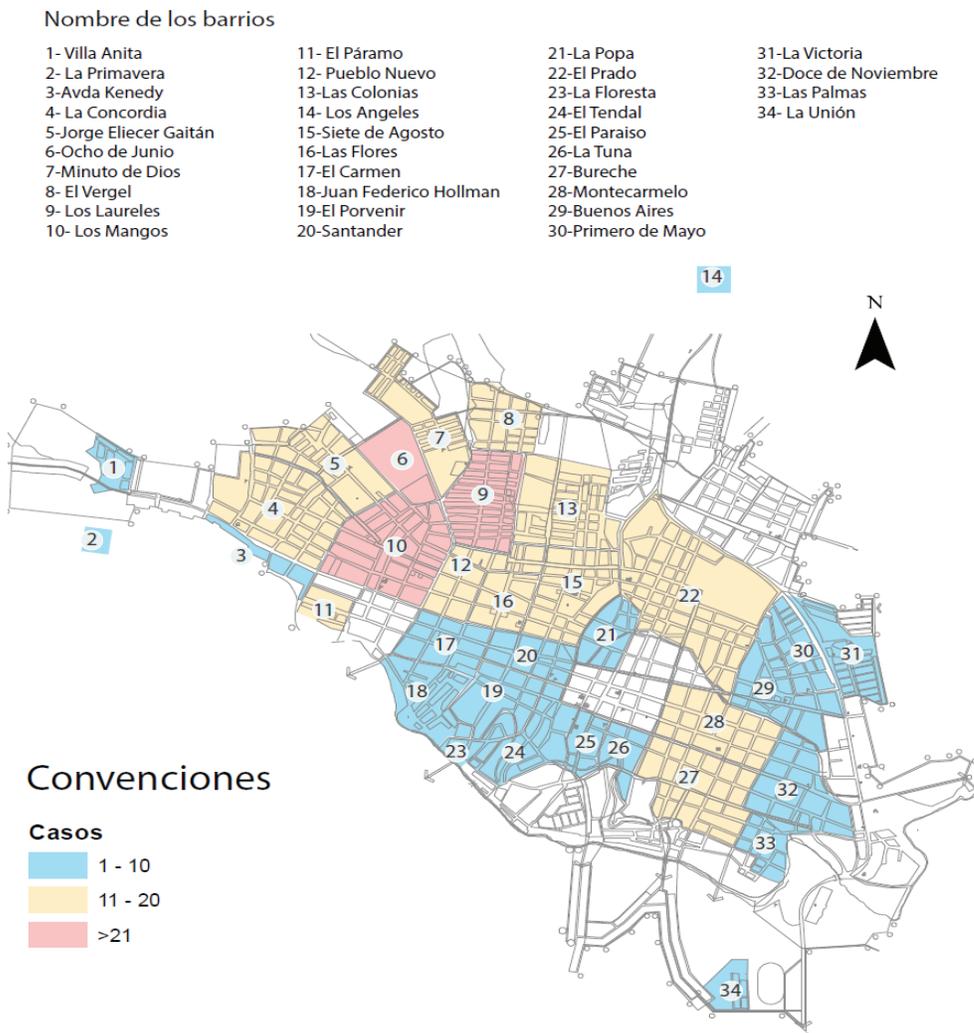
Tabla 7. Distribución de los casos procedentes del área rural por vereda de residencia, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Vereda de residencia	Número de casos	Porcentaje (%)
Caracolí	32	6,2
Loma Central	25	4,8
El Hobo	6	1,2
Don Cleto	4	0,8
Alférez	3	0,6
Bonito	3	0,6
Camaroncito	3	0,6
Coloncito	2	0,4
El Bledo	2	0,4
La Cansona	2	0,4
Lorena	2	0,4
Mamón de María	2	0,4
San Antonio	2	0,4
Otros veredas	10	2
Total	98	19

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

Al georreferenciar los casos registrados por barrio de residencia, estos se concentran en los barrios ubicados en la zona noroccidental del municipio como Los Laureles, Los Mangos, Ocho de Junio, Siete de Agosto y El Vergel (zonas en color verde) (ver mapa 2).

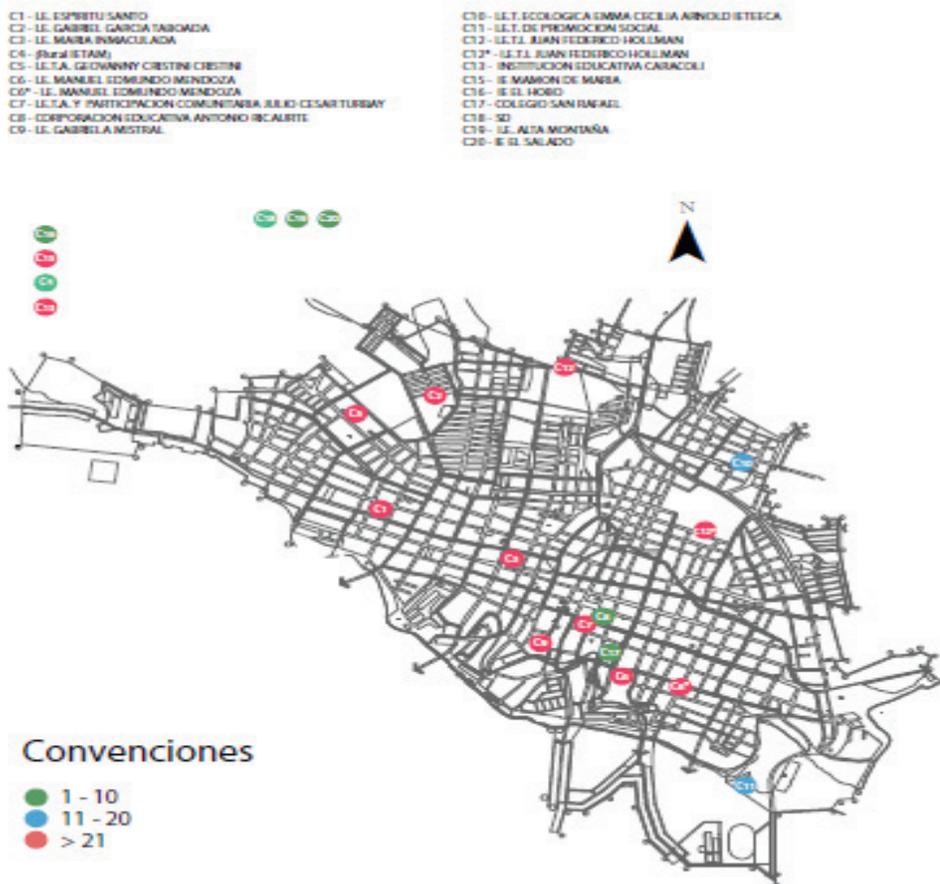
Mapa No. 2. Casos registrados en el área urbana y barrio de residencia, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.



Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

Por institución educativa, de igual manera la mayor frecuencia de casos se encuentran en las instituciones educativas ubicados en la zona noroccidental del municipio como la institución educativa Espíritu Santo, institución educativa Geovanni Cristinni e institución educativa Gabriel García Taboada (ver mapa 3).

Mapa No. 3. Casos por institución educativa en el área urbana, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014



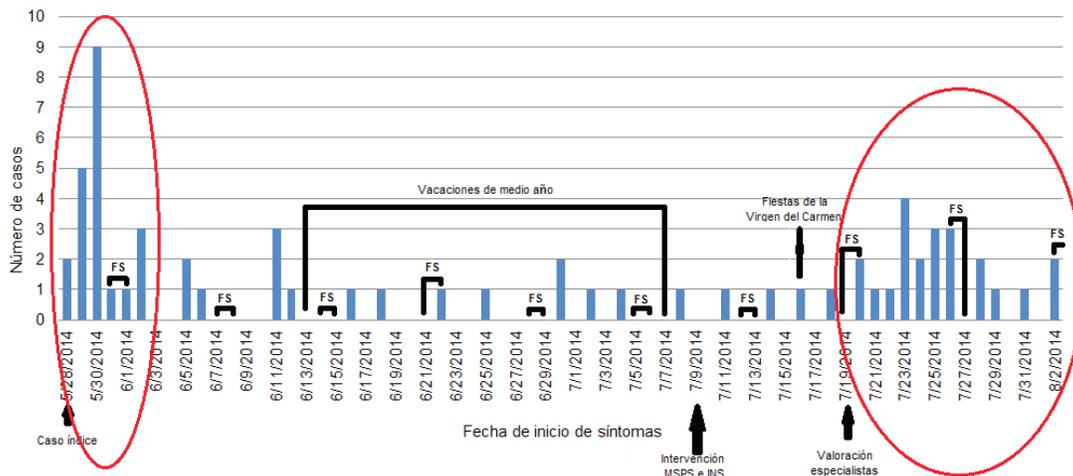
Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.3. Caracterización del evento en tiempo

Se resaltan cuatro periodos de tiempo con una mayor frecuencia de presentación de casos. La aparición del caso índice fue el 28 de mayo de 2014, con posterior ocurrencia de los 15 casos del primer conglomerado notificado al Sivigila en la semana epidemiológica 22

(25-31 de mayo) con descenso en la semana siguiente. Luego se registra un segundo incremento de casos en las semanas epidemiológicas 30 y 31, principalmente el día 23 de julio (cuatro casos). De los diez fines de semana incluidos durante estos dos periodos de tiempo, cuatro presentaron casos (ver figura 1).

Figura No. 1. Curva epidémica del brote del evento inusitado y etiología desconocida, El Carmen de Bolívar, Bolívar, semanas epidemiológicas 22 a 31 de 2014

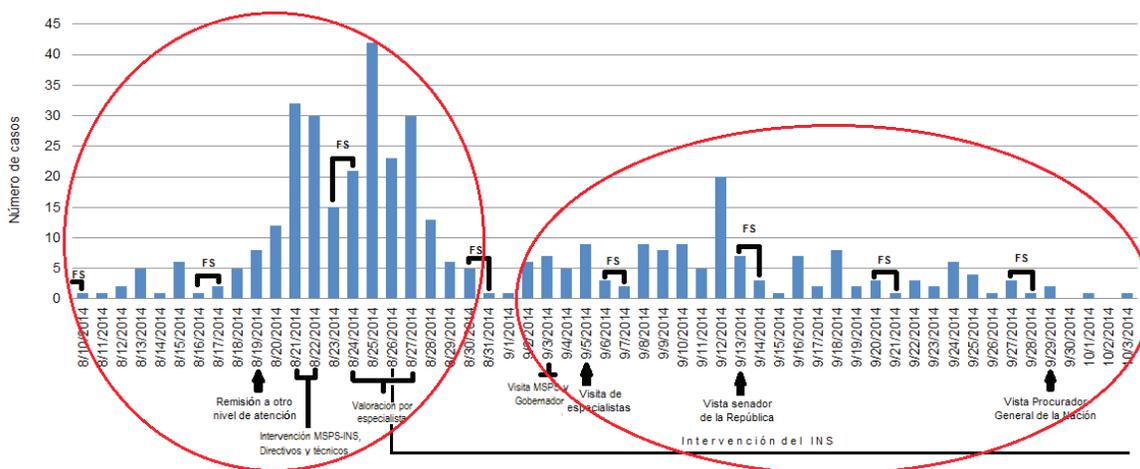


Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, INS.
FS: fin de semana

Durante las semanas epidemiológicas 33 a 35 (10 a 30 de agosto) ocurre otro episodio siendo el día 24 el de mayor presentación de casos; durante este intervalo de tiempo se pasaron cuatro fines de semana de los cuales únicamente se muestra incremento el 24 de agosto. El siguiente periodo de presentación de casos

va de la semana epidemiológica 36 a 40, con gran importancia el 12 de septiembre. Los casos disminuyen notablemente durante la semana 41 (semana de receso de las instituciones educativas), registrando un caso día por medio; durante este periodo hay cuatro fines de semana con registro de casos (ver figura 2).

Figura No. 2. Curva epidémica del brote del evento inusitado y etiología desconocida, El Carmen de Bolívar, Bolívar, semanas epidemiológicas 33 a 40 de 2014

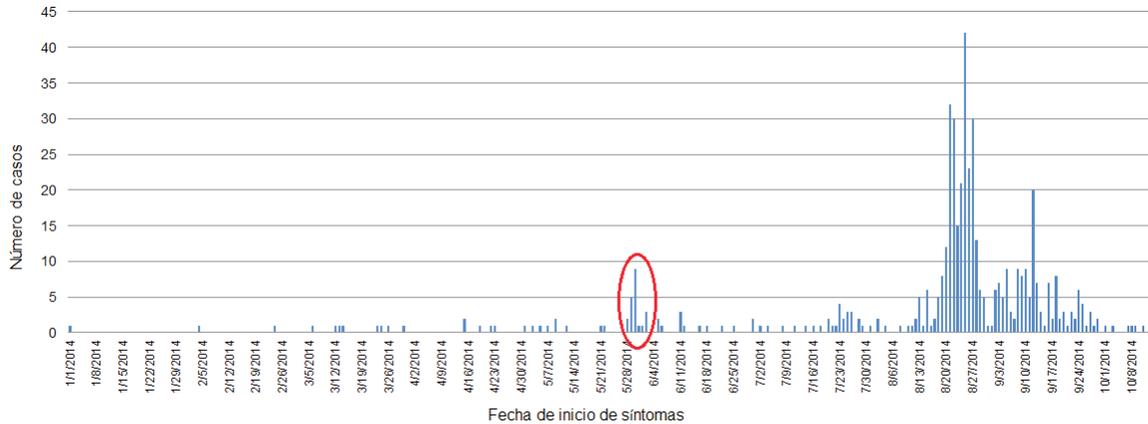


Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, INS. FS: fin de semana

De acuerdo con el comportamiento anteriormente descrito, se puede tipificar la curva epidémica del evento como de fuente propagada, dado el aumento progresivo de aparición de casos en periodos de tiempo intercalados (oleadas) de presentación de los mismos.

Por otra parte, al configurar una curva epidémica con las semanas epidemiológicas previas a la notificación del conglomerado inicial (círculo rojo) con los casos captados en la búsqueda activa institucional, se encuentran 25 casos con inicio de síntomas desde el 1 de enero de 2014 (ver figura 3).

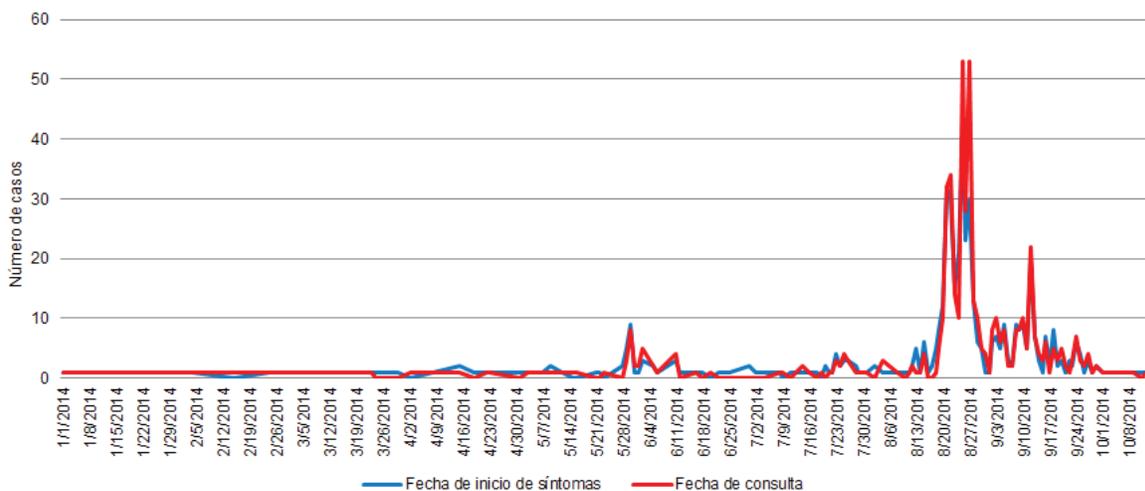
Figura No. 3. Curva epidémica de los casos del evento inusitado y etiología desconocida en búsqueda activa institucional, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014



Fuente: base datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, INS.

Lo anterior muestra el comportamiento del evento teniendo en cuenta la fecha de inicio de síntomas, no obstante es de relevancia la fecha de consulta, ya que muchos de los pacientes consultaron varias veces a los servicios de salud, fechas que no necesariamente son de ocurrencia de casos sino reincidencia de los pacientes (ver figura 4).

Figura No. 4. Comparativo del comportamiento del evento de etiología desconocida entre la fecha de inicio de síntomas y la consulta de los pacientes, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014



Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, INS

Al realizar la georeferenciación de la frecuencia de presentación de los casos del evento de etiología desconocida por mes de inicio de síntomas, en los meses de mayo y junio estos se concentran en los barrios ubicados en la zona noroccidental del municipio tales como Los laureles, Los mangos, Minuto de Dios, Pueblo Nuevo y la Concordia, así como en la zona suroriental del municipio en los barrios Doce de

noviembre (zonas en color azul). En el mes de julio, los casos se presentaron hacia el centro del municipio en los barrios El Carmen, La Popa, El Paraíso y Monte Carmelo (zonas color verde). Finalmente en el mes de agosto y septiembre, los casos se presentaron en el resto del municipio, sin un patrón de dispersión geográfica de los mismos (zonas color violeta y estrellas) (ver figura 5).

Mapa No. 5. Casos en el área urbana por mes de inicio de síntomas, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.



Fuente: base de datos consolidada de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud

En el mes de agosto se dispara la frecuencia de presentación de inicio de síntomas en estudiantes en casi la totalidad de los colegios del municipio tanto del área urbana y rural, tendencia que se mantiene en el

mes de septiembre. Esta distribución de casos por colegios muestra un patrón aleatorio en su aparición, sin determinar una dispersión particular de los mismos que se asocie con una fuente común de exposición.

4.3.4. Caracterización del evento según aspectos clínicos

4.3.4.1 Antecedentes de inmunización: con la revisión de los registros se documentó que el 76,9% (398) de los casos recibió al menos una dosis de la

vacuna contra el VPH, el 65,2% (337) dos dosis y el 5% (26) tres dosis. En el 3,9% (20) de los casos se reporta la existencia del carnet de vacunación (ver tabla 8).

Tabla 8. Consolidado de dosis de vacuna VHP por caso, periodo y lote aplicado, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Dosis vacuna VPH	Frecuencia	Porcentaje (%)	Número y referencia de lotes
1	398	76,9	4: H012514, J004440, J004479 y J005613
2	339	65,5	4: H012514, J004479, J005213 y J005613
3	26	5,1	2: H020044, J004479

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.4.2 Antecedentes médicos: En el 8,3 % (44) de los casos se reportó en la historia clínica algún antecedente médico patológico de importancia. De este grupo de casos se destacan los 11 individuos con antecedentes de cuadros clínicos similares previos al brote. Siete de estos presentaron su sintomatología entre tres

a 16 meses previos a la primera dosis administrada contra el VPH. De igual manera se documentaron seis casos con antecedentes psiquiátricos: cuatro con antecedentes de intentos de suicidio, uno con antecedente de probable abuso sexual y un caso con antecedentes de depresión (ver tabla 9):

Tabla 9. Antecedentes médicos de importancia de los casos de evento de interés en estudio según colegio, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Antecedentes médicos de relevancia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin antecedentes	473	91,5
Cuadros similares previos al brote	11	2,1
Patológicos neurológicos (migraña, epilepsia)	8	1,5
Patológicos cardiopulmonares (asma, cardiopatía en estudio)	7	1,3
Familiares (diabetes, depresión)	6	1,1
Patológicos psiquiátricos (depresión, intento de suicidio, sospecha de abuso sexual)	6	1,1
Exposición ambiental (taller de mecánica)	3	0,6
Patológicos autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico)	1	0,2
Quirúrgicos (corrección cardiopatía congénita)	1	0,2
Patológicos metabólicos (hipoglicemia)	1	0,2

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.4.3 Presencia de síntomas: Se reportó en un mayor porcentaje como de presentación aguda con un lapso de evolución entre pocos minutos y 14 horas en el 52,4 % (271) de los casos (ver tabla 10). Según la

Tabla 10. Tiempo de evolución entre el inicio de síntomas y la consulta según reporte en la historia clínica para los casos del evento de interés en estudio según colegio, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Tiempo de evolución síntomas reportado	Frecuencia	Porcentaje (%)	Intervalo de evolución
Minutos	135	26,1	1 a 45 minutos
Hora	136	26,3	1 a 14 horas
Días	167	32,3	1 a 30 días
Meses	17	3,5	1 a 12 meses
Sin dato	61	11	

Fuente: base datos casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

frecuencia de presentación de síntomas clínicos referidos por los casos, la cefalea (80,1 %), parestesias en miembros inferiores (60,4 %) y parestesias en miembros superiores (46,2 %) fueron los más frecuentes (ver tabla 11).

Tabla 11. Frecuencia de síntomas referidos por los casos de evento de interés en estudio según colegio, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cefalea	414	80,1
Parestesias miembros inferiores	312	60,4
Parestesias miembros superiores	239	46,2
Dolor torácico	216	41,8
Mareo/vértigo	148	28,6
Sincope	125	24,2
Dificultad respiratoria	105	20,3
Debilidad muscular	78	15,1
Parestesias peribucal	49	9,5
Náuseas	33	6,4
Dolor articular	31	6
Vómito	23	4,5
Fiebre	12	2,3
Fasciculaciones	11	2,3
Hipertermia	2	0,6

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

Con respecto de las combinaciones más frecuentes de síntomas que caracterizan el cuadro clínico se encuentran la cefalea asociado a parestesias en extremidades superiores e inferiores o la cefalea asociada a sensación de mareo (ver tabla 12).

Tabla 12. Frecuencia de síntomas referidos por los casos de evento de interés en estudio según colegio, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Síntoma	n	(%)
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores	26	5
Cefalea + Mareo/vértigo	23	4,4
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores + Síncope	20	3,9
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores + Dolor torácico	19	3,7
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores	15	2,9
Cefalea + Dolor torácico	11	2,1
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Dolor torácico	10	1,9
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores + Mareo/vértigo	9	1,7
Cefalea + Síncope	8	1,5
Cefalea + Dolor torácico + Dificultad respiratoria	7	1,4
Dolor torácico + Dificultad respiratoria	7	1,4
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores + Dificultad respiratoria	6	1,2
Cefalea + Dolor torácico + Lipotimia	6	1,2
Cefalea+ Parestesias en miembros inferiores + Dificultad respiratoria	6	1,2
Mareo/vértigo + Lipotimia	6	1,2
Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores	6	1,2
Cefalea + Dolor torácico + Mareo/vértigo	5	1
Cefalea + Mareo/vértigo + Debilidad muscular	5	1
Cefalea + Parestesias en miembros inferiores + Lipotimia	5	1
Cefalea+ Parestesias en miembros inferiores + Parestesias en miembros superiores + Lipotimia	4	0,8
Parestesias en miembros inferiores+ Parestesias en miembros superiores + Dolor torácico + Parestesia peribuca	4	0,8
Cefalea + Lipotimia	4	0,8

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.4.4 Hallazgos al examen físico: Los signos vitales obtenidos de las historias clínicas de los casos del evento, reportan en su mayor porcentaje valores entre el intervalo de normalidad para la edad. El aumento de la frecuencia respiratoria (taquipnea) y de la frecuencia cardíaca (taquicardia) fueron las principales alteraciones en los signos vitales de los casos a su ingreso (ver tabla 13):

Tabla 13. Alteraciones en los signos vitales de los casos atendidos evento de interés en salud pública, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Signo vital/Valores referencia	Valores de referencia n (%)	Valores anormales n (%)	Sin dato n (%)
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	(60 a 100)	(>100)	
	496 (95,9)	9 (1,7)	12 (2,3)
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	(12 a 22)	(>22)	
	471 (91,1)	29 (5,6)	17 (3,2)
Presión arterial sistólica (mm Hg)	(>90)	(<90)	
	440 (85,1)	6 (1,1)	71 (13,7)
Presión arterial diastólica (mm Hg)	(>60)	(<60)	
	444 (86)	2 (0,2)	71 (13,7)
Temperatura (°C)	(36,5 a 37,5)	(≥38)	
	369 (71,3)	9 (1,7)	139 (26,8)
Puntaje escala neurológica de Glasgow	(15)	(<15)	
	445 (80,4)	0 (0)	72 (13,9)
Saturación oxígeno (%)	(≥90)	(<90)	
	5 (0,9)	0 (0)	512 (99,1)

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

En lo reportado al examen físico de ingreso, en el 12,2 % (62) de los casos se describe algún hallazgo clínico de relevancia sin describirse la presencia de signos de déficits neurológicos del estado de la conciencia, sensitivos o motores focales en algunos de ellos (ver tabla 14).

Tabla 14. Principales hallazgos reportados al examen físico de los casos atendidos evento de interés en salud pública, municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Hallazgos positivos al examen físico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Agitación y/o ansiedad y/o facies dolorosas	24	4,6
Dolor a palpación reja costal	7	1,4
Dolor a palpación abdominal	4	0,8
Dolor a palpación cervical	4	0,8
Palidez mucocutánea	3	0,6
Puno percusión positiva	2	0,4
Soplo cardíaco auscultable	2	0,4
Útero grávido	2	0,4
Sibilancias	1	0,2
Dolor a palpación en rodilla	1	0,2
Extremidades inferiores hipotróficas	1	0,2
Otros hallazgos	11	2,1

Fuente: base de datos de casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

El 69,6 % (360) de los casos fue manejado en observación de urgencias, recibiendo tratamiento médico sintomático con remisión de su cuadro clínico sin documentar déficits neurológicos o signos de focalización permanente. El 44,1% (228) de los casos reconsultaron a urgencias entre una y seis veces por la misma sintomatología (ver tabla 15).

Tabla 15. Reconsultas a la ESE Hospital Nuestra Señora del Carmen, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014.

Número de reconsultas	Frecuencia	Porcentaje (%)
0	289	55,9
1	114	22
2	54	10,4
3	35	6,8
4	13	2,5
5	10	2
6	2	0,4
Total	517	100

Fuente: base datos casos, equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud.

4.3.4.5 Análisis de paraclínicos: se documentó una disminución en los niveles de hemoglobina y hematocrito con respecto a los parámetros fisiológicos para la edad así como la presencia de incremento del número y morfología de plaquetas en dos de ellos. En las pruebas de función metabólica se reportan niveles de hipoglucemia (<60 mg/dL) en el 0,6 % de los casos. No se reportan resultados de deterioro de la función renal, hepática, muscular o inmunológica en los casos a los cuales se les practicaron las pruebas especializadas, tampoco la presencia de anticuerpos contra agentes infecciosos.

Las imágenes diagnósticas convencionales como radiografías de tórax y de huesos largos, no reportan alteraciones que reflejen acumulo de metales pesados. Las imágenes diagnósticas especializadas como resonancias nucleares magnéticas a nivel del sistema nervioso central, no reportan alteraciones estructurales. De otra parte, los estudios de electrofisiología a nivel del sistema nervioso periférico y a nivel de la placa neuromuscular, no reportan alteraciones en los casos revisados.

4.4. Obtención de muestras biológicas para el análisis de niveles de metales en niñas con síntomas y sus familiares.

El Instituto Nacional de Salud con el apoyo del servicio de laboratorio clínico de la E.S.E. Hospital Nuestra Señora del Carmen, realizó inicialmente la obtención de 251 muestras biológicas a pacientes con sintomatología compatible con el evento en investigación. También se obtuvo muestras a familiares de las pacientes que accedían al procedimiento. Adicionalmente en la ciudad de Bogotá fueron tomadas 20 muestras a los casos remitidos de El Carmen de Bolívar para su atención especializada en el servicio de toxicología clínica del Hospital San José Infantil y a uno de sus acompañantes.

En las 271 muestras de casos procedentes del municipio de El Carmen de Bolívar procesadas en el laboratorio de salud ambiental de la Dirección de Redes en Salud Pública del INS, no se detectaron niveles cuantificables de plomo en 27 de las muestras procesadas. En las 244 restantes, no se encontraron valores superiores al nivel de riesgo de este metal en sangre (< 5 µg/dL en niños y <10 µg/dL en adultos). Es importante resaltar que dos de los casos con antecedentes de exposición ambiental a talleres de mecánica automotriz, no presentaron niveles superiores de riesgo para concentraciones de plomo en sangre.

De otra parte, se consolidaron los resultados de los análisis de niveles de aluminio en suero por absorción atómica reportados por un laboratorio externo para 16 muestras de niñas procedentes de El Carmen de Bolívar, las cuales están dentro del intervalo de los niveles en suero esperados para población pediátrica.

4.5. Búsqueda activa institucional (BAI)

Se identificaron 80 códigos en la clasificación internacional de enfermedades décima versión (CIE-10) compatibles con éstas manifestaciones clínicas y con diagnósticos como trastornos de ansiedad, patologías neurológicas, signos y síntomas no clasificados en otra parte, intoxicaciones, envenenamientos autoinflingidos y Esavi. Se realizó la búsqueda activa institucional retrospectiva en las UPGD del municipio de los pacientes que consultaron entre el primero de enero y el 31 de agosto de 2014.

4.5.1. Resultados de la búsqueda activa institucional (BAI)

El municipio de El Carmen de Bolívar cuenta con seis UPGD: E.S.E. Giovanni Cristini de I nivel, E.S.E. Hospital Nuestra Señora del Carmen de II nivel de atención, IPS Saludcoop Carmen de Bolívar, IPS SaludVig, IPS salud integral, y la IPS Celta. Las dos instituciones públicas ofrecen servicios de urgencias y consulta externa, por su parte las privadas solamente ofrecen consulta externa. En total se revisaron 938 historias clínicas de cuatro de las seis instituciones.

De acuerdo con los criterios establecidos, se encontró que 748 (79,7%) de las historias no cumplieron con la definición de caso, 158 (16,8%) corresponden a pacientes que ya estaban identificados como casos iniciales y 32 (3,4%) corresponden a sujetos que cumplen con la definición de caso (ver tabla 16).

Tabla 16. Distribución de la clasificación de los casos luego de la revisión de historias clínicas con diagnósticos compatibles por UPGD, evento de etiología desconocida, El Carmen de Bolívar, Bolívar septiembre 2014.

UPGD	Clasificación			
	No cumple	Caso	Nuevo caso	Total
E.S.E Nuestra Señora del Carmen	641	134	26 (70,2%)	801
Celta IPS	70	0	3 (8,1%)	73
Corporación IPS Saludcoop	17	16	1 (2,7%)	34
Saludvig	20	8	2 (5,4%)	30
Total	748	158	32	938

Fuente: equipo de investigación de campo, Instituto Nacional de Salud

De las 748 historias clínicas revisadas, 17 personas presentaron al menos una de las 22 manifestaciones clínicas lo que corresponde al 2,3 %. El síntoma más frecuentemente reportado fue dificultad respiratoria (2,3 %), seguido por dolor torácico (2 %), nerviosismo (1,7 %), parestesias en miembros superiores (1,6 %), cefalea (1,3 %) y lipotimia (1,2 %). Teniendo en cuenta el periodo de evolución de las diferentes manifestaciones clínicas, el tiempo más corto fue de cinco minutos (promedio 19,2 minutos), una hora (promedio 4 horas), seguido por un día (promedio 5,3 días) y un mes (promedio 1,8 meses).

En promedio los pacientes consultaron 14 días después del inicio de síntomas, de acuerdo con los datos suministrados en la historia clínica. La primera consulta encontrada fue del primero de enero de 2014 y fueron más frecuentes las atenciones en el mes de marzo (23 %), seguido por mayo (19 %).

4.6. Búsqueda activa en colegios (BA)

Durante la semana del 8 al 15 de septiembre se realizó una búsqueda activa en colegios públicos y privados del área urbana y rural con base en el registro del Sistema Integrado de Matrícula (Simat) proporcionado

por la Secretaría Municipal de Educación. Esta búsqueda tuvo como objetivo fundamental la identificación de niñas que hubiesen presentado los síntomas que hacen parte de la definición de caso del evento inusitado y de etiología desconocida bajo estudio, con la característica fundamental que no hayan consultado a alguna de las IPS del municipio. Se visitaron 21 colegios, 14 ubicados en el área urbana y siete en el área rural; 16 instituciones públicas y cinco privadas. Se establecieron dos definiciones de caso para clasificar a las estudiantes captadas dentro de la búsqueda activa en colegios como caso compatible con el evento inusitado bajo estudio. Se aplicó un total de 583 encuestas de las cuales 453 cumplieron con la definición de caso y 130 no.

Fuente: búsqueda activa en colegios, El Carmen de Bolívar, 2014

4.6.1. Análisis descriptivo de la búsqueda activa en colegios

De total de niñas entrevistadas, 540 corresponden al área urbana y 43 niñas al área rural. En el área urbana las edades de las niñas captadas oscilaron entre los 10 y 19 años con un promedio de edad de 13 años, mientras que en el área rural las edades de las encuestadas oscilaron entre los 11 y 16 años con un promedio de 13 años.

La distribución de casos según la fecha de inicio de síntomas en relación con la presencia del evento inusitado bajo estudio, coincide con los picos de la curva epidémica de presentación de casos identificados por el sistema de salud, en los meses de agosto y septiembre de 2014; sin embargo llama la atención la presencia de dos picos de presentación de casos en los meses de marzo y julio de 2014 el cual coincide con las fechas de las campañas de vacunación contra el VPH realizadas en este mes en algunos de los colegios del municipio. En 66 registros no se logró obtener la fecha de inicio de síntomas (las niñas no la recordaban).

El colegio en el que se encontró el mayor número de niñas que presentaron síntomas pero que no

consultaron al servicio de salud fue la Institución Educativa Gabriela Mistral (22,2 %), seguido del Giovanni Cristinni (18,7 %) y el Espíritu Santo (13,9 %). Respecto al área rural la mayor proporción de casos se concentra en la Institución Educativa San Isidro (61,1 %), este es el colegio rural cuya sede se ubica más cerca al casco urbano del municipio. Los grados escolares en los cuales se presentaron sintomatología compatible con el evento inusitado, oscilaron entre el grado segundo de primaria y el grado once de media vocacional. En el área rural, se presentaron casos de las niñas entre cuarto grado de primaria y el grado once de media vocacional tanto en el área urbana como en el área rural la mayor proporción de niñas vacunadas se concentró en el grado noveno de bachillerato.

Se encontró una alta proporción de estudiantes captadas en la búsqueda en colegios que no presentaban antecedentes médicos o patológicos de importancia. No se encontró diferencia estadística entre los casos procedentes de las áreas rural y urbana con respecto de la presencia de antecedentes médicos de relevancia (Ji cuadrado $-X^2-$ de 3,245).

Dentro de la información referida por las estudiantes encuestadas se encontró dificultades para recordar las fechas exactas de inmunización y muy pocas portaban el carné de vacunación entre sus documentos. En el área urbana la mayor proporción de niñas vacunadas que presentaron síntomas recibieron dos dosis (80,6 %) del inmunobiológico contra VPH, seguidas de las que recibieron una dosis (11,1 %), tres dosis (8,1 %) y hubo un caso que no se aplicó la vacuna (0,2 %). De igual manera, en el área rural las niñas vacunadas que más presentaron síntomas recibieron dos dosis (61,1 %), seguidas de las que recibieron 3 dosis (22,2 %), cuatro dosis (8,3 %), una dosis (5,6 %) y se encontró un caso con cinco dosis aplicadas (2,8 %).

Por colegios del área urbana en todas las instituciones educativas se habían aplicado como mínimo dos dosis de vacuna (403 niñas con mínimo dos dosis de vacuna contra el VPH acumuladas). Dentro de las niñas captadas a través de la búsqueda activa en colegios urbanos, una manifestó no haber recibido ninguna dosis del esquema de vacunación. En el área rural se

observó un comportamiento similar, la gran mayoría de las niñas recibieron como mínimo dos dosis de vacuna contra el VPH (30 niñas con mínimo dos dosis de vacuna contra el VPH acumuladas).

En la búsqueda activa en colegios se encontró que el síntoma con mayor frecuencia relacionado con

el evento inusitado de etiología desconocida fue la cefalea tanto en instituciones urbanas como rurales, seguido por el mareo o vértigo en los colegios urbanos y las parestesias en miembros inferiores en los colegios rurales; no se encontró diferencia estadística entre los colegios urbanos y los rurales entre signos y síntomas (ver tabla 17).

Tabla 17. Síntomas y signos del evento de etiología desconocida encontrados en la búsqueda activa de colegios urbanos y rurales, El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014

Síntomas del evento desconocido	Clasificación		Rurales (n=36)		RR	IC 95%
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Cefalea	462	99,78	32	88,89	1,122	1 - 1,26
Mareo/Vértigo	263	56,80	20	55,56	1,022	0,75 - 1,38
Parestesia miembros inferiores	236	50,97	29	80,56	0,632	0,52 - 0,76
Parestesia miembros superiores	120	25,92	11	30,56	0,848	0,5 - 1,42
Dificultad respiratoria	92	19,87	12	33,33	0,596	0,36 - 0,97
Dolor torácico	83	17,93	15	41,67	0,43	0,27 - 0,66
Parálisis	12	2,59	2	5,56	0,466	0,1 - 2
Síncope	12	2,59	5	13,89	0,186	0,06 - 0,5

Fuente: búsqueda activa en colegio, El Carmen de Bolívar, 2014

4.7 Revisión y análisis del registro municipal de las jornadas de vacunación contra VPH realizadas

El municipio Carmen de Bolívar ha realizado la aplicación de las fases de acuerdo con la implementación definida por el Ministerio de Salud y Protección Social. Teniendo en cuenta el número de dosis aplicadas, al realizar la verificación de los registros de las mismas se identificó que del total de primeras dosis se tiene un registro del 98,4%, de segunda dosis el 94,7 % y de tercera dosis el 100 %, cabe destacar que el municipio inició el manejo de la vacuna VPH en programa permanente a partir del 2014.

El antecedente de vacunación contra el virus del papiloma humano en el grupo de niñas y adolescentes que presentaron el evento de etiología desconocida fue verificado con el carné de vacunación y con los registros del plan ampliado de inmunizaciones (PAI). De acuerdo con los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social, en el municipio de El Carmen de Bolívar desde el 2012 se dio inicio a la

vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) por fases; durante la implementación de las tres fases se realizó ajustes al esquema y población objetivo para vacunación.

En total durante las tres fases de la vacunación se aplicaron 9139 dosis de vacuna contra el (VPH), de las cuales 57,8 % se administró como primera dosis, el 35,9 % como segunda dosis y 6,4 % como tercera dosis. Del total de niñas y adolescentes (509) que cumplieron con la definición de caso para el evento de etiología desconocida se documentó el antecedente de vacunación con al menos una dosis aplicada en el 52,2 % de los casos, con dos dosis de vacuna el 44,84 % de los casos y con el esquema completo el 3,4 % de los casos. Según el total de dosis de vacuna contra el VPH que se aplicaron entre 2012 y 2014, el 4,4 % de la población objetivo presentó el evento de etiología desconocida (400/9139), siendo más frecuente en niñas y adolescentes con antecedente de recibir la segunda dosis de vacuna (10,3 %). El promedio de

edad de las niñas que recibieron como mínimo una dosis de vacuna es de 14,1 años y el promedio de edad en las que no tienen antecedente de vacunación registrado es de 14,7 años.

Según la localización de la institución educativa, no hay diferencias estadísticas entre estar en la zona urbana y rural (RTA: 1,2 con IC 95% 0,94-1,46); con tasas de ataque de 6,5% para la zona urbana y 5,6% en la parte rural en niñas y adolescentes con o sin antecedentes de vacunación.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en las pacientes que recibieron al menos una dosis de vacuna

fueron cefalea en el 82,8 %, parestesias en miembros inferiores en el 61%, parestesias en los miembros superiores en el 47,3 % y dolor torácico en el 43 %; no obstante, los pacientes sin registro de vacunación presentaron en el 73,4 % cefalea, parestesias de los miembros inferiores en el 61,5 %, parestesias en miembros superiores en un 45 % y dolor torácico en el 37,6 %; hay diferencia estadística con la presentación de las náuseas como manifestación clínica en niñas y adolescentes con al menos una dosis de vacuna respecto de las que no tienen registro (RTA: 8,4, IC 95 % 1,17-61,19) (ver tabla 18).

Tabla 18. Diferencias entre las manifestaciones clínicas de las niñas y adolescentes que presentaron el evento de etiología desconocida con y sin antecedente de vacunación, El Carmen de Bolívar, Bolívar 2012-2014

Manifestaciones clínicas	Al menos una dosis de vacuna		Sin carné de vacunación		Razón de tasas de ataque	IC 95%	
	Si	No	Si	No		LI	LS
Parestesias en miembros inferiores	244	156	67	42	0,9924	0,8389	1,174
Parestesias en miembros superiores	189	211	49	60	1,0511	0,8333	1,3257
Parestesias peribucales	35	365	14	95	0,6813	0,3805	1,2168
Cefalea	331	69	80	29	1,1275	0,9984	1,2732
Dificultad respiratoria	74	326	30	79	0,6722	0,4654	0,9708
Nauseas	31	369	1	108	8,4475	1,1663	61,1873
Vomito	19	381	2	107	2,5888	0,6118	10,9436
Dolor torácico	172	228	41	68	1,1432	0,8755	1,4927
Fiebre	10	390	2	107	1,3239	0,2946	5,9487
Mareo/vértigo	116	284	29	80	1,09	0,7701	1,5429
Fasciculaciones	9	391	2	107	1,2263	0,2689	5,5927
Hipertermia	1	399	1	108	0,2707	0,0172	4,3217
Sincope	101	299	24	85	1,1468	0,7753	1,6963
Disestesia	15	385	1	108	4,0875	0,5459	30,6032
Dolor articular	22	378	9	100	0,6661	0,3159	1,4046
Debilidad muscular	66	334	12	97	1,4988	0,8413	2,6701
Lipotimia	53	347	20	89	0,7221	0,4519	1,1539
Tos	2	398	1	108	0,545	0,0499	5,9546

Fuente: Instituto Nacional de Salud, equipo investigación de campo

Finalmente las pacientes que presentaron el evento de etiología desconocida en promedio iniciaron signos y síntomas 15,4 meses después de la tercera dosis, con un mínimo de 2,4 meses y un máximo de 27,6 meses; tras la revisión de signos y síntomas y por el tiempo transcurrido entre la aplicación de la segunda dosis hasta la presentación del evento (superior a dos meses), se descarta el Esavi como causa de la atención médica de las niñas.

4.8. Visita de reconocimiento ambiental del municipio y principales factores de riesgo hallados por barrio y en instituciones educativas

Se realiza el sábado 30 de agosto un recorrido con el acompañamiento de la Secretaria de salud municipal y un técnico de saneamiento ambiental de la Secretaría departamental de salud de Bolívar, para planificar el trabajo de campo y buscar posibles factores de riesgo ambiental para la comunidad. Se visitan en total nueve barrios seleccionados por la ubicación de colegios en su área, zonas de acceso al municipio y presencia de fuentes de agua. Como hallazgos relevantes se destacan la ausencia de almacenamiento de sustancia químicas en las instalaciones de los colegios visitados; inadecuada disposición de residuos sólidos en la mayoría de los colegios; deficiencias en el suministro de agua potable a los colegios lo cual obliga el uso de reservas de agua lluvia, entre otros medios; vías públicas sin pavimentar; cuerpos de agua al aire libre con maleza y que no están canalizados al sistema de alcantarillado del municipio; botaderos de basuras a cielo abierto y otros desechos sólidos (actualmente la zona se encuentra sellada por la autoridad ambiental de la zona, Corporación Autónoma Regional del Canal del Dique –Cardique-).

4.8.1. Condiciones sanitarias y ambientales en las instituciones educativas de El Carmen de Bolívar, 2014

En la visita realizada a las diferentes instituciones educativas del municipio de El Carmen de Bolívar, se aplicó una lista de chequeo a las condiciones sanitarias de los colegios. De las 19 instituciones educativas donde se aplicó la lista de chequeo, el 84,2 % tienen

por lo menos un programa de alimentación escolar para los estudiantes, donde en su mayor porcentaje (31 %) el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) y la Alcaldía Municipal contribuyen con desayunos y meriendas escolares para niños matriculados de primaria y en algunos grados de bachillerato. El 26 % de las instituciones educativas visitadas cuentan con una adecuada infraestructura en las aulas de clases.

Con respecto del suministro de agua, las instituciones privadas cuentan con servicio de acueducto, mientras que en las instituciones públicas como las del área rural predominan la utilización de tanques de almacenamiento de agua lluvia, la cual es utilizada tanto para el aseo como para consumo humano, sin aplicársele ningún tratamiento de potabilización. En el 63 % de las instituciones escolares, se realiza la recolección de basuras y eliminación de las mismas ya sea mediante quema a cielo abierto o por el servicio de aseo municipal. En la inspección a las áreas de preparación y conservación de alimentos en las instituciones educativas, el 21 % se encuentra en condiciones aceptables de infraestructura y cuentan con suficientes implementos utilizados para la preparación de alimentos (mesones, utensilios, ollas, platos y otras) los cuales están permanentemente en limpieza y desinfección.

5. DISCUSIÓN

El evento de interés en salud pública de etiología desconocida ocurrido en el municipio de El Carmen de Bolívar se caracterizó por un cuadro clínico de taquicardia, cefalea, dificultad respiratoria, hiperventilación, parestesias en miembros superiores e inferiores, síncope, desvanecimiento y mareo, presentándose de forma predominante en niñas y adolescentes de sexo femenino, en el grupo de edad entre 13 y 15 años. Sin embargo, es relevante mencionar que ocho individuos de sexo masculino cumplieron con los criterios de la definición de casos del evento y seis de los casos en población femenina tenían edades por fuera de los grupos de edad objeto del programa de vacunación contra el

virus del papiloma humano implementado en nuestro país. La mayoría de los cuadros clínicos del evento se resolvieron rápidamente sin dejar secuelas, aun cuando se presentaron algunos casos a repetición.

Los diversos análisis clínicos realizados a los pacientes afectados mostraron ausencia de alteraciones físicas en el examen o alteraciones significativas en las pruebas de laboratorio, estudios electrofisiológicos e imágenes diagnósticas. No se documenta enfermedad en personas expuestas a la misma condición, encontrando un estado general de tensión o stress físico, psicológico o social, donde el estímulo estresor atribuido o identificado por la comunidad ha sido la aplicación de la vacuna contra el VPH y en el que la atención de múltiples actores ha contribuido al reforzamiento y mantenimiento de esta problemática. Es posible que la rápida propagación de los casos se pueda atribuir a la transmisión de la enfermedad a través del aprendizaje por observación audiovisual.

Dentro de los antecedentes médicos relevantes en los individuos relacionados con el evento, se destacan casos con condiciones patológicas previas similares al cuadro clínico en estudio en meses anteriores (3 a 16 meses) a la administración de la vacuna contra el VPH. De otra parte se resalta la presencia de patologías psiquiátricas en algunos casos del evento en estudio como intentos de suicidio, probable abuso sexual y depresión.

Con respecto de su distribución geográfica los casos proceden principalmente del área urbana, y pertenecen al régimen de seguridad social subsidiado, hallazgos que son concordantes, la mayor distribución urbana de la población se encuentra asegurada al régimen subsidiado debido a la informalidad laboral que existe en el municipio (2). La distribución espacial de los casos por barrio de residencia, muestra que estos se concentran en la zona noroccidental del municipio pero al analizar la aparición de estos por fecha de inicio de síntomas, no se encuentra un patrón específico de dispersión geográfica de los mismos. De manera particular, los casos del área rural presentan inicio de síntomas con una baja frecuencia en el mes de julio y posterior aumento en el mes de agosto en el área urbana.

En el evento de etiología desconocida enfermaron aproximadamente tres individuos por cada cien matriculados en las instituciones educativas de El Carmen de Bolívar desde el inicio del año hasta la mediados del mes de octubre, según la fecha de inicio de síntomas con la aparición del caso índice durante la semana epidemiológica veintidós y un aumento progresivo de casos que disparan la alerta, sobresaliendo cuatro episodios principales que permiten registrar incremento de casos. En cada episodio suceden acontecimientos externos que de alguna manera pueden llegar a influir en el aumento progresivo de la ocurrencia de los casos e incremento del riesgo de que otras personas presenten el evento, tales como la visita de representantes de autoridades del orden nacional al municipio, la llegada del grupo especializado de toxicología clínica, cubrimiento de medios de comunicación, intercalado con periodos de disminución de la frecuencia de los mismos como fines de semana, fiestas patronales y recesos escolares.

Durante el inicio de la alerta (primer episodio) los casos en su mayoría proceden de una misma institución educativa e inicialmente se sospecha de una enfermedad transmitida por alimentos, no obstante la aparición de casos es continua aunque disminuyen en la siguiente semana a menos de la mitad del reporte inicial y en esta periodo de tiempo se contempla la posibilidad de revisar una posible intoxicación por plomo o un evento supuestamente atribuido a la vacunación. Posteriormente se presenta en promedio un caso por semana hasta el inicio de la semana epidemiológica treinta cuando comienza el segundo episodio con la ocurrencia de dieciséis nuevos casos; cabe resaltar que este periodo concuerda con las actividades de apoyo a la alerta por el nivel nacional y la valoración de los individuos por los especialistas; en la semana siguiente a este suceso se registra una disminución notable de los casos y se mantiene.

El tercer episodio cubre las semanas epidemiológicas treinta y tres a treinta y cinco, con la aparición de 261 casos nuevos, semanas en las cuales se realizaron diferentes actividades como remisión a un nivel superior de atención en salud y visita del nivel

nacional Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto Nacional de Salud principalmente de los tomadores de decisiones, caso que disminuyen en los últimos días de este periodo. El siguiente episodio se presenta entre las semanas epidemiológicas treinta y seis y cuarenta con la aparición de 143 casos nuevos; periodo que coincide con diferentes sucesos ocurridos como intervención del Instituto Nacional de Salud, visita de directivos del Ministerio de Salud y Protección Social y el gobernador del departamento de Bolívar, además de la valoración por especialistas a los pacientes. Se resalta durante este periodo a los días 12 y 13 de septiembre con la ocurrencia de 27 casos fechas que concuerdan con la visita al municipio realizada por un senador de la República. Finalmente los casos disminuyeron significativamente durante la semana cuarenta y uno correspondiente a la semana de receso de las instituciones educativas.

El comportamiento del evento de acuerdo con la fecha de inicio de síntomas permite caracterizar una curva epidémica de fuente propagada dado por periodos con aumento progresivo de aparición de casos intercalados con periodos de baja presentación de los mismos, lo cual contrasta con lo esperado para una exposición de la población de estudio a una fuente común puntual de exposición, como lo sería el consumo de agua, la ingesta de alimentos, la exposición a sustancias químicas o la aplicación de algún medicamento o vacuna, generando una epidemia explosiva poco tiempo después de estar en contacto con el agente etiológico del evento. Los brotes epidémicos de fuente propagada también se caracterizan por la transmisión del evento persona a persona, lo cual hace que puedan tener una propagación en el tiempo respecto a las de origen común, característica que se presenta en el brote ocurrido en el municipio de El Carmen de Bolívar (3).

En este tipo de eventos es importante reconocer que la amplia difusión que los medios de comunicaciones nacionales e internacionales le han dado a este evento de salud bajo estudio, eventualmente haya magnificado el efecto del mismo en la población, más cuando una de las hipótesis que maneja la comunidad

afectada es sobre el uso de la vacuna contra el VPH en niñas y adolescentes. Esta situación ya ha sido descrita en otras ocasiones como el “Efecto Weber”, el cual menciona que el aumento en el reporte de eventos adversos a un tratamiento médico, en este caso, el uso de una vacuna, corresponde a factores como su salida al mercado, el tipo de población al que está dirigido (en este caso el mecanismo de transmisión del VPH, de índole sexual y la población objeto de la campaña de vacunación) y la presencia de algún tipo de alerta sanitaria sobre el mismo que se haya expedido (4).

No se puede desconocer que tras la autorización de uso de la vacuna por parte de la FDA, el cubrimiento mediático que se le ha dado a sus posibles efectos adversos leves y graves en donde se ha autorizado su uso es bastante amplio, información que está a disposición de ser revisada por parte de la comunidad general a través de medios como la internet, la prensa televisada y escrita. Incluso hay estudios que han demostrado una correlación entre la publicación de noticias en relación con potenciales eventos adversos de la vacuna y la presentación de Esavi en la comunidad foco de esas noticias (4). Otra situación que merece especial atención es la disponibilidad, en especial en la internet, de información sin el respaldo por algún cuerpo académico o de investigación; algunas páginas de la red presentan información que no ha sido lo suficientemente revisada y validada y que eventualmente puede llevar a algunos lectores a malinterpretar esa información y asumir posibles efectos adversos (para nuestro caso, la administración de la vacuna contra el VPH) por el uso de alguna tecnología en salud. El mayor peligro de esta situación es el proceso de “voz a voz” que puede perpetuar el proceso de perturbación de la fuente de información, la confusión y así aumentar los temores y ansiedad del individuo o una comunidad (5).

Situaciones similares se han presentado en un brote de histeria epidémica entre estudiantes de secundaria en San Juancito, Francisco Morazán, Honduras donde se recibió amplia cobertura de los medios de comunicación que catalogaban el problema como intoxicación por plaguicidas. Sin embargo, en vista de

que no era evidente una causa identificable conforme la investigación avanzaba y el antecedente reciente del brote en el municipio vecino, los diferentes comunicados apuntaban a la imposibilidad de determinar el agente causal generando así mayor ansiedad entre los padres de familia y la comunidad. Este es un hecho que ha sido también reportado por otros autores (6, 7) por lo que se debe instruir a los comunicadores sociales sobre la naturaleza de estos eventos para que se logre orientar adecuadamente a la opinión pública (8).

Al inicio se plantearon diferentes hipótesis que fueron descartadas a medida que transcurría el estudio del brote. Al realizar un análisis de la hipótesis de intoxicación por plomo, planteada por la presentación de síntomas de predominio neurológico en los casos, es importante resaltar que no se documentaron en las historias clínicas ni en los paraclínicos, alteraciones en otros sistemas orgánicos vulnerables a la exposición a este metal como son el hematopoyético, el renal y el digestivo, ni se identificaron mediante la búsqueda de los registros de atención en las instituciones prestadoras de servicios de salud del municipio diagnósticos de intoxicación por metales en la población atendida.

De otra parte, con respecto de los niveles sanguíneos de plomo obtenidos en los casos y personas adultas de su núcleo familiar por el laboratorio del Instituto Nacional de Salud, no se detectaron concentraciones de este metal en sangre superiores a los niveles de referencia de posible riesgo para la salud (5 µg/dL o más en niños y 10 µg/dL o más en adultos, CDC, 2012), ni se detectaron niveles de plomo en los resultados analíticos realizados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) a los lotes de la vacuna contra el VPH usadas en las campañas de vacunación. De otra parte, no se documentó la presencia de una fuente común de exposición al plomo (actividades industriales a gran escala) en el área urbana o rural del municipio que pudiera generar un riesgo a toda la población.

Los hallazgos anteriormente descritos permiten descartar la posibilidad de una intoxicación por plomo generalizada en la población afectada. Sin embargo, existen casos particulares (dos hermanas) a quienes

previamente a los análisis realizados por el Instituto Nacional de Salud, se les reportaron niveles de plomo superiores a los de referencia en los análisis realizados por laboratorios particulares y a quienes en la visita de sus hogares se documentó la existencia de una chatarrería en sus viviendas y recibieron tratamiento de quelación por el grupo de toxicología clínica del Hospital San José Infantil de Bogotá. A estos casos particulares, es importante hacer un seguimiento clínico y de laboratorio periódico para evaluar cualquier impacto en la salud a mediano plazo por dicha exposición ambiental.

Estudios realizados en población infantil residente en zonas con alta exposición a fuentes de contaminación de plomo en Yumbo (Valle del Cauca) y Cartagena (Bolívar), reportan concentraciones promedio de plomo en sangre mayores a las del presente estudio (4,7 µg/dL y 5,5 µg/dL vs. 1,5 µg/dL, respectivamente) empleando espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito y hallando además alteraciones sanguíneas y esqueléticas en los niños evaluados, hallazgos que no fueron reportados en los casos del evento en estudio (9,10).

De otra parte, la exposición al adyuvante de la vacuna contra el VPH a base de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo en una concentración de 0,225 mg y los riesgos para la salud humana, han sido evaluados por investigadores como Mitkus y cols., los cuales después de una revisión de la farmacocinética del aluminio en niños lactantes expuestos a través de la dieta y las vacunas, concluyen que la exposición a aluminio por vacunas es menor que la exposición por dieta y algunos medicamentos. A su vez, existen otros inmunobiológicos del programa ampliado de vacunación de Colombia (PAI) y el mundo tales como hepatitis B, Neumococo y Haemophilus influenza, cuyo contenido de aluminio es mayor (2,22 mg) y no se han reportado eventos masivos similares al que se encuentra en estudio (11).

El Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas de la Organización Mundial de Salud en su informe de marzo de 2014 analizó la relación existente entre la vacuna contra el VPH y las enfermedades autoinmunes

con base en una revisión de la evidencia (12). Como resultado de esta revisión enfocada especialmente en la esclerosis múltiple, el aluminio como adyuvante, la vasculitis ocasionada por fragmentos de ADN de la vacuna y el síndrome de dolor regional complejo, reafirmó que el perfil de riesgo-beneficio de la vacuna se mantiene favorable. Sin embargo, algunas afirmaciones alarmantes y observaciones anecdóticas y reportes sin rigor científico, afectan los programas de vacunación a nivel mundial (13).

En cuanto a la hipótesis de sospecha de una ETA, la investigación del estudio de brote reveló que no existe asociación entre los alimentos consumidos y el estado de salud que presentaron las estudiantes del colegio Espíritu Santo debido a que no todas consumieron los mismos alimentos. Adicionalmente, los resultados de los análisis realizados por el laboratorio departamental de salud pública de Bolívar fueron negativos para microorganismos patógenos. Esto permite afirmar que no existe causa específica de algún alimento o agua contraminada con la sintomatología referida por las estudiantes, similar a lo sucedido en un estudio realizado en Honduras en estudiantes de secundaria donde la causa del brote de histeria colectiva inicialmente fue relacionado con sustancias tóxicas, alimentos, agua o un proceso infeccioso (14).

De igual manera, la hipótesis planteada sobre una posible intoxicación por plaguicidas debido a su presencia o uso reciente en la institución educativa donde se originó el brote así como en los alrededores de la misma fue descartada, dado que en la visita de inspección ambiental realizada por la secretaría de salud de Bolívar no se encontraron plaguicidas almacenados, empaques vacíos o registros de fumigaciones recientes en las instalaciones del colegio. Esto muestra que no existe asociación del evento con los efectos tóxicos de algún plaguicida, situación que se presentó en Atlanta donde en un estudio ambiental realizado en una escuela primaria no se encontró causa tóxica o infecciosa plausible del brote de histeria colectiva (15).

Dadas las características clínicas inespecíficas del cuadro presentado por los casos, se planteó

la hipótesis de una intoxicación por consumo de sustancias psicoactivas. Sin embargo, al realizar los análisis a cinco de las niñas del brote inicial, no se detectaron niveles cuantificables para cinco grupos de sustancias, por lo cual se descarta la asociación de este factor con la etiología del brote.

Por comentarios de la comunidad en las que algunas personas manifestaban que las niñas asociadas al brote “estaban poseídas” por uso de la tabla ouija se incluyó como hipótesis, pero fue descartada debido a que en las entrevistas realizadas a las estudiantes, padres de familia y docentes no se registró la realización de juegos prohibidos; descartando una asociación con el evento en estudio. Este tipo de factores se han asociado a brotes masivos en otros países como lo reportado en la India donde describieron un raro brote de evento psicógeno masivo familiar en el contexto de fuertes creencias religiosas y culturales que afectó a 10 miembros que presentaron trastornos somatomorfos, vómitos recurrentes, conversión y ataques posesivos (16).

Con respecto de la vacuna contra el VPH, se ha estudiado en miles de personas en muchos países de todo el mundo los cuales no demostraron preocupaciones de seguridad graves e indicaron que es segura. Las reacciones comunes ligeramente negativas que fueron reportadas durante estos estudios incluyen dolor en el lugar en el que se administró la inyección, fiebre, mareos y náuseas.

Un meta-análisis que incluyó 46 publicaciones (entre las que se encontraban 13 ensayos clínicos aleatorizados), evaluó los efectos a corto y largo plazo en la prevención de las lesiones asociadas con la infección por el VPH y entre otros aspectos evaluó la seguridad de la vacuna en las cohortes de pacientes abordadas (17). Catorce estudios abordaban el tema de seguridad de la vacuna, administración de la misma y la aparición de eventos adversos, se encontró que no hay diferencias estadísticas en la aparición de efectos secundarios graves, comparando el grupo al que se le administró la vacuna contra un grupo al que se le administró un placebo (RR agrupado de 0,99, con IC 95% de 0,91-1,08).

Sobre los debates acerca de la seguridad de la vacuna, la gran mayoría se han desarrollado alrededor de los componentes de la vacuna entre los que figuran el “sistema adyuvante 04” o SA04 (combinación entre el lípido 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl y una sal de aluminio) el cual tiene como utilidad aumentar la respuesta inmune ante la administración de la vacuna. Esta característica es la que ha sido ampliamente discutida dado que teóricamente este compuesto podría exacerbar algún tipo de respuesta inmune en el cuerpo del receptor y facilitar la presencia de algún cuadro clínico autoinmune. De hecho un estudio realizado en 68512 voluntarios (18) comparó dos poblaciones, a una de las cuales le administraron el sistema coadyuvante mientras que al grupo control prescindieron del uso de la sal de aluminio. Finalmente no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a la aparición de enfermedades autoinmunes, respecto al uso o no de sales de aluminio en los complejos coadyuvantes (RR 0,98 con IC 95 % de 0.80 – 1.21).

En los Estados Unidos (uno de los primeros países en avalar el uso de la vacuna en su población) diversos estudios han confirmado que la administración de la vacuna tetravalente contra el VPH es segura para la salud de los receptores, además de los beneficios en la prevención, entre otros, del cáncer de cuello uterino. Desde el 2006 y marzo de 2014 se han administrado cerca de 67 millones de dosis de este inmunobiológico, tras lo cual se han reportado al sistema de reporte de eventos adversos a la vacunas (VAERS) un total de 25176 casos, el 92,4 % de los cuales se han clasificado como eventos leves y esperados tras la inoculación, entre los que se destacan el dolor local en el sitio de la punción, mareo y cefalea. Ninguno de estos eventos suele ser repetitivo y no ha dejado secuelas. Cabe resaltar que el VAERS es un sistema de vigilancia pasiva y está orientado al uso de la población general, en el cual tanto clínicos, como pacientes y familiares pueden hacer los reportes de posibles efectos secundarios a las vacunas, razón por la cual no se puede concluir para cada caso que realmente la situación en salud presentada se deba a la administración de la vacuna en consideración (19). De acuerdo con la información encontrada en

nuestro estudio, en el municipio se aplicaron 9139 dosis de vacuna y el 4,4% de las niñas y adolescentes presentaron dos o más manifestaciones clínicas; sin embargo, se encontraron dificultades en el registro de la vacunación situación que puede disminuir la magnitud del denominador.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas como efectos de la vacunación con VPH fueron eritema en el sitio de la aplicación, náusea, mareos y desmayos (20). Para el caso de las niñas y adolescentes de El Carmen de Bolívar las náuseas mostraron una mayor frecuencia en las niñas con antecedente de haber recibido al menos una dosis de vacuna, en comparación con la población sin este antecedente, el resto de las manifestaciones clínicas se distribuyeron de la misma forma en los dos grupos.

En España se realizó un seguimiento telefónico a 2124 mujeres vacunadas contra el VPH, de las cuales el 22% manifestaba algún síntoma luego de la vacunación, siendo más frecuente la fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento locales y de éstas más del 46% ocurrieron con la primera dosis. En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron parestesias en extremidades y cefalea las cuales estuvieron mayormente relacionadas con la segunda dosis de vacuna, contrario a los reportes encontrados en otros estudios (21).

En 1998 en Jordania, se reportó la ocurrencia de síntomas como dolor de cabeza, náuseas, mareo, hiperventilación y desmayos; los docentes reportaron el evento logrando el traslado de los alumnos en ambulancias y la investigación del posible origen del evento. Como antecedente 160 estudiantes de décimo grado recibieron la vacuna contra el tétano y la difteria Td. La noticia se conoció rápidamente en el vecindario y en el segundo día del inicio del brote se encontraron 806 menores con síntomas (22). Esta situación es similar a lo que sucedió al inicio del evento en el departamento de Bolívar, donde la mayoría de las niñas afectadas provenían de la misma institución educativa, presentaban una promedio de 14 años, mayor afectación de los cursos de media vocacional y no todas con antecedente de vacunación contra VPH.

Más recientemente en 2002 en China, 900 estudiantes entre 7 y 16 años fueron hospitalizados por presentar síntomas como fiebre, náusea y vómitos. Los estudiantes no presentaron anomalías en el examen físico ni alteraciones en las pruebas de laboratorio; el antecedente que cobró más relevancia fue la vacunación contra la encefalitis japonesa a 8.300 menores (23). De los 517 casos de El Carmen de Bolívar, no se encontraron hallazgos importantes en los exámenes clínicos ni de laboratorio, la recuperación de los síntomas fue rápida e incluso sin la administración de medicamentos y las recaídas fueron más frecuentes en fechas de mayor presencia en el municipio de medios de comunicación y entidades departamentales y nacionales.

Por otro lado cabe resaltar la importancia del ejercicio de búsqueda activa de casos que no consultaron o que no fueron identificados por los servicios de salud del municipio, donde se logró caracterizar 453 niñas que manifestaron haber presentado como mínimo un episodio clínico que se ajustaba a la definición de caso del presente estudio. Llamó la atención la ausencia de antecedentes médicos de importancia entre las niñas identificadas, la mayor concentración de casos e impacto de los eventos en los colegios del área urbana y de naturaleza pública en el municipio y la presentación de casos del evento inusitado bajo estudio en fechas similares a las que fueron descritas en la curva epidémica de casos captados a través de los servicios de salud.

Dados estos hallazgos y la diversidad de factores sociales, ambientales y culturales que hacen parte del entorno el cual se desenvuelve la población de niños y adolescentes en el municipio, no se tiene evidencia para afirmar que dicha fuente común de exposición que explique la presencia del cuadro clínico se deba, en particular, a la administración de la vacuna contra el VPH. Lo anterior se puede explicar con base en los múltiples estudios clínicos que han avalado no solo la inocuidad de la vacuna en la población objeto de la vacunación, sino la presencia en una mínima proporción de efectos secundarios los cuales, por lo general, son de intensidad leve, autolimitados y que no

dejan secuelas. Los estudios de seguridad de la vacuna han promovido que el esquema de vacunación haya sido incluido en 28 planes nacionales de vacunación en el mundo (24).

Por otro lado algunos meta-análisis han demostrado que la administración segura de este inmunobiológico, provee la protección ante la aparición de lesiones neoplásicas secundarias a la infección por los serotipos del VPH para la que ha sido sintetizada la vacuna. De la misma forma la presentación de eventos adversos leves suele ser muy baja y de presentarse se relaciona con las manifestaciones clínicas esperadas ante la administración de cualquier inmunobiológico; en ese sentido, si las condiciones de administración del esquema de vacunación está reglamentado bajo una directriz nacional, no se esperaría la presencia inusitada y focalizada de casos en un periodo de tiempo y en un espacio geográfico similar (25).

En Colombia, cualquier zona geográfica cuya población esté afecta por situaciones de salud con casos de frecuencia inusitada requieren del estudio epidemiológico de la situación a partir de protocolos establecidos en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública y la aplicación de metodologías cuantitativas o cualitativas; es por ello que se desarrolló un estudio de brote de gran magnitud que permitiera un abordaje completo inicial de todos los posibles factores etiológicos del evento, en particular por la afectación de un grupo poblacional susceptible como son los niños y adolescentes de una comunidad.

Un aspecto relevante del perfil demográfico y social del municipio es que los jóvenes representan el 25% de la población general y el 31% de la población productiva activa que se concentra en la cabecera municipal, perteneciendo en su mayoría al nivel socioeconómico I del sistema de identificación de potenciales beneficiarios de programas sociales tales como familias y jóvenes en acción; programas estatales que priorizan la atención en salud y la educación a víctimas de la violencia. Sin embargo, no existen en el municipio estrategias que permitan vincular a la vida laboral o la educación superior a estos individuos al finalizar los estudios secundarios, situación reflejada

en el bajo porcentaje (4,1%) de estudiantes egresados que ingresan inmediatamente a la educación superior en otras ciudades (2).

Dado que no fue posible probar ninguna de las hipótesis planteadas, es necesario replantear el estudio, identificar nuevas variables replanteando las hipótesis del estudio. De acuerdo con los hallazgos encontrados en el estudio de brote, se considera necesario realizar un estudio de casos y controles con el fin de determinar otros factores o posibles exposiciones que estén generando este problema de salud pública.

6. CONCLUSIONES

1. Se realizó un estudio de brote en el municipio de El Carmen de Bolívar notificado al Instituto Nacional de salud durante la semana epidemiológica 22 (30 de mayo), mediante la aplicación de diferentes actividades para lograr la caracterización del mismo y determinar los posibles factores de riesgo asociado al evento inusitado de etiología desconocida.

2. Se documenta la presencia en el municipio de El Carmen de Bolívar de situaciones de orden social y económico que pueden afectar la dinámica poblacional entre las cuales se destacan: víctimas de violencia, desplazamiento, gran porcentaje de familias SISBEN, bajos ingresos familiares, informalidad laboral y trabajo infantil.

3. Existen factores de riesgo ambientales que pueden generar un efecto negativo en la salud de la población del municipio de El Carmen de Bolívar tales como: falta de cobertura de agua potable en algunos sectores, carencia de un adecuado sistema de drenaje de aguas negras, presencia de cuerpos de agua estancada que favorecen la presencia de criaderos de vectores, deficiencias en la recolección de basuras y residuos sólidos, establecimiento de botaderos ilegales de basura, carencia de plaza de mercado y planta de beneficio animal que cumpla con adecuadas condiciones de saneamiento y presencia de zonas de riesgo de inundación.

4. La población estudiantil matriculada en el municipio de El Carmen de Bolívar, está constituida en un 48,03% por mujeres, que en su mayor porcentaje (37,8%) se encuentra concentrada en los grupos de edad de 10 a 14 años y pertenece al estrato socioeconómico uno.

5. Se identificaron 517 pacientes que cumplían los criterios de caso, presentándose de manera predominante en niñas y adolescentes de sexo femenino y en el grupo de edad entre 13 y 15 años en el periodo de estudio. Sin embargo, es relevante mencionar que se presentaron casos en individuos de sexo masculino y en mujeres con edades por fuera de los grupos de edad objeto del programa de vacunación contra el virus del papiloma humano implementado en nuestro país.

6. La distribución espacial de los casos por barrio de residencia, muestra que estos se concentran en la zona noroccidental del municipio, donde también se encuentran ubicados las instituciones educativas con mayor número de casos (Espíritu santo, Gabriel García Taboada, Giovanni Cristini). Sin embargo, al analizar la aparición de estos por fecha de inicio de síntomas, no se demuestra un patrón específico de dispersión geográfica de los mismos.

7. La curva epidémica elaborada mediante el análisis de la fecha de inicio de síntomas resalta diferentes periodos de una mayor frecuencia de casos, tipificándose como una curva de fuente propagada dado el aumento progresivo de aparición de los casos en oleadas. En la revisión de casos previos al grupo inicial de casos, se encuentra una baja frecuencia de presentación desde los meses de enero y febrero de 2014.

8. Se documentaron antecedentes médicos de cuadros clínicos similares previos, enfermedades neurológicas y de salud mental, que se presentaron en algunos casos antes de la administración de la vacuna contra el VPH.

9. El evento de interés en salud pública de etiología desconocida ocurrido en el municipio de El Carmen de Bolívar se caracterizó por un cuadro clínico de

presentación aguda de cefalea, dificultad respiratoria, hiperventilación, parestesias en miembros superiores e inferiores, síncope, desvanecimiento y mareo, con una evolución sin dejar secuelas y sin encontrar en la mayoría de los casos alteraciones en el examen físico o en las pruebas paraclínicas realizadas, pero con un porcentaje importante de reconsultas por el mismo cuadro.

10. Ninguna de las muestras biológicas tomada para la cuantificación de niveles de plomo en sangre en niñas y acompañantes adultos procedentes del municipio de El Carmen de Bolívar, se encontraron niveles que excedieran los valores recomendados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos para causar un riesgo en la salud humana (5 µg/dL o más en niños y 10 µg/dL o más en adultos), por lo tanto la hipótesis de una posible intoxicación por metales pesados, específicamente plomo es descartada.

5. Realizar seguimiento de los casos que presenten factores de riesgo de intoxicación ambiental por plomo con niveles de plumbemia mayores a 5 µg/dL (hábito de pica, presencia de fuentes o actividades industriales dentro o cercanos a las zonas residenciales, trabajo infantil, déficits nutricionales y otros), recomendando la reevaluación en un año.

7. RECOMENDACIONES

1. Fortalecer la identificación temprana de casos reportados por la comunidad mediante la ampliación de la búsqueda activa institucional en instituciones de servicios de salud diferentes a la ESE Hospital Nuestra Señora del Carmen.

2. Apoyo en la generación de una estrategia interinstitucional para el abordaje de una intervención comunitaria integral, dadas las situaciones del orden social y económico que pueden afectar la dinámica de la población.

3. Realización de un estudio analítico de casos y controles que permita abordar exposiciones previas a la presentación del evento.

4. Apoyo en la generación de una estrategia de comunicación del riesgo para la comunidad así como para medios de comunicación, con el objetivo de disminuir el impacto de la desinformación en la situación de salud de la comunidad.

Bibliografía

1. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Proyecciones edades simples 1985-2020, Colombia.
2. Concejo Municipal de El Carmen de Bolívar. (2012). Plan de desarrollo municipal de El Carmen de Bolívar 2012-2015. El Carmen de Bolívar, Bolívar.
3. Organización Panamericana de la Salud, OPS. (2011). Investigación epidemiológica de campo: aplicación al estudio de brotes. Módulo de principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades., 1-96.
4. Eberth J, Kline K, Moskowitz D, et al. The Role of Media and the Internet on Vaccine Adverse Event Reporting: A Case Study of Human Papillomavirus Vaccination. *Journal of Adolescent Health*. Vol 54, pp: 289 – 295. 2014.
5. Pías L, Cortes J, Martinon F. Dr Google, What about the human papillomavirus vaccine? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. Vol 9:8, pp: 1712 – 1719. 2013.
6. Philen RM, Kilbourne EM, McKinley TW, Parrish RG. Mass sociogenic illness by proxy: parentally reported epidemic in an elementary school. *Lancet* 1989; 2:1372-1376.
7. Araki S, Honma T. Mass psychogenic systemic illness in school children in relation to the Tokyo photochemical school. *Arch Environ Health* 1986; 41:159-162.
8. Gustavo AM, Hipólito PA, Silvia LE, Elaines RD, Nerza PR, Eduardo T. Brote de histeria epidémica entre estudiantes de secundaria en San Juancito, Francisco Morazán, Honduras. *Med Hondur*. 2007; 75:1-7.
9. Filigrana, P. A., & Méndez, F. (2012). Blood lead levels in Schoolchildren living near an industrial zone in Cali, Colombia: the role of socioeconomic condition. *Bio Trace Elem Res*, 299-306.
10. Olivero-Verbel, J., Duarte, D., Echenique, M., Guette, J., Johnson-Restrepo, B., & Parsons, P. (2007). Blood lead levels in children aged 5-9 years living in Cartagena, Colombia. *Science of the Total Environment*, 707-716.
11. Mitkus , R. J., King, D. B., Hess, M. A., Forshee, R. A., & Walderhaug, M. O. (2011). Updated Aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccines. *Vaccine*, 9538-43.
12. WHO. (12 de March de 2014). Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Obtenido de Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv.
13. Reina, J. C., & Munoz, N. (2014). Vacuna contra el virus del papiloma humano. *Colombia Médica*, 94-95.
14. Gustavo AM, Hipólito PA, Silvia LE, Elaines RD, Nerza PR, Eduardo T. Brote de histeria epidémica entre estudiantes de secundaria en San Juancito, Francisco Morazán, Honduras. *Med Hondur*. 2007; 75:1-7.
15. Spengler R, Gunn R, Conrad L. Outbreak of pruritic skin rash with epidemic hysteria in elementary school children, Woodbridge, Illinois. *Public Health Service, CDC, Atlanta*. 1988 *Field Epidemiology Report* 88-02.

16. Mattoo SK, Gupta N, Lobana A, Bedi B. Mass family hysteria:a report from India. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56(6):643-6.
17. Couto E, Saeterdal I, Kristine L, et al. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *Bio Med Central Public Health*. Vol 14, pp: 847. 2014.
18. Hawkes D, Lea C, Berryman M. Answering human papillomavirus vaccine concerns; a matter of science and time. *Infectious Agents and Cancer*. Vol 8, pp: 22. 2013.
19. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Human Papillomavirus Vaccination Coverage among Adolescents, 2007-2013, and postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006-2014 United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. July 25, 2014. Vol63. No 29.
20. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-2):1-24.
21. Torrecilla M, Pedregal M, García F, Ruiz J. (2010). Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Aten Primaria*.2011;43(1):5-10.
22. Kharabsheh S, Al Otoum H, Clements CJ, et al. Mass psychopopulation. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (6): 1120-9 psycogenic illness following Td vaccine in Jordan. *Bull WHO* 2001; 79 (8): 764-70.
23. Reported through Reuters via ABC News [online] Available multiple unexplained symptoms. *Mil Med* 2001; 166 (12 Supfrom URL: <http://hvlb.integris-health.com/HealthNews/> pl.): 44-6 reuters/NewsStory0712200233.htm
24. Concalves A, Cobucci R, Rodriguez H, et al. Safety, tolerability and side effects of humanpapillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2014, articulo en proceso de impresion.
25. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Bio Med Central Infectious Disease*. Vol 11, pp: 13. 2011.