

Sistema General de Regalías Regalías para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación

Programa AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad

Investigador principal: Luis Angel Villar Centeno ¹

Coinvestigadores:

Clara Beatriz Ocampo², Juan Santiago Zuluaga², Marta Guardiola², Francisco Javier Diaz³, Raquel Elvira Ocazonez⁴, Lyda Elena Osorio Amaya⁵, Beatriz Parra Patiño⁶, Anilza Bonelo Perdomo⁶, Doris Salgado Garcia⁷, Jairo Antonio Rodríguez Z⁷, Oscar Fernando Herrán Falla⁸, Gloria Prada⁸, Alberto Angel Martin⁸, Diana Patricia Rojas⁹, Jairo Mendez Rico¹⁰, Betsy Bello Novoa¹⁰, Edgar Parra¹⁰, Omar Geovanny Perez¹¹, Jose William Martinez¹², Eduardo Villamor¹³, Irene Bosch¹⁴, Isabel Rodriguez Barraquer¹⁵, Claudia Figueroa¹⁶, Julio Cesar Mantilla¹⁷, Elsa Marina Rojas¹, Jurg Niederbacher Velasquez¹,

Investigadores Asociados:

Mauricio Corredor Rodriguez³, Martha Rocío Vega Vega⁷, Liliana Del Pilar Lozan⁷, Kathryn Thornton¹³, Alba Nury Ramírez¹⁸, Alexander Tórres¹⁸, Marta Cecilia Ospina¹⁹, Humberto Reynales Londoño²⁴, Libia Hernandez⁹, Luz Aida Rey Caro¹, Anyela Lozano Parra¹,

Consultores Nacionales:

Gloria Rey Benito¹⁰, Victor Molano⁷, Jorge Boshell Samper²⁰, Jose Pablo Escobar²²,

Consultores Internacionales:

Eduardo Villamor¹³, Lee Gehrke¹⁴, Irene Bosch¹⁴, Derek Cummings¹⁵, Carlos Alberto Pardo Villamizar¹⁵, Veerle Varlenberghe²¹, José Luis San Martín²², Romeo Humberto Montoya²², Alberto Baly²³, María Eugenia Toledo²³

1 Grupo de Epidemiología Clínica – Universidad Industrial de Santander. 2 CIDEIM Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones, Corporación para Investigaciones Biológicas CIB, Asociación de Centros de Investigación y Desarrollo Tecnológico. 3 Grupo de Inmunovirología – Universidad de Antioquia 4 Grupo CINTROP Centro de investigación en enfermedades parasitarias, tropicales e infecciosas – Universidad Industrial de Santander. 5 Grupo Epidemiología y salud poblacional – Universidad del Valle. 6 Grupo VIREM Virus Emergentes y Enfermedad – Universidad del Valle. 7 Grupo Parasitología y Medicina Tropical – Universidad Surcolombiana. 8 Grupo Observatorio Epidemiológico de Enfermedades Cardiovasculares - Universidad Industrial de Santander. 9 Grupo Centro de investigación y diagnóstico de enfermedades infecciosas – CDI. 10 Instituto Nacional de Salud. 11 Grupo GIEPATI Investigación en Enfermedades Parasitarias, Tropicales e Infecciosas – Universidad de Pamplona. 12 Grupo de Investigación en Inmunología y Enfermedades Infecciosas, Universidad Tecnológica de Pereira. 13 School of Public Health, Department of Epidemiology. University of Michigan. 14 Harvard University/Massachusetts Institute of Technology Division of Health Science and Technology. 15 Bloomberg School of Public Health, Department of Epidemiology, Johns Hopkins University. 16 Grupo GERMINA – Universidad Industrial de Santander. 17 Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica – Universidad Industrial de Santander. 18 Secretaría de Salud de Santander. 19 Secretaria de Salud y Protección Social de Antioquia. 20 Fundación COSME. 21 Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica. 22 Organización Panamericana de la Salud. 23 Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Cuba. 24 Centro de Atención e Investigación Médica (CAIMED)

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. TITULO..... | 3 |
| 2. RESUMEN EJECUTIVO..... | 3 |
| 3. PALABRAS CLAVE..... | 5 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD..... | 5 |
| 5. JUSTIFICACION | 6 |
| 6. MARCOS DE REFERENCIA..... | 8 |
| 7. ANALISIS SITUACIONAL DE LA TEMATICA DEL PROGRAMA | 12 |
| 8. FORMULACIÓN BAJO LA METODOLOGIA DE LOS ARBOLES | 15 |
| 9. ACTIVIDADES DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN DEL PROGRAMA..... | 21 |
| 10. PRODUCTOS..... | 36 |
| 11. RESULTADOS | 39 |
| 12. IMPACTOS..... | 44 |
| 13. POBLACIÓN AFECTADA Y OBJETIVO POR EL PROBLEMA | 45 |
| 15. CRONOGRAMA POR FASES | 53 |
| 16. ANÁLISIS DE RIESGOS..... | 54 |
| 17. BIBLIOGRAFÍA..... | 55 |

1. TITULO

Programa AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad.

2. RESUMEN EJECUTIVO

Al igual que en diversos países del trópico, durante la última década el dengue ha tenido un incremento significativo en Colombia hasta convertirse en uno de sus mayores problemas de salud pública afectando el desarrollo de numerosas regiones del país y el bienestar de su población.

En la última década la incidencia del dengue en Colombia viene en ascenso, con cada vez mayores y más frecuentes picos epidémicos que guarden relación con diversos factores ambientales, comunitarios y biológicos. Entre 1978 y 2008 el consolidado nacional de casos registrados fue de 803.157, con un promedio de anual 25.177. En solo el año 2010 el sistema nacional de vigilancia epidemiológica reportó 157.152 casos, 9.482 de los cuales fueron graves y 217 fatales. La mortalidad por dengue fue 4,7 veces superior a la registrada el año anterior, un preocupante indicador que pone al país a riesgo de incumplir Objetivos del Milenio. Aún más, en los años 2011 y 2012 la mortalidad por la enfermedad ha venido en aumento a pesar de una reducción en el número total de casos. Los departamentos de mayor transmisión del dengue en Colombia son Santander, Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Risaralda, Huila, Casanare, Arauca y Meta que sumados acumulan el 75% de los casos registrados a partir del año 2000.

El costo social y que sobre la producción que genera el dengue es igualmente preocupante. Se estima que durante la epidemia del 2010 el gasto por atención de la enfermedad se acercó a los US\$ 81 millones, estimación que no considera el valor de la compra de insumos para el control del vector y la contratación del recurso humano asumida por los respectivos entes territoriales afectados. Asumiendo una incapacidad promedio de 5 días por caso, la epidemia pudo llegar a provocar 2180 años de vida perdidos impactando seriamente la producción en distintas regiones del país.

Por lo anterior la reducción de la carga que provoca el dengue en Colombia requiere disminuir el número total de casos, la severidad y letalidad asociada a los mismos así como los costos directos de atención e indirectos por discapacidad, para lo cual se requiere contar con intervenciones efectivas para el control y la prevención de la transmisión del virus, facilitar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad cuando esta se presenta y reducir el riesgo de morbilidad y letalidad.

Bajo este propósito autoridades sanitarias como la OPS y OMS han diseñado una Estrategia de Gestión Integrada para el control y prevención del dengue (EGI). Esta viene siendo implementada en Colombia desde el 2006 y para el logro de sus objetivos requiere de generación de conocimiento y nueva información que una vez incorporada, fortalezca los distintos componentes del modelo.

El objetivo de esta propuesta es generar, evaluar y transferir conocimiento que contribuya a un modelo sostenible de intervención del dengue basado en la evidencia, que facilite la toma de decisiones públicas, comunitarias y de los servicios de salud con el fin de

disminuir la carga del dengue en el marco de los lineamientos nacionales e internacionales ya diseñados.

Para alcanzar este objetivo el Programa AEDES propone la consolidación de una red de conocimiento y cooperación que articule las distintas capacidades de grupos de investigación, centros de desarrollo tecnológico, entes territoriales afectados por el dengue en Colombia, instituciones del estado y empresas del sector salud. El Programa contempla el diseño, conducción, evaluación y transferencia de resultados de un conjunto de proyectos organizados bajo áreas temáticas orientadas a producir nueva información y conocimiento para el control de la transmisión, la prevención de la infección, el diagnóstico oportuno de la enfermedad, la predicción de su severidad y la evaluación de nuevas alternativas de tratamiento. También se incluye la evaluación del desempeño de los indicadores utilizados para la medición de la carga del dengue y el impacto de las distintas intervenciones.

Al tiempo que se persigue alcanzar sus objetivos específicos, en el curso de la ejecución de cada uno de los proyectos, el Programa contempla adelantar diversos procesos de adiestramiento en investigación incluyendo la formación de semilleros, jóvenes investigadores y formación de magister y doctores.

También, considerando que la apropiación e incorporación del conocimiento disponible contribuye a reducir la carga de una enfermedad, el Programa realizará actividades de apreciación crítica, síntesis de literatura y desarrollo de guías que sistemáticamente transferirá a los responsables de la toma de decisiones en dengue (autoridades nacionales y departamentales, coordinaciones de programas, laboratorios de salud pública y equipos de atención de las instituciones prestadoras de servicios de salud). El nivel de apropiación de este conocimiento será evaluada periódicamente a fin de mejorar las estrategias de transferencia.

Así mismo el Programa ejecutará actividades de servicio tecnológico y científico ofreciendo apoyo a la ejecución de sus propios proyectos y ofertándolos a otros grupos o redes de investigación; estos incluyen el desarrollo de sistemas de captura, almacenamiento y análisis de información, mejoramiento de la capacidad instalada para el diagnóstico de laboratorio y almacenamiento y preservación de colecciones de sueros, tejidos y otro material biológico.

Las intervenciones cuyo impacto, seguridad, eficacia o efectividad hayan sido demostradas durante la ejecución de los proyectos del Programa serán objeto de evaluación económica a fin de establecer relación de impacto y costos y generar recomendaciones acerca de la pertinencia de su implementación en el sistema de salud y las políticas públicas del país.

Recientemente el Ministerio de Salud y Protección Social y la OPS han divulgado la Estrategia de Gestión Integrada para la promoción de la salud, prevención y control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores en Colombia para el periodo 2012 – 2021. Esta contempla la unidad de Gestión del Conocimiento con actividades similares a las previstas en nuestro Programa: creación de redes nacionales de investigación, definición y desarrollo de líneas de investigación concertadas con los departamentos que respondan a las necesidades priorizadas en Colombia, articuladas con el Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud y educación continua del talento humano. Lo anterior confirma un alineamiento de los objetivos del Programa AEDES con las directrices nacionales e internacionales en el tema. Se espera que con la generación e incorporación de sus resultados al modelo EGI, este programa contribuya efectivamente a impactar los efectos del dengue sobre el desarrollo, la producción y el bienestar de las regiones endémicas de Colombia.

3. PALABRAS CLAVE

Dengue, prevención, dinámica de transmisión, serotipos, vigilancia epidemiológica, control vectorial, diagnóstico, tratamiento, indicadores, letalidad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD

El dengue en los últimos años ha tenido un incremento significativo en el mundo, a partir del 2009, más de 106 países son considerados endémicos de dengue, debido entre otras causas al crecimiento urbano no planificado, el calentamiento global (que trae consigo la adaptación del vector a mayores alturas) y el debilitamiento de los programas de control del dengue en los niveles nacional y local de países endémicos. Se estima que 3 mil millones de personas que habitan en áreas tropicales del mundo se hallan en riesgo de adquirir la enfermedad. Cerca del 53% de la población mundial vive en ciudades con menos de 500.000 habitantes, en la mayoría de las cuales las deficiencias de los servicios públicos obligan a la recolección de agua para el consumo humano.

La proyección anual de infecciones por dengue está entre 50 a 100 millones, generando el equivalente a 750.000 años ajustados por discapacidad (AVPP). Aproximadamente 24.000 personas mueren anualmente por dengue, la mayoría casos infantiles.

En la región de las Américas, durante el año 2010 se reportaron 1'663.266 casos totales de dengue, de los cuales 48.954 (3%) fueron casos de dengue grave y se registraron un total de 1.194 muertes por esta patología con una letalidad de 2.44%, la cual está por encima de las metas establecidas para la región (<2%).

Cerca del 80% de los casos totales de dengue de la región se presentaron en 3 países, Brasil (60%), Colombia (10%), Venezuela (8%). El sistema nacional de vigilancia epidemiológica colombiano (Sivigila) registró un total de 157.152 casos de dengue, 9.482 de ellos graves y 217 muertes confirmadas, una cifra que superó 4,7 veces los casos fatales registrados durante en el año anterior.

Hoy en nuestro país el dengue es una de las patologías infecciosas con mayor impacto y representa un problema prioritario en salud pública; existe una intensa y creciente transmisión, circulación simultánea de los cuatro serotipos, aumento en la frecuencia de brotes, ciclos epidémicos cada vez más cercanos y emergencia de otras formas graves de la enfermedad. La infestación por *Aedes aegypti* alcanza más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 m.s.n.m., por lo que aproximadamente 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas se encuentran a riesgo

El fenómeno no es reciente sin embargo el comportamiento epidemiológico de la enfermedad ha sido ascendente con aumento exponencial y picos epidémicos cada tres o cuatro años. En el lapso comprendido entre 1978 a 2008, se han registrado oficialmente en el país un total de 803.157 casos de dengue, por lo que se estima que anualmente ocurren en promedio al menos 25.177 casos. Desde el primer caso de dengue hemorrágico en diciembre de 1989, en Puerto Berrío (Antioquia), se ha observado en el país una tendencia al rápido incremento en el número de casos, al pasar de 5.2 casos por 100.000 habitantes en la década de los 90 a 18.1 casos por 100.000 habitantes en los últimos 5 años.

La mortalidad por dengue es evitable en el 98% de los casos y está estrechamente relacionada con la calidad en la atención de paciente y la identificación precoz de los casos. Los índices de letalidad de los 2 últimos años sobrepasan el 2% aceptado lo que puede conducir al no cumplimiento de metas establecidas en el sexto Objetivo del Milenio. Los departamentos que históricamente han tenido mayor transmisión de dengue en el país son: Atlántico, Santander, Norte de Santander, Valle del Cauca, Antioquia, Tolima, Huila y Casanare, entre los cuales se distribuyen más del 60% de los casos notificados anualmente.

Los costos derivados de la enfermedad son elevados. Sin considerar los gastos por la compra de insecticidas se estima que en Latinoamérica durante la última década cada año se perdieron cerca de 72.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVPD) debido a ausencias laborales y escolares. Sumado esto a los gastos directos de atención a los enfermos y por acompañantes el promedio de costos anuales para el dengue en la región ascendió a 2 billones de dólares. En Colombia para el periodo no epidémico 2003-2007 los costos aproximados fueron de US\$ 25,9 millones por casos ambulatorios y de US\$ 56,3 por casos hospitalarios. En la actualidad se tiene una estimación aproximada de los costos de la atención ambulatoria y hospitalaria durante la epidemia de 2010 en Colombia está cercana a los US\$ 81 millones, esta cifra no tiene en cuenta los otros costos derivados de la compra de insumos para el control del vector, el recurso humano y otros costos que tuvieron las entidades territoriales y el nivel nacional que deben ser tenidos en cuenta para el cálculo total de la epidemia.

No hay duda que el dengue representa un serio problema de salud pública nacional y visto desde la perspectiva de distintas regiones del país.

Impactar la carga del dengue en una sociedad implica disminuir la incidencia (número nuevo de casos), la discapacidad (AVPD), la morbi-mortalidad y los costos directos de atención e indirectos que asume la sociedad. Lograr esta reducción implica una efectiva prevención de la enfermedad, su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

Se requiere de una estrategia integral que efectivamente controle y prevenga la transmisión de la infección, permita un diagnóstico y pronóstico oportuno de la enfermedad, y provea tratamiento efectivo al paciente. Las autoridades sanitarias de nivel internacional (OPS/PMS) han diseñado la Estrategia de Gestión Integrada para el control y prevención del dengue (EGI), la cual viene siendo implementada en distintas entidades territoriales del país. Es ideal que para cada eslabón de la cadena la investigación en salud genere conocimiento útil y contribuya a optimizar el impacto de las intervenciones, apoye la formulación de políticas pública y la administración de servicios.

5. JUSTIFICACION

El dengue es considerado en la actualidad un problema prioritario de salud pública a nivel mundial y nacional debido a su impacto negativo en el desarrollo socioeconómico de los países endémicos, los costos en el control y el efecto de las epidemias.³

En las Américas, el dengue es una enfermedad reemergente que durante la década de los cuarenta y cincuenta bajó su nivel de incidencia gracias a la campaña de erradicación, de *Aedes aegypti* para control de fiebre amarilla, de tal forma que dejó de considerarse

un problema de salud pública, pero reapareció a finales de los sesenta y comienzos de los setenta, cobrando proporciones epidémicas e hiperendémica en la mayoría de los países de la región. Se ha observado en los últimos años un incremento de la incidencia, la frecuencia de la actividad epidémica, el número de serotipos de dengue circulantes, la transmisión emergente y creciente de la forma grave de esta enfermedad en la región. Esta situación se debe a la existencia de condiciones epidemiológicas, socioeconómicas, culturales, entomológicas y ambientales que favorecen la presencia de criaderos del *Aedes aegypti*, la circulación simultánea de diferentes serotipos y la dinámica poblacional a nivel urbano^{4, 5}.

En Colombia el dengue es un problema en el 90% del territorio nacional situado a una altitud menor de los 1.800 msnm, con predominio de transmisión urbana en diferentes escenarios de transmisión que tiende a expandirse. Recientemente, en el departamento de Amazonas, se confirmó por primera vez transmisión autóctona de dengue en el municipio de Leticia⁶. 23 millones de colombianos residen en los casi 800 municipios situados por debajo de los 1.800 m.s.n.m., donde el virus se transmite activamente

Los principales criaderos del mosquito continúan siendo los tanques bajos, como albercas, depósitos de agua limpia, floreros y plantas acuáticas, aunque también se han identificado otros muy productivos, como los sumideros de aguas lluvia, los estudios demuestran que para controlar las densidades del vector se deben hacer actividades de control efectivas y continuas, actualmente no se mide de manera rutinaria la efectividad de las intervenciones y se hacen de forma contingencial (solo cuando hay epidemias). Durante varias décadas el control de dengue se enfocó en el control del vector, sin tener en cuenta otras variables que están relacionadas con la transmisión, lo que no resultó costo-efectivo ni sostenible y no logró impactar adecuadamente en la transmisión de la enfermedad.

De otra parte la incidencia de casos se ha incrementado de forma significativa en los últimos años, esto debido a un cambio en el patrón de transmisión en nuestro país de endemia a hiperendemia lo que se traduce en mayor número de casos graves, mayor número de muertes y mayor impacto en la población infantil; lo anterior sumado a que actualmente no se cuenta con un tratamiento específico para la enfermedad, ya que se requiere una mayor comprensión de la relación agente – huésped y la patogenia de la enfermedad para el desarrollo de todas las potenciales alternativas de intervención, control, diagnóstico, predicción de severidad y evaluación de nuevos tratamientos.

La atención adecuada de un paciente con dengue es crucial para evitar la mortalidad por esta causa, para esto se requiere de un diagnóstico oportuno, manejo y seguimiento adecuado, actualmente no se dispone de herramientas que permitan un diagnóstico por laboratorio y la predicción oportuna de severidad de la enfermedad que permita un manejo diferencial por parte de los servicios de salud y la administración de un tratamiento que disminuya el riesgo de complicaciones y discapacidad.

Por esta razón, el reconocimiento temprano del dengue orienta su manejo por parte de los servicios de salud (Ej: ambulatorio Vs. hospitalario) y puede evitar la aparición de complicaciones potencialmente fatales se requiere de pruebas de laboratorio validadas que permitan un diagnóstico rápido del dengue con alto rendimiento, costo-efectiva y cuyas características técnicas permita realizarse en los niveles de atención primario y de baja complejidad donde precisamente consulta la mayoría de los casos sospechosos .

Atender estas necesidades requiere de nuevo conocimiento e innovación que supere limitaciones que hoy existen para un adecuado manejo del paciente con dengue por parte de los servicios de salud.

65 años después del aislamiento de su agente etiológico, el dengue carece de un tratamiento específico, al respecto es indispensable la investigación de moléculas con potencial actividad antiviral contra el virus. Si bien es presumible que tardará lograrse este desarrollo y la evaluación clínica para su disponibilidad en el paciente, considerando la asociación demostrada entre una elevada carga viral y la sintomatología del dengue se espera que inhibir la replicación del virus modifique la severidad, el tiempo de enfermedad y la discapacidad asociada.

No obstante las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) restringen el uso de analgésicos (solo recomiendan la administración de Acetaminofén) y de líquidos orales o venosos de acuerdo a la condición clínica del enfermo. Si bien esto último disminuye el riesgo de choque por hipotensión y por tanto salva vidas, se requiere la evaluación de otras intervenciones potencialmente efectivas.

Mediante la generación de nuevo conocimiento e innovación se requiere evaluar nuevas alternativas terapéuticas que disminuyan la discapacidad, frecuencia de complicaciones y morbimortalidad por dengue. Una vía puede ser la indicación de nuevos usos para medicamentos, cuya seguridad ya ha sido evaluada previamente y costos sean razonables para los servicios de atención de salud.

En este programa se propone una evaluación confiable de nuevos tratamientos a nivel ambulatorio con potencial para modificar la historia natural de la enfermedad y reducir la discapacidad y el riesgo de severidad para atenuar el impacto del dengue sobre los servicios e indicadores de salud, el individuo y la sociedad.

El impacto de las acciones de control de dengue se miden actualmente con indicadores de morbilidad y mortalidad, pero estos no son suficientes para estimar la carga de enfermedad razón por la cual a la fecha no se conoce la carga real ni los costos totales que genera el dengue en la población colombiana, por tanto es necesario hacer una evaluación de estos indicadores actuales para conocer la capacidad que tienen de medir lo que realmente se quiere medir, que tanto se aproximan a la realidad y fortalecerlos con nuevos indicadores que permitan reflejar la situación de esta enfermedad en el país, teniendo en cuenta que próximamente habrá una vacuna disponible para la población infantil de mayor riesgo el país debe tener un plan de preparación para la introducción de la vacuna en la población infantil, para cuando esta esté disponible.

6. MARCOS DE REFERENCIA

Dengue como problema de salud pública

El dengue es una enfermedad transmitida por vectores, causada por virus antigénicamente diferentes pero serológicamente relacionados; Los virus se agrupan en cuatro serotipos (DENV-1 a DENV-4) que pertenecen al género *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*). El *Aedes aegypti* es el vector principal de este virus, sin embargo otras especies del género *Aedes* también están involucradas en la transmisión.

El espectro clínico del dengue es muy amplio, incluye desde infecciones asintomáticas, infecciones leves hasta formas severas de la enfermedad como en síndrome de shock por dengue, el cual es frecuentemente fatal por aumento en la permeabilidad capilar que lleva a extravasación severa del plasma. Además de manifestaciones inusuales como cardiomiopatía, falla hepática y alteraciones neurológicas también reportadas.

En la actualidad no existe tratamiento específico, la única estrategia utilizada es el control vectorial. La incidencia y prevalencia del dengue está en incremento en las áreas endémicas de las regiones tropicales y subtropicales, algunos modelos matemáticos, estiman que se producen aproximadamente 50 millones de casos al año en el mundo. Las infecciones por dengue ocurren en más de 100 países en el Sudeste Asiático, las Américas, Medio Oriente y África, y los casos continúan incrementando a nivel mundial. Hace unos años la mayor carga de enfermedad afectaba a países del sudeste asiático y del pacífico occidental, sin embargo en la última década se ha presentado un incremento muy significativo de los casos de dengue en las Américas; se ha instaurado la transmisión viral de dengue en casi todos los países de la región, a excepción de Uruguay y Chile continental.

Control del Dengue: Estrategia EGI

Teniendo en cuenta el impacto que tiene el dengue en la salud pública mundial y en el continente americano, durante el 43° Consejo Directivo en septiembre de 2001, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) adoptó la Resolución CD43.R41. El documento *Marco de referencia: nueva generación de programas de prevención y control del dengue en las Américas* y en septiembre de 2003, el 44° Consejo Directivo de la OPS/OMS aprobó la Resolución CD44.R9 que promovió la adopción de la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue (EGI-dengue), un modelo de trabajo diseñado por los países con la participación del Grupo Técnico de dengue internacional y los mejores expertos nacionales en disciplinas claves entre las que se encuentran epidemiología, entomología, atención al paciente, laboratorio, comunicación social y medio ambiente. (Figura 1)

Desde el año 2006, Colombia implementa la estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue a nivel nacional donde se tienen en cuenta varias áreas críticas para abordar esta enfermedad, entre ellas el componente de medio ambiente, vigilancia entomológica y control vectorial, vigilancia epidemiológica y por laboratorio, atención del paciente con dengue y comunicación social, pero desafortunadamente no ha tenido una implementación en los niveles locales de salud, donde se debe hacer el abordaje inicial del problema.

Figura 1. Estructura de la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue.



Recientemente (15 de febrero de 2012) el Ministerio de Salud y Protección Social ha divulgado la Estrategia de Gestión Integrada para la promoción de la salud, prevención y control de las Enfermedades Transmitidas por Vectores en Colombia para el periodo 2012 – 2021. Esta contempla como un nuevo componente la Gestión del Conocimiento algunas de cuyas actividades coinciden con varias de las previstas por el Programa AEDES: conformación de redes nacionales de investigación para las enfermedades vectoriales, definición y desarrollo de líneas de investigación concertadas con los departamentos, distritos y comunidades (liderado por el Ministerio de Salud y Protección Social) que respondan a las necesidades priorizadas del programa de ETV en Colombia y articuladas con el Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud., Certificación del talento humano en Salud que desarrolla actividades de promoción, prevención, vigilancia y control de las ETV, según nivel de competencia.

El diseño del Programa contempla trabajar en esta dirección y contribuir al componente de Gestión del Conocimiento de la EGI, apoyar su implementación y fortalecer los resultados de la estrategia.

Vigilancia virológica y diagnóstico por laboratorio:

Esta enfermedad es producida por el virus del dengue (DENV), el cual hace parte del género *Flavivirus* y de la familia *Flaviviridae*. El DENV posee una cápside icosaédrica rodeada por una envoltura lipídica con dos glicoproteínas: E que es la más abundante y constituye el principal antígeno viral y M más pequeña y unida no covalentemente a E. Ambas participan en el proceso de entrada del virus a la célula. Múltiples unidades de la proteína C conforman la cápside. Las proteínas no estructurales (NS) participan en la morfogénesis del virión pero no se incorporan a él, por lo que se detectan solo en la célula infectada. El genoma es una cadena simple de ARN de aproximadamente 11Kb con un único marco de lectura abierto y regiones 5' y 3' no-codificantes (NC).

El DENV comprende cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Estos difieren entre 27 y 32% en su secuencia de nucleótidos y entre 22 y 32% en la secuencia de aminoácidos de sus proteínas. Los estudios filogenéticos al interior de estos serotipos muestran que cada uno de ellos se puede descomponer en 3 a 6 linajes mayores

llamados genotipos o subtipos que difieren en más del 6% en sus secuencias de nucleótidos: DENV-1 en cinco (I – V); DENV-2 en seis (Americano, Asiático/Americano, Cosmopolita, Asiático 1, Asiático 2 y selvático); DENV-3 en cuatro (I – IV); y DENV-4 en tres (I– II y selvático). En Latinoamérica actualmente circulan los genotipos V, Asiático/Americano, III y II, pertenecientes a DENV-1, -2, -3 y -4, respectivamente (Revisado en: Weaver & Vasilakis, 2009).

Entre 1995 a 1999, se aislaron los cuatro serotipos en Centroamérica y en el Caribe y en la región andina se aislaron los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-4. En de década del 2000 al 2010 se aislaron los cuatro serotipos cocirculando simultáneamente en la región de las Américas excepto en el cono sur donde no se aisló DENV-4.

En Colombia la circulación simultánea de los cuatro serotipos del dengue se presenta desde el año 2004, lo que predispone a la población a tener manifestaciones graves de la enfermedad por infecciones secuenciales.

En cuanto al diagnóstico por laboratorio aún se siguen realizando pruebas virológicas como el cultivo del virus o la detección de su genoma para hacer la vigilancia virológica, estos son complejos, exigen un alto nivel técnico y laboratorios especializados disponibles sólo en centros de referencia.

La vigilancia serológica que se hace con la prueba ELISA para la detección de IgM específica contra el dengue es una buena herramienta para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, pero tiene un valor clínico reducido pues es positiva a partir del quinto día de la enfermedad, cuando la mayoría de los casos graves ya han presentado complicaciones, en algunos casos puede ser falsamente negativa (precisamente en infecciones secundarias por dengue, una condición asociada a la gravedad) y la confirmación diagnóstica requiere comparar el resultado de la prueba inicial con el obtenido en el suero del periodo de convalecencia por lo que no es útil para definir conductas y para el manejo del paciente con dengue.

Recientemente la detección del antígeno no estructural NS1 parece ser la alternativa para el diagnóstico temprano del dengue. Aunque el resultado negativo de la prueba no excluye el dengue, uno positivo obtenido en las primeras 72 horas de fiebre hace el diagnóstico con sensibilidad y especificidad aceptables. Sin embargo, estas características operativas de la prueba varían de acuerdo al serotipo infectante y al antecedente de una infección previa por virus dengue, lo que resta valor y utilidad para el diagnóstico en países como Colombia donde en la última década cerca del 50% de los casos de dengue se deben a infecciones secundarias y hoy circulan los cuatro serotipos del virus. Las pruebas diagnósticas rápidas hoy disponibles deben superar esta limitaciones mediante la innovación tecnológica y el aumento de sus valores predictivos.

Tratamiento y pronóstico de la enfermedad

El contar con una prueba diagnóstica que pudiera detectar los casos en los primeros días de enfermedad facilitaría el manejo médico del dengue. Sin embargo aunque disminuiría, la incertidumbre para el manejo adecuado del enfermo no desaparece. Cerca de 10 % de los casos de dengue evolucionan hacia formas graves después de las 72-96 horas del inicio de la fiebre sin que a la fecha se hayan establecido factores asociados con esta progresión o se cuente con biomarcadores válidos, reproducibles y de sencilla aplicación que permitan predecir severidad una vez el paciente es diagnosticado.

Identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo e incorporarlos a dispositivos de pruebas rápidas biomarcadores de predicción permitiría que los servicios de salud pudiesen ofrecer oportunamente un manejo diferencial y conductas médicas apropiadas (ej: mayor frecuencia de citas y exámenes de laboratorio; hospitalización y temprana instalación de líquidos intravenosos) a los pacientes de riesgo mayor lo que repercutiría

sobre el uso adecuado de recursos de las instituciones de salud y la morbimortalidad del dengue.

Esto sumado a que no existe tratamiento específico para la enfermedad, y que el único tratamiento recomendado es el uso de acetaminofén para el manejo del dolor, existen al menos dos escenarios clínicos en los que es necesario superar estas limitadas alternativas de tratamiento: Antes de la aparición de complicaciones que es el escenario ideal y cuando estas ya se han instalado y el paciente con signos de alarma tiene riesgo de hipotensión sostenida, falla multisistémica y riesgo inminente de muerte. Por esta razón este programa propone varios estudios clínicos, que intentan aportar evidencia clínica importante que podría ser incluida en la guía de atención integral del paciente con dengue.

Vacunas en dengue

El posible desarrollo de una vacuna efectiva y segura sería estratégica para la prevención de la enfermedad. Su búsqueda ha generado distintas candidatas que en la actualidad se encuentran en distintas fases de evaluación.

A la fecha, en América Latina se han iniciado estudios para evaluar eficacia y seguridad de candidatas a vacuna, Colombia es uno de los países participantes y los resultados de estos estudios podrían estar disponibles en 5 años.

Sin embargo el tamaño de la población a riesgo supera con las posibilidades de industrialización de la producción y consecuente fabricación a gran escala de una vacuna. Considerando la expectativa de las autoridades y la sociedad de los países endémicos esta limitación hace necesario adelantar estudios que identifiquen los grupos poblacionales cuya vacunación impacte en mayor grado la carga de la enfermedad.

De acuerdo a la epidemiología de la enfermedad en Colombia la población infantil será un blanco obvio de la vacuna. Sin embargo se requiere conocer las edades en las que se espere una mayor efectividad de la vacuna a fin de orientar la inclusión en el programa de inmunizaciones de una vacuna para el dengue cuando se demuestre su eficacia y seguridad. También es necesario establecer si trastornos comunes como la diabetes y otras alteraciones metabólicas y nutricionales se asocian a un mayor riesgo de severidad y por tanto debe vacunarse prioritariamente.

7. ANALISIS SITUACIONAL DE LA TEMATICA DEL PROGRAMA

El dengue es una enfermedad cuya transmisión endémica, epidémica o hiperendémica está condicionada por determinantes sociales, económicos, políticos y culturales que interactúan en forma dinámica para producir escenarios de transmisión variable y focal en las diferentes regiones, territorios departamentales y conglomerados urbanos endémicos del país.

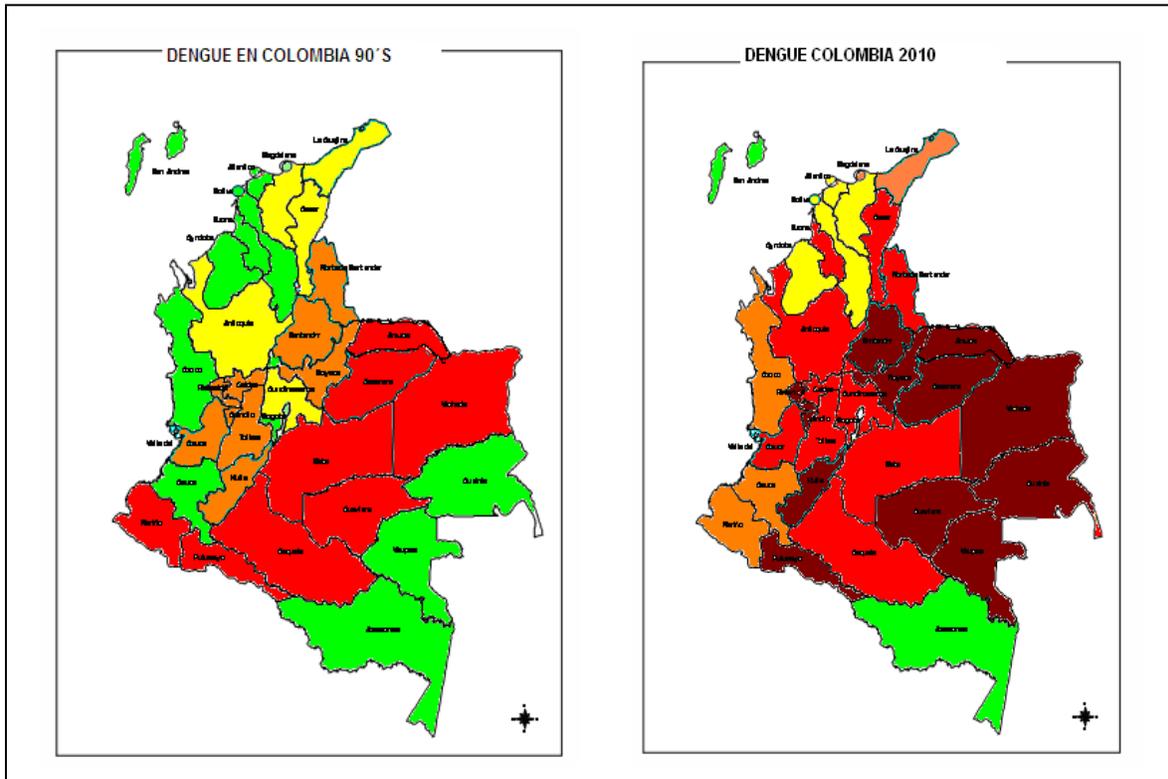
En la región de las Américas, durante el año 2010 se reportaron 1'663.266 casos totales de dengue, de los cuales 48.954 (3%) fueron casos de dengue grave y se registraron un total de 1.194 muertes por esta patología con una letalidad de 2.44%, la cual está por encima de las metas establecidas para la región (<2%).

Cerca del 80% de los casos totales de dengue de la región se presentaron en 3 países, Brasil (60%), Colombia (10%), Venezuela (8%). El sistema nacional de vigilancia epidemiológica colombiano (Sivigila) registró un total de 157.152 casos de dengue, 9.482 de ellos graves y 217 muertes confirmadas, una cifra que superó 4,7 veces los casos

fatales registrados durante en el año anterior.

En el territorio nacional existe una población en riesgo de 23.000.362 de personas. El 80% de la carga de la enfermedad se registra en 100 municipios endémicos. Desde su reemergencia en la década de los setenta, la transmisión del dengue ha presentado una amplia expansión geográfica e intensificación en el territorio Colombiano. Este fenómeno se pudo evidenciarse mejor durante la última década, cuando se registró una tendencia creciente en el número de municipios que registran casos de dengue anualmente, pasando de 402 municipios con transmisión endémica en el año 1999, a más de 800 municipios en 2010.

Figura 2. Distribución del dengue en los años 90's Vs. 2010.



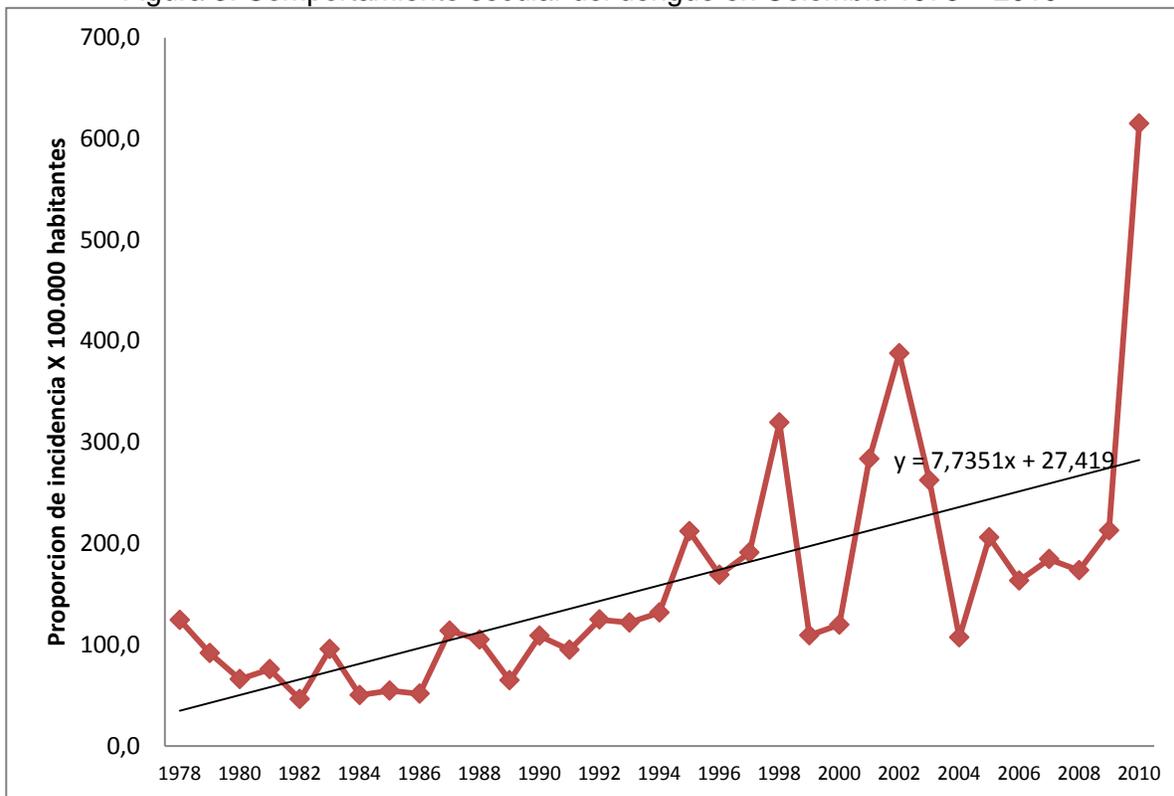
Fuente: Sivigila - INS

Se registraron oficialmente en el país durante el periodo 1978 – 2010, un acumulado de 960.162 casos de dengue, de los cuales el 7% (68.979) son casos de dengue grave. Esto representa un promedio de casos totales anuales de 30.588 y una mediana de 20.336 casos nuevos. En general, el dengue representa entre el 85% al 90% de los casos notificados en el país, y del 10% al 15% son casos de dengue grave.

En el periodo comprendido entre 1978 – 2010 la tendencia del dengue ha registrado un comportamiento ascendente; durante este periodo, se observó un aumento sostenido en los niveles endémicos de la enfermedad y la morbilidad en diferentes quinquenios del mismo; y aumento en la frecuencia, duración e intensidad de brotes epidémicos de

dengue en el país. Las variaciones cíclicas o epidémicas se presentaron cada tres o cuatro años, y duración bianual de los últimos brotes registrados.

Figura 3. Comportamiento secular del dengue en Colombia 1978 – 2010



Fuente: Padilla-Rodríguez, JC., Rojas- Álvarez, DP. Sáenz – Gómez, R. Dengue en Colombia: Determinantes, epidemiología, estrategias de prevención y perspectivas del problema. En prensa.

En los últimos años casi la mitad de los casos (43%) se han presentado en el grupo de menores de 14 años, lo que sugiere un cambio en el patrón de transmisión de endemia a hiperendemia, esto se traduce en un incremento de casos en la población infantil, sumado a una mayor proporción de casos graves y por consiguiente una mayor mortalidad por esta causa.

Los indicadores utilizados para medir el impacto del dengue en el mundo son de morbilidad y mortalidad, los cuales han tenido un incremento significativo en los últimos años en nuestro país (Figura 2), comportamiento similar a la letalidad que incremento del 1% en los años anteriores a 2.29% durante el año 2010 donde el país estuvo en epidemia, esto debido en su gran mayoría a fallas en la calidad de atención del paciente con dengue; en el año 2011 un año no epidémico la letalidad continua en incremento, a semana epidemiológica No. 35 ha alcanzado el 3.89%, la cifra más elevada de los últimos 10 años y aún no se ha terminado el 2011.

Teniendo en cuenta que la mortalidad por dengue puede ser evitada en un 98% de los pacientes, la máxima letalidad por dengue tolerada es del 2%, por tanto el país está por encima del rango tolerado para este indicador. Esta situación es una alerta para las autoridades nacionales y locales en la necesidad de capacitación del recurso humano en salud y para la comunidad científica una motivación para seguir buscando nuevas alternativas de tratamiento, biomarcadores que ayuden a predecir complicaciones en dengue, búsqueda de grupos candidatos a vacunar cuando haya una vacuna disponible, diagnóstico etiológico oportuno entre otros.

En la actualidad no hay una estimación completa de costos directos e indirectos de la enfermedad, pero se sabe que son elevados. Sin considerar los gastos por la compra de insecticidas se estima que en Latinoamérica durante la última década cada año se perdieron cerca de 72.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVPD) debido a ausencias laborales y escolares. Sumado esto a los gastos directos de atención a los enfermos y por acompañantes el promedio de costos anuales para el dengue en la región ascendió a 2 billones de dólares. En Colombia para el periodo no epidémico 2003-2007 los costos aproximados fueron de US\$ 25,9 millones por casos ambulatorios y de US\$ 56,3 por casos hospitalarios. En la actualidad se tiene una estimación aproximada de los costos de la atención ambulatoria y hospitalaria durante la epidemia de 2010 en Colombia está cercana a los US\$ 81 millones, esta cifra no tiene en cuenta los otros costos derivados de la compra de insumos para el control del vector, el recurso humano y otros costos que tuvieron las entidades territoriales y el nivel nacional que deben ser tenidos en cuenta para el cálculo total de la epidemia.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado el dengue es un problema complejo que requiere un abordaje igualmente complejo, donde se integren al máximo los determinantes en la transmisión como el componente del vector, estudios genotipificación del virus, componente epidemiológico, susceptibilidad de la población, estudios clínicos que permitan buscar alternativas en el tratamiento del dengue para disminuir probabilidad de complicación de la enfermedad.

8. FORMULACIÓN BAJO LA METODOLOGIA DE LOS ARBOLES

8.1. Árbol del Problema

Problema central

Rápido incremento en el número de casos, complicaciones y letalidad del dengue; consiguiente aumento en costos sociales, directos de atención e indirectos por la discapacidad afectando el cumplimiento de objetivos de política pública en salud

Causas Directas

1. Impacto reducido de las estrategias diseñadas para el control del vector.
2. Vulnerabilidad de la población residente en regiones de alto nivel de transmisión o que migra hacia ellas.
3. Identificación tardía de la introducción o circulación de serotipos/genotipos del virus asociado a la aparición de brotes y epidemias.

4. Pruebas diagnósticas rápidas disponibles aún no validadas en el escenario clínico; escasa innovación tecnológica en el desarrollo de opciones para un diagnóstico temprano y pronóstico de la enfermedad.
5. Carencia de tratamientos específicos, (diferentes a líquidos y analgésicos) para la atención del paciente con dengue.
6. Limitaciones para una medición apropiada de la carga de la enfermedad que permita evaluar el impacto de las intervenciones.
7. Redes de Cooperación incipientes para la generación de conocimiento en dengue. Carencia de actividades de síntesis y transferencia del conocimiento en dengue. Carencia de servicios de apoyo a proyectos de investigación para la administración de datos, almacenamiento de material biológico, y evaluación económica de los resultados.

Causas Indirectas

1. Calentamiento global con progresiva adaptación del vector a municipios y regiones de mayor altura sobre el nivel del mar.
2. Crecimiento urbano desordenado.
3. Migración y desplazamiento de población susceptible a municipios endémicos de dengue.

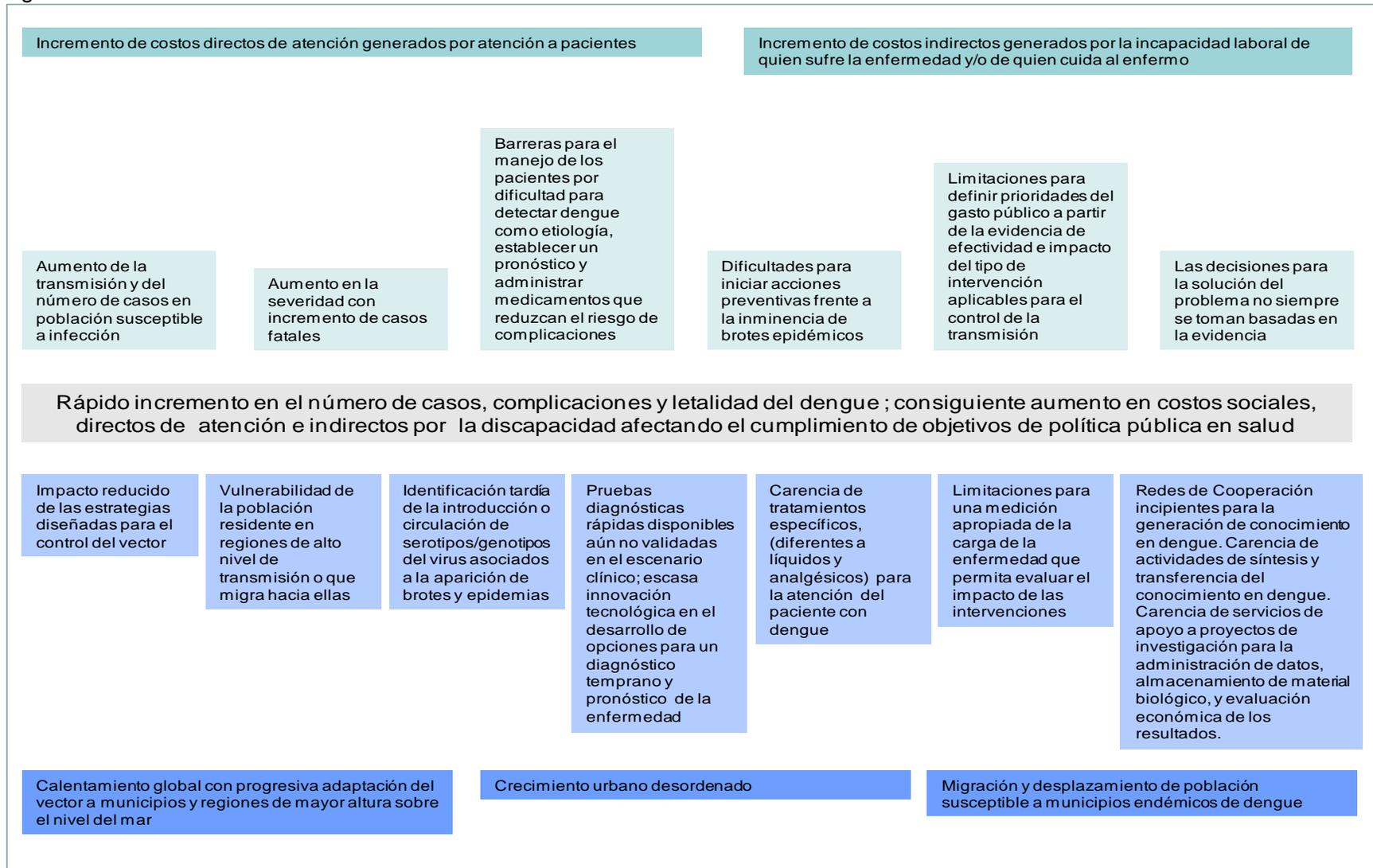
Efectos Directos

1. Aumento de la transmisión y del número de casos en población susceptible a infección.
2. Aumento en la severidad con incremento de casos fatales.
3. Barreras para el manejo de los pacientes por dificultad para detectar dengue como etiología, establecer un pronóstico y administrar medicamentos que reduzcan el riesgo de complicaciones.
4. Dificultades para iniciar acciones preventivas frente a la inminencia de brotes epidémicos.
5. Limitaciones para definir prioridades del gasto público a partir de la evidencia de efectividad e impacto del tipo de intervención aplicables para el control de la transmisión.
6. Las decisiones para la solución del problema no siempre se toman basadas en la evidencia.

Efectos Indirectos

1. Incremento de costos directos de atención generados por atención a pacientes.
2. Incremento de costos indirectos generados por la incapacidad laboral de quien sufre la enfermedad y/o de quien cuida al enfermo.

Figura 4. Árbol de Problemas



8.2. Árbol de Objetivos

Objetivo

Generar, evaluar y transferir conocimiento que contribuya a un modelo sostenible de intervención del dengue basado en la evidencia, en el marco de los lineamientos nacionales e internacionales diseñados para disminuir la carga de la enfermedad.

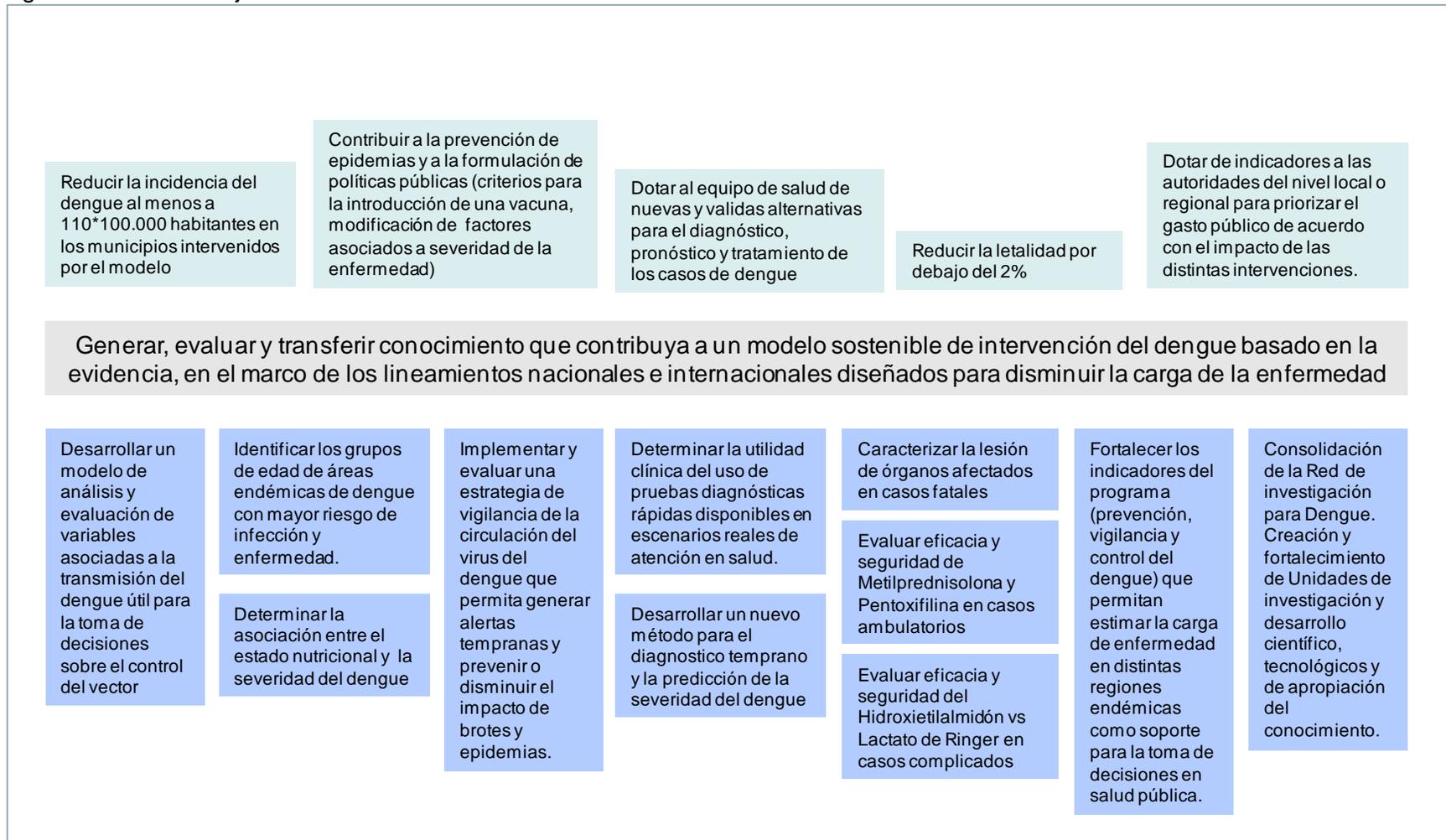
Medios

1. Desarrollar un modelo de análisis y evaluación de variables asociadas a la transmisión del dengue útil para la toma de decisiones sobre el control del vector
2. Identificar los grupos de edad de áreas endémicas de dengue con mayor riesgo de infección y enfermedad.
3. Determinar la asociación entre el estado nutricional y la severidad del dengue
4. Implementar y evaluar una estrategia de vigilancia de la circulación del virus del dengue que permita generar alertas tempranas y prevenir o disminuir el impacto de brotes y epidemias.
5. Determinar la utilidad clínica del uso de pruebas diagnósticas rápidas disponibles en escenarios reales de atención en salud.
6. Desarrollar un nuevo método para el diagnóstico temprano y la predicción de la severidad del dengue.
7. Caracterizar la lesión de órganos afectados en casos fatales.
8. Evaluar eficacia y seguridad de Metilprednisolona y Pentoxifilina en casos ambulatorios.
9. Evaluar eficacia y seguridad del Hidroxietilalmidón vs Lactato de Ringer en casos complicados.
10. Fortalecer los indicadores del programa (prevención, vigilancia y control del dengue) que permitan estimar la carga de enfermedad en distintas regiones endémicas como soporte para la toma de decisiones en salud pública.
11. Consolidación de la Red de investigación para Dengue. Creación y fortalecimiento de Unidades de investigación y desarrollo científico, tecnológicos y de apropiación del conocimiento.

Fines

1. Reducir la incidencia del dengue al menos a 110*100.000 habitantes en los municipios intervenidos por el modelo.
2. Contribuir a la prevención de epidemias y a la formulación de políticas públicas (criterios para la introducción de una vacuna, modificación de factores asociados a severidad de la enfermedad).
3. Dotar al equipo de salud de nuevas y validas alternativas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los casos de dengue.
4. Reducir la letalidad por debajo del 2%.
5. Dotar de indicadores a las autoridades del nivel local o regional para priorizar el gasto público de acuerdo con el impacto de las distintas intervenciones.

Figura 5. Árbol de Objetivos



8.3. Relación entre causas, objetivos específicos y proyectos de investigación

| Causas | Objetivos | Proyectos |
|--|--|---|
| Impacto reducido de las estrategias diseñadas para el control del vector | Desarrollar un modelo de análisis y evaluación de variables asociadas a la transmisión del dengue útil para la toma de decisiones sobre el control del vector | Proyecto 1 “Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue.” |
| | Identificar los grupos de edad de áreas endémicas de dengue con mayor riesgo de infección y enfermedad. | Proyecto 3 “Identificación de grupos de edad prioritarios a vacunar en la población infantil y adolescente” |
| Vulnerabilidad de la población residente en regiones de alto nivel de transmisión o que migra hacia ellas | Determinar la asociación entre el estado nutricional y la severidad del dengue | Proyecto 7 “Impacto de factores nutricionales en la incidencia de dengue y la severidad de la enfermedad” |
| | Implementar y evaluar una estrategia de vigilancia de la circulación del virus del dengue que permita generar alertas tempranas y prevenir o disminuir el impacto de brotes y epidemias. | Proyecto 2 “Vigilancia y dinámica del virus del dengue como herramienta para la predicción y prevención de epidemias” |
| Identificación tardía de la introducción o circulación de serotipos/genotipos del virus asociados a la aparición de brotes y epidemias | Determinar la utilidad clínica del uso de pruebas diagnósticas rápidas disponibles en escenarios reales de atención en salud. | Proyecto 4 “Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de la validez e impacto de pruebas diagnósticas para dengue en sujetos con síndrome febril” |
| | Desarrollar un nuevo método para el diagnóstico temprano y la predicción de la severidad del dengue | Proyecto 6 “Diseño de tecnologías para el diagnóstico y pronóstico rápido del dengue” |
| Pruebas diagnósticas rápidas disponibles aún no validadas en el escenario clínico; escasa innovación tecnológica en el desarrollo de opciones para un diagnóstico temprano y pronóstico de la enfermedad | Caracterizar la lesión de órganos afectados en casos fatales | Proyecto 5 “Caracterización inmunopatológica de los órganos blanco en pacientes con dengue grave fatal.” |
| | Evaluar eficacia y seguridad de Metilprednisolona en casos ambulatorios | Proyecto 8 “Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la reducción de la carga de la enfermedad por Dengue” |
| | Evaluar eficacia y seguridad del Hidroxietilalmidón vs Lactato de Ringer en casos complicados | Proyecto 9 “Comparación entre Hidroxietilalmidón balanceado y Lactato de Ringer para el manejo choque por dengue” |
| Limitaciones para una medición apropiada de la | Fortalecer los indicadores del programa (prevención, vigilancia | Proyecto 10 “Evaluación de indicadores del |

| | | |
|---|--|---|
| carga de la enfermedad que permita evaluar el impacto de las intervenciones | y control del dengue) que permitan estimar la carga de enfermedad en distintas regiones endémicas como soporte para la toma de decisiones en salud pública. | programa de prevención, vigilancia y control de dengue para medir la carga de enfermedad en las regiones endémicas de Colombia” |
| Redes de Cooperación incipientes para la generación de conocimiento en dengue. Carencia de actividades de síntesis y transferencia del conocimiento en dengue. Carencia de servicios de apoyo a proyectos de investigación para la administración de datos, almacenamiento de material biológico, y evaluación económica de los resultados. | Consolidación de la Red de investigación para Dengue. Creación y fortalecimiento de Unidades de investigación y desarrollo científico, tecnológicos y de apropiación del conocimiento. | Proyecto 11 Actividades de Ciencia, Tecnología e Innovación del Programa AEDES |

8.4. Alternativa de solución

Desarrollar investigación aplicada para contribuir a un modelo efectivo y sostenible de intervención del dengue a nivel municipal y regional, útil para quienes toman decisiones públicas y orientan la priorización y asignación de recursos a través del Programa AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad.

9. ACTIVIDADES DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN DEL PROGRAMA

9.1. Actividades de Cooperación Científica y Tecnológica Nacional e Internacional

Red de Conocimiento y Cooperación del Programa.

Para el desarrollo de sus proyectos y demás actividades el Programa articula grupos y centros de investigación con instituciones del estado y entes territoriales, y empresas del sector salud de distintas regiones del país.

El Programa AEDES persigue consolidar y ampliar la Red de Conocimiento y Cooperación ya establecida para la investigación y el desarrollo de actividades de transferencia de conocimiento en dengue. (Anexo ID-03 – Análisis de participantes / Experiencia previa de Red de Cooperación).

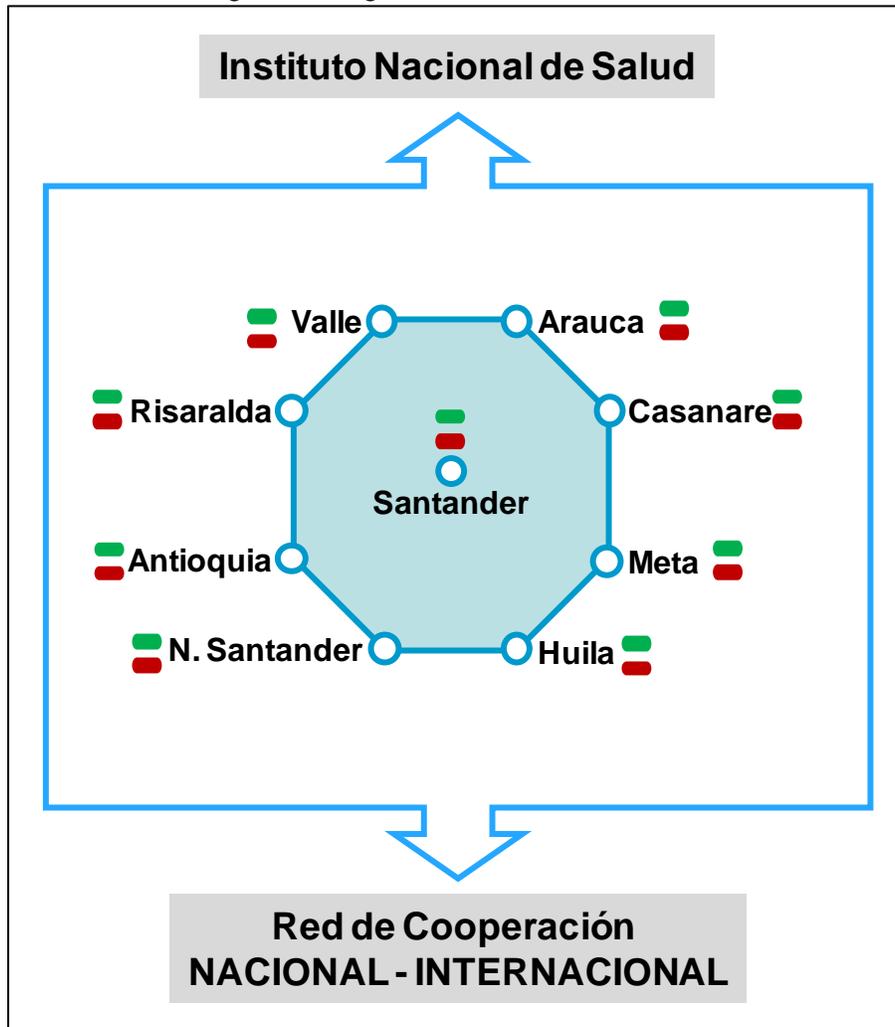
La Red de Conocimiento y Cooperación busca ejecutar con eficiencia los proyectos del Programa, reducir brechas del conocimiento en el área, ofrecer y estimular la formación del recurso humano en investigación e incrementar las capacidades departamentales y municipales para la intervención y control del dengue.

Tabla 1. Miembros actuales de la Red

**Red de Conocimiento y Cooperación
NACIONAL – INTERNACIONAL**

| | |
|--------------------------------------|---|
| Academia Nacional e Internacional | Universidad Industrial de Santander Universidad de Antioquia Universidad de los Llanos Universidad de Pamplona Universidad Tecnológica de Pereira Universidad del Valle Universidad Surcolombiana Asociación de Centros de Investigación y Desarrollo Tecnológico Autónomos [CIDEIM, CIC, CIF, CIB] Massachusetts Institute of Technology Michigan University Johns Hopkins University |
| Empresas Regionales del Sector | Instituciones prestadoras de servicios de salud (públicas – privadas) en los departamentos participantes |
| Estado | Instituto Nacional de Salud |
| Entes Territoriales | Departamentos participantes |
| Sociedad Civil Organizada | Infovida Instituto de Estudios Humanitarios – IEH Sociedad Colombiana de Pediatría |

Figura 6. Regiones vinculadas a la Red



- Secretaria de Salud Departamental
- Universidad

Participan en la Red por el Estado el Instituto Nacional de Salud y distintas Entidades territoriales donde el dengue es un problema de salud pública que a través de las gobernaciones, secretarías de salud y otros altos niveles de decisión han expresado la voluntad de vincularse al Programa; son estas Arauca, Casanare, Meta, Santander, Norte de Santander, Huila, Antioquia, Risaralda y Valle del Cauca.

Por la Empresa Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) hacen parte de la Red Hospitales Universitarios Públicos Instituciones prestadoras de servicios de salud públicas y privadas ubicadas en las regiones endémicas vinculadas al Programa y Centros de Investigación Clínica habilitados por INVIMA para la realización de ensayos clínicos cuyas sedes están ubicadas en municipios donde el dengue es un problema de salud pública

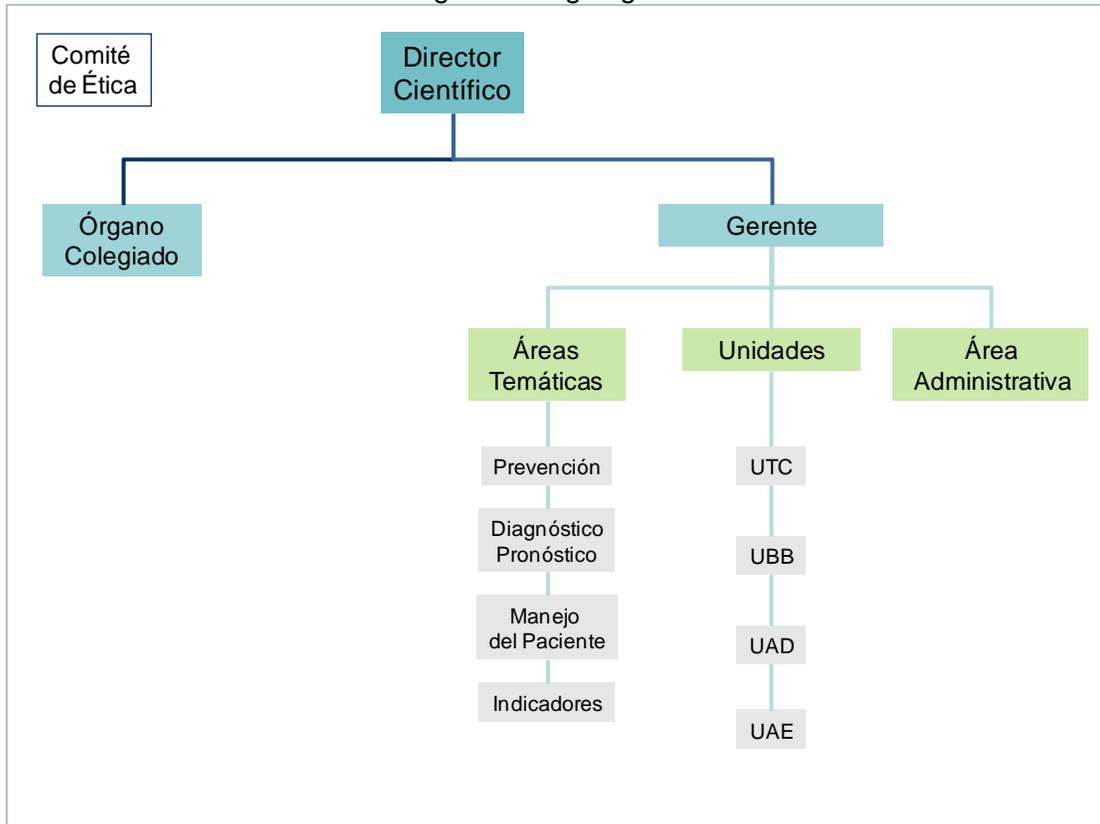
Se incluirán aquellas IPS de la red pública de los entes territoriales participantes u otras del sector privado requerido de acuerdo a las necesidades del Programa.

Estructura Organizacional del Programa

Para operar la Red de Conocimiento y Cooperación del Programa contará con una estructura organizacional compuesta por una dirección científica, una gerencia quien lo coordinará, un organismo colegiado de dirección y el recurso humano requerido por sus Unidades de Servicio Científico y Tecnológicos (SECIT) para el apoyo al desarrollo de los proyectos.

La sede de esta estructura organizacional será el Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander. (Figura 7)

Figura 7. Organigrama



a- Dirección Científica del Programa

Estará a cargo del investigador principal quien para su ejercicio se acompañará de los investigadores líderes de las diferentes áreas temáticas de los proyectos de investigación

b- Organismo colegiado de dirección

El organismo de dirección colegiado estará conformado por delegados de los entes territoriales o regiones participantes, el Instituto Nacional de Salud y representantes del sector académico que orienta el programa. Su función será orientar y promover la coordinación de los procesos que faciliten la planeación, implementación y desarrollo de los proyectos y actividades del Programa, evaluación de su impacto y formulación de recomendaciones de política pública para la disminución de la carga de la enfermedad

c- Gerencia y administración (incluye coordinación de los proceso de formación del recurso humano)

La gerencia del Programa optimizará el trabajo de la Red de Cooperación, atendiendo y dando seguimiento a la ejecución de los proyectos y a las actividades de Formación y Capacitación Científica y tecnológica; contará con la asistencia de dos profesionales con formación y experiencia en la administración y ejecución de proyectos de investigación y una profesional responsable de asuntos contables.

d- Unidades de SECIT :

El Programa contará con cuatro unidades de Servicios de Ciencia y Tecnología. La Unidad de Transferencia de Conocimiento – UTC, Unidad de Análisis de Datos – UAD, Unidad de Muestras Biológicas – UMB, Unidad de Análisis Económico – UAE. Estas unidades tendrán a cargo la generación de sistemas robustos de transferencia del conocimiento, manejo de la información, administración de muestras biológicas, evaluación económica de resultados. Su labor permitirá ofertar servicios de apoyo a la ejecución de los proyectos del Programa, otros proyectos del Centro y de otros Centros de Investigación.

Las intervenciones cuyo impacto, seguridad, eficacia o efectividad hayan sido demostradas durante la ejecución de los proyectos del Programa serán objeto de evaluación económica por parte de la Unidad de Análisis Económico a fin de establecer relación entre el impacto esperado de la intervención y los costos para generar recomendaciones acerca de la pertinencia de su implementación en el sistema de salud y las políticas públicas del país.

La UMB se ubicará en el área asignada para proyectos afines a esta propuesta en las instalaciones del Parque Tecnológico de Guatiguará en Piedecuesta, de la Universidad Industrial de Santander. El Parque es un espacio adaptado en forma especial para propiciar la interacción y sinergia de investigadores, con el propósito de general propuestas de investigación y de desarrollos tecnológicos que sean aplicables en beneficio de la producción, la oferta de bienes y servicios, y el bienestar de la comunidad.

Para un adecuado desempeño las unidades contarán con el siguiente recurso humano.

| Nombres y Apellidos | Funciones |
|---|---|
| Administrador con formación de especialista, maestría o doctorado y experiencia en conducción de estudios o proyectos de alta inversión | Gerencia del programa |
| Profesional Administrativo 1 | Ejecutar y dar seguimiento a actividades administrativas del programa |

| | |
|--|---|
| Profesional Administrativo 2 | Dar seguimiento y apoyar la evaluación de los procesos del programa |
| Phd Epidemiólogo | Asesor metodológico a los investigadores principales de los proyectos del programa / diseños de subestudios anidados en los diferentes proyectos |
| Bioestadístico 1 | Planeación de las estrategias para la captura y análisis de datos de los proyectos del programa |
| Bioestadístico 2 | servicios de apoyo a los investigadores principales y coinvestigadores del programa |
| Magister (UMB) | Coordinador Unidad Muestras Biológicas |
| Magister (UAD) / | Administración de datos del programa |
| Magister (UTC) 1 | Coordinación de la unidad de transferencia de conocimiento |
| Magister (UTC) experto en ciencias de la información | Diseñar y evaluar los procesos de transferencia de conocimiento y la apropiación del mismo por parte de la población objeto |
| Phd / Magister en Economía en Salud (UAE) | Análisis económico de las distintas intervenciones de acuerdo con los objetivos del programa |
| Científico Social / Comunicador | Desarrollo, ejecución y evaluación de estrategias de comunicación con la comunidad en el marco de las actividades de la unidad de transferencia de conocimiento |
| Asistente de investigación 1 | Apoyo a las actividades del programa |
| Asistente de investigación 2 | Apoyo a las actividades del programa |
| Ing. de sistemas | Desarrollo del software y plataformas para la captura de datos y administración de estos |
| Tecnólogo | Apoyo a las actividades de la Unidad de administración de datos |

Fortalecimiento del Centro de Investigaciones Epidemiológicas - Sede del Programa

Con el apoyo de la red internacional de epidemiología clínica INCLIN (International Clinical Epidemiology Network) y durante el primer semestre de 1996 se inicia el proceso administrativo de creación de la Unidad de Epidemiología Clínica (UEC) de la Universidad

Industrial de Santander – UIS; proceso que culminó con la creación del Centro de Investigaciones Epidemiológicas (CIE), unidad adscrita a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander (UIS); el cual fue creado por el Consejo Académico mediante el acuerdo Número 056 del 20 de Mayo de 1997, con el objeto de diseñar, ejecutar proyectos y actividades de investigación y apoyar la formación de estudiantes de los programas de pregrado y de postgrado, sus actividades empezaron también con la creación de la de los grupos: Observatorio Epidemiológico de Enfermedades Cardiovasculares y el proyecto: Sistema de Información Geográfica con aplicación en Epidemiología.

A partir de entonces en estos 15 años el Centro de Investigaciones Epidemiológicas ha desarrollado actividades de investigación, docencia, y extensión, promoviendo procesos para la generación de conocimiento en el área de epidemiología, la formulación de las políticas de investigación y participación en la formación de los estudiantes de pregrado y de postgrado en las distintas áreas de conocimiento.

La estructura organizacional del CIE se enmarca dentro de los lineamientos generales de la Universidad Industrial de Santander, cohesionando a un grupo interdisciplinario de investigadores con trayectoria de conocimiento científico quienes se encargan del desarrollo de proyectos de investigación con financiación externa, la asistencia técnica a las entidades de salud de orden Municipal, Departamental y Nacional, el apoyo a la enseñanza de la Epidemiología y otros cursos de pregrado y postgrado y el logro de un posicionamiento dentro de la Institución, la región y el país. El CIE además de la generación de nuevas propuestas para acceder a los recursos destinados a la formación de nuevos investigadores trabaja con el fortalecimiento de redes de investigación para el desarrollo de la ciencia y la tecnología en salud. (Ver anexo Centro de Investigaciones Epidemiológicas).

9.2. Actividades de Investigación y Desarrollo Experimental

9.2.1. Modalidad Proyectos de Investigación Aplicada

El Programa AEDES se compone de proyectos de investigación, los cuales generarán nuevo conocimiento y han sido formulados y orientados a contribuir a distintos componentes de la estrategia EGI para el control del dengue (ver Marco de Referencia) que actualmente se implementa en Colombia. Se articularán en 4 áreas temáticas (Figura 8) con los objetivos de:

1. Fortalecer las estrategias de control de la transmisión y la prevención de la infección
2. Diagnosticar oportunamente la enfermedad y predecir la severidad
3. Generar conocimiento que permitan fortalecer las guías actuales de manejo clínico del paciente con dengue.
4. Fortalecer indicadores de dengue para una apropiada medición de la carga de la enfermedad.

Figura 8. Áreas temáticas y Proyectos



Área Temática 1: Prevención- Control de la Transmisión.

Objetivos del área temática:

- Implementar y evaluar estrategias de control de la transmisión en las diversas fases del vector (larva, adultos)
- Buscar nuevas alternativas para el monitoreo de riesgo ambiental que permitan hacer un control integrado y selectivo del vector.
- Conocer la dinámica de circulación del virus y la susceptibilidad a la infección de la población a riesgo.
- Identificar posibles poblaciones objeto de la vacuna de dengue en Colombia basado en información epidemiológica y clínica y generar información que de soporte a las políticas de inmunización contra el virus.

Proyectos del área temática:

Proyecto 1. Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue

Objetivo: Desarrollar un modelo integrado de análisis y evaluación de variables asociadas a la transmisión (epidemiológica, entomológica y social), que permita facilitar la toma de decisiones informadas para el diseño y evaluación de estrategias de prevención y control de dengue, que respondan a los diversos determinantes de transmisión en contextos locales.

Proyecto 2: Vigilancia y dinámica del virus del dengue como herramienta para la predicción y prevención de epidemias

Objetivo: Implementar y evaluar una estrategia de vigilancia de la circulación del virus del dengue y de la inmunidad poblacional al dengue que genere información útil para planificar actividades de prevención y control en el corto, mediano y largo plazo.

Proyecto 3: Identificación de grupos de edad prioritarios a vacunar en la población infantil y adolescente

Objetivo: Identificar en la población infantil y adolescente de áreas endémicas para dengue los grupos de edad con mayor riesgo de infección y enfermedad clínica por este virus.

Área Temática 2: Diagnóstico y Pronóstico

Objetivos del área temática:

- Evaluar la validez e impacto clínico de las pruebas disponibles para el diagnóstico oportuno y válido del dengue
- Identificar marcadores pronósticos tempranos de severidad.
- Desarrollar y evaluar nuevas tecnologías para el diagnóstico y la predicción de complicaciones del dengue útiles para la toma de decisiones clínicas tempranas

Proyectos del área temática:

Proyecto 4: Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de la validez e impacto de pruebas diagnósticas para dengue en sujetos con síndrome febril

Objetivo: Determinar la utilidad clínica, en términos de validez e impacto, que tiene la detección simultánea de NS1 y anticuerpos específicos para dengue en condiciones reales de los servicios de salud departamentos priorizados en Colombia.

Proyecto 5: Caracterización inmunopatológica de los órganos blanco en pacientes con dengue fatal

Objetivo: Caracterizar los mecanismos inmunopatológicos y el tropismo viral en los órganos afectados de pacientes fallecidos por infección grave con el virus dengue.

Proyecto 6: Impacto de factores nutricionales en la incidencia de dengue y la severidad de la enfermedad

Objetivo: Desarrollar un nuevo método de diagnóstico temprano del dengue, que identifique serotipo responsable, marcadores de predicción de su severidad, que determine presencia de Leptospira e informe en tiempo real a un centro de control epidemiológico.

Proyecto 7: Diseño de tecnologías para el diagnóstico y pronóstico rápido del dengue

Objetivo: Determinar la asociación entre el estado nutricional y la infección por el virus del dengue en niños y adolescentes de 2-16 años, habitantes de Piedecuesta, Colombia.

Área Temática 3: Evaluación de de nuevas alternativas de diagnóstico y de tratamiento

Objetivos del área temática:

- Identificar, validar y transferir algoritmos basados en evidencia de atención en salud a sujetos con dengue en las regiones endémicas de Colombia
- Evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones (incluyendo segundas indicaciones de medicamentos) orientadas a la reducción de la morbilidad por dengue grave y discapacidad atribuible a la enfermedad

Proyectos del área temática:

Proyecto 8: Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la reducción de la carga de la enfermedad por Dengue

Objetivo: Evaluar en pacientes mayores de 5 años con diagnóstico clínico de dengue no complicado la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la Metilprednisolona y/o Pentoxifilina frente a sus placebos en la reducción de la carga de la enfermedad en términos de hospitalización y morbi-mortalidad.

Proyecto 9: Comparación entre Hidroxietilalmidón balanceado y Lactato de Ringer para el manejo choque por dengue.

Objetivo: Evaluar la eficacia de solución Hidroxietilalmidón balanceado comparado con Lactato de Ringer para la reanimación en paciente con choque por dengue.

Área Temática 4: Evaluación de Indicadores para estimar el impacto del dengue en Colombia

Objetivos del área temática:

- Evaluar, mejorar y unificar sistemas de vigilancia para la detección, estudio, confirmación, análisis e interpretación de los caso de dengue en Colombia
- Desarrollar y transferir un sistema de información para la medición cartga de enfermedad en términos de discapacidad y costos generados por la atención de los casos de dengue.
- Validar indicadores de incidencia y severidad del dengue en Colombia

Proyectos del área temática:

Proyecto 10: Fortalecimiento de indicadores del programa de prevención, vigilancia y control de dengue que permitan estimar la carga de enfermedad en las regiones endémicas de Colombia.

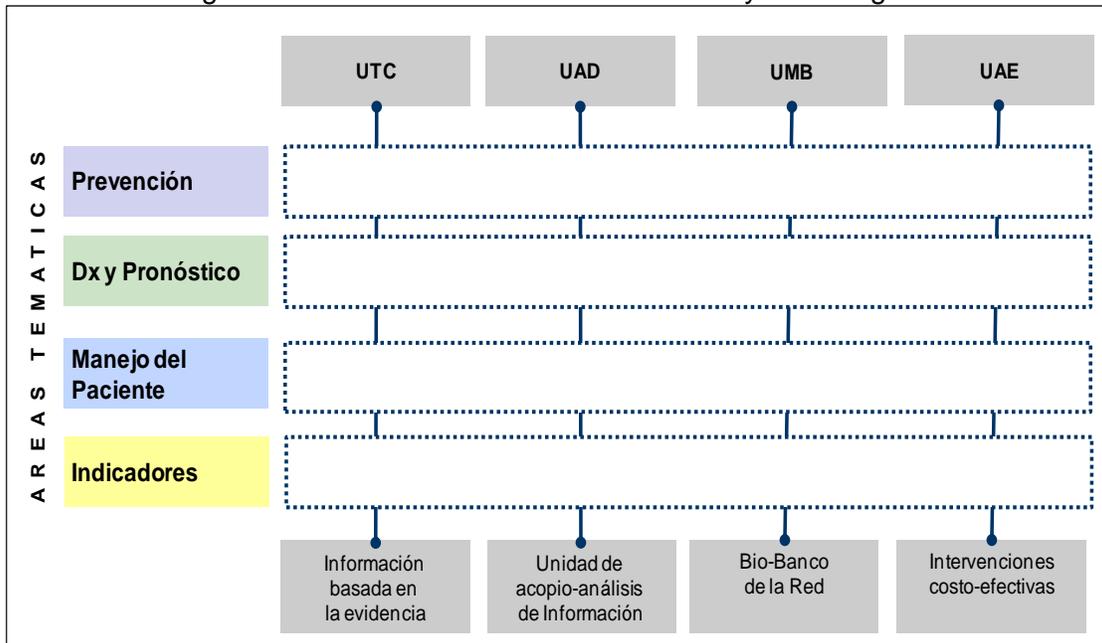
Objetivo: Fortalecer los indicadores del programa de prevención, vigilancia y control de dengue que permitan estimar la carga de enfermedad en las regiones endémicas de Colombia y que sean un soporte para la toma de decisiones en salud pública.

9.3. Servicios Científicos y Tecnológicos (SECIT)

Dentro del Programa AEDES se contempla la creación y fortalecimiento de unidades de investigación y desarrollo científico, tecnológicos y de apropiación del conocimiento para el desarrollo de los proyectos de investigación y la oferta de servicios científicos y tecnológicos.

Cuatro Unidades tendrán a cargo la transferencia de conocimiento, generación de sistemas robustos de información y administración de muestras biológicas. (Figura 9)

Figura 9. Unidades de Servicios Científicos y Tecnológicos



Unidad de Transferencia de Conocimiento - UTC

La reducción de la carga del dengue en países como Colombia requiere distintos tipos de intervenciones, complementarias entre sí. Un factor común a todas ellas es la necesidad de contar con información y conocimiento basado en la evidencia cuya aplicación optimiza los resultados de la atención e incrementa el potencial de la sociedad para reducir el impacto de un problema de salud.

Para ello se requiere de una efectiva y oportuna incorporación a las prácticas del equipo de salud y de quienes tienen la responsabilidad de tomar decisiones en política pública. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2005) transferencia de

conocimiento es "la síntesis, el intercambio y la aplicación de los conocimientos de quienes les corresponde acelerar los beneficios de la innovación global y local en el fortalecimiento de los sistemas de atención y para mejorar la salud de las personas"

El propósito general de una Unidad de Transferencia del Conocimiento (UTC) es el de incrementar la utilización de la evidencia en la toma de decisiones en salud; esto requiere actualización, síntesis, implementación y evaluación de la misma con la expectativa de que la adopción de este conocimiento genere cambios en el cuidado de los individuos e impacte la prestación de los servicios de salud.

Una UTC promueve el intercambio del conocimiento entre individuos que producen la investigación y quienes la utilizan y facilita el acceso, la apreciación crítica, adopción y adherencia de la mejor evidencia científica disponible en el cuidado de la salud, la práctica clínica y la elaboración de políticas para una mejor toma de decisiones

Esta unidad puede desarrollar procesos para la generación primaria de conocimiento, la síntesis de conocimiento (o generación secundaria) y el diseño de herramientas (como Guías de Atención) que faciliten la instrumentación del conocimiento.

La generación primaria de conocimiento proviene del desarrollo de los proyectos de investigación del Programa. La síntesis de conocimiento o generación secundaria de conocimiento implica el uso de metodologías cuantitativas y cualitativas para identificar, apreciar críticamente estudios seleccionados y técnicas que combinen sus resultados. Esto a su vez deberá alimentar Guías y Protocolos de Manejo útiles para la atención formulada como un documento de fácil aplicación en el escenario clínico. La UTC debe prever metodologías para la posterior evaluación de la adherencia a estas Guías por parte de sus usuarios. En el contexto del Programa AEDES, la transferencia del conocimiento busca contribuir a una mayor efectividad de los procesos, sistemas y servicios de las estrategias de control del dengue en desarrollo y aplicación en el país.

Objetivo general

Transferir sistemáticamente información basada en la evidencia a los actores implicados en la estrategia de control del dengue (personal asistencial, autoridades y tomadores de decisiones públicas, comunidad general)

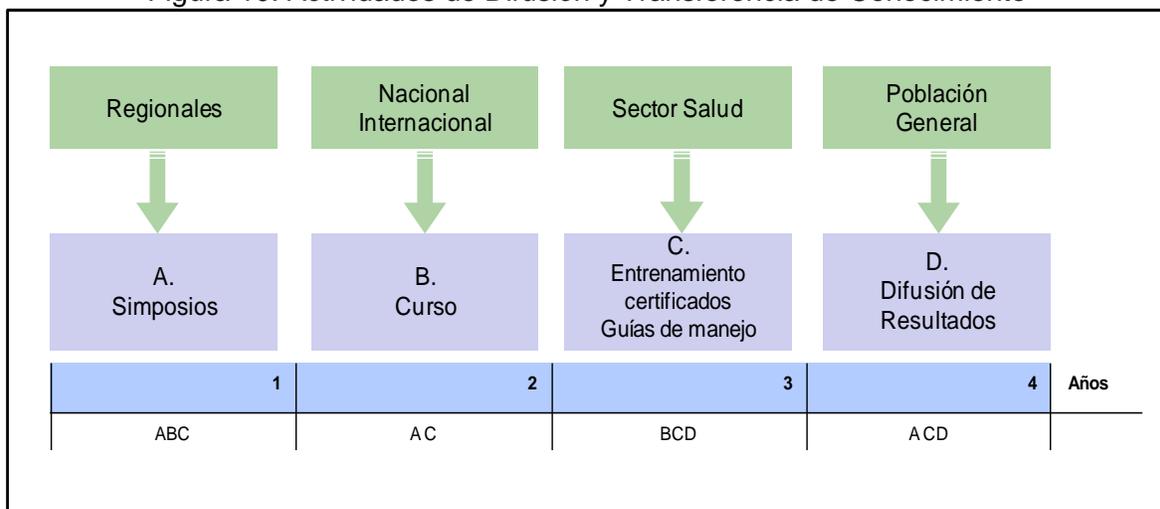
Objetivo específicos

- Apoyar a los investigadores de la red en los procesos de búsqueda y síntesis de información y a establecer los límites de conocimiento existentes alrededor de las hipótesis evaluadas por cada proyecto.
- Evaluar críticamente la evidencia en la literatura y transferir esta información a los distintos tipos de usuarios del programa.
- Identificar vacíos de conocimiento en dengue y ponerlas a consideración de los investigadores quienes consideraran la viabilidad de abordarlas en la ejecución de los distintos proyectos.
- Incorporar al conocimiento disponible el obtenido por los proyectos del programa.
- Generar recomendaciones para evaluación de la UAE acerca de la pertinencia de su incorporación al sistema de salud colombiano.

Asimismo, a través de la UTC el Programa ofrecerá eventos académicos y cursos certificados dirigidos a la comunidad académica y asistencial, las empresas de salud y el estado de las distintas regiones del país. Las estrategias incluirán el desarrollo de simposios temáticos en las regiones participantes, eventos nacionales e internacionales

de educación continua y de cursos de entrenamiento certificado en aspectos clínicos, epidemiológicos, de diagnóstico y control. Estas actividades serán ofrecidas por el Programa con el apoyo de distintos actores de la Red de Conocimiento y Cooperación y bajo un cronograma previamente establecido, establecido por anualidades (Figura 10). Esta actividad de la Red ya inició con la convocatoria al Curso Internacional de Dengue que se realizará del 9 al 14 de Julio del 2012 en Bucaramanga, en asocio con el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Salud, la Organización Panamericana de Salud y la Iniciativa para el Desarrollo de la Vacuna (DVI) (www.cid2012) (ver adjunto Antecedentes de la Red de Cooperación AEDES)

Figura 10. Actividades de Difusión y Transferencia de Conocimiento



Unidad de Análisis de Datos UAD y Unidad de Muestras Biológicas UMB

El Programa ofrecerá servicios de apoyo para la ejecución de los proyectos a través de las unidades de Acopio, Administración y Análisis de Datos (UAD) y de almacenamiento y administración de Muestras Biológicas (UMB). Los objetivos de estas unidades son complementarios.

La UAD apoyará los procesos de captura, almacenamiento y análisis de la información obtenida en cada proyecto del programa y será responsable de las restricciones al acceso de los datos y la elaboración de copias de seguridad actualizadas de las bases electrónicas.

La UMB administrará los bancos de material biológico, sueros, material genético y asilamientos virales principalmente, de la que existirán colecciones por duplicado en instituciones diferentes.

Cada colección llevará un protocolo de recolección, manejo, almacenamiento y generación de códigos para ingreso a la base de datos. El manejo y almacenamiento de muestras será realizado por personal asignado en los proyectos.

La manipulación, uso y almacenamiento de las muestra y cepas se realizará de acuerdo con las medidas de bioseguridad internacionales, y, el manejo ético de datos y material biológico se regirá de acuerdo a las normas definidas por las Organización Mundial de la Salud (www.who.int/ethics/topics/hqdb/en/print.html).

Los datos y muestras biológicas serán administradas de acuerdo a regulación establecida conjuntamente por los investigadores principales de cada proyecto, quienes tendrán acceso a la misma a través de la intranet creada con este objetivo en la página web del Programa.

Personal de las Unidades UAD y UMB estarán a cargo de la revisión, actualización y mantenimiento de las bases de datos que contenga la información de los proyectos y los bancos de material biológico.

Unidad de Análisis Económico UAE

Considerando que ningún sistema de salud puede cubrir todas las potenciales intervenciones frente a un problema de salud, la toma de decisiones requiere de evidencia, que permita priorizarlas. Así además de demostrar pertinencia, seguridad y eficacia la relación entre el impacto esperado de una intervención y sus costos debe ser estudiada siguiendo una metodología apropiada

Una de las principales actividades de una UAE es contribuir a responder preguntas acerca del gasto que asumiría el sistema de salud con la introducción de nuevas intervenciones y el alcance de su beneficio. En el caso del Programa AEDES, las intervenciones con resultados promisorios serán objeto de evaluación económica a fin de establecer relación de impacto y costos y generar recomendaciones acerca de la pertinencia de su implementación en el sistema de salud y las políticas públicas del país

Las evaluaciones económicas suelen establecer comparaciones entre diferentes intervenciones, estrategias, programas o tratamientos, requiriendo de la evaluación de costos e impacto de cada una de las mismas. Uno de los métodos de evaluación económica más utilizado en salud es el de Análisis de Costo-Efectividad (ACE) en el que se evalúan los costos de acciones alternativas para un mismo objetivo, con ventaja respecto a otras aproximaciones (como costo-beneficio) considerando la imposibilidad de valorar la vida humana. El ACE se basa en la estimación de costos para acciones alternativas, bajo supuestos explícitos de impacto, rendimiento y productividad de los recursos e hipótesis sobre precios de insumos que hacen parte de una intervención en salud.

La UAE tiene en cuenta aspectos de la visión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que para estudios de costo-efectividad adopta como enfoque el denominado “Análisis de Costo-efectividad Sectorial” cuyo objetivo es determinar la mejor asignación de recursos entre intervenciones sanitarias que abordan distintos problemas de salud, maximizando el impacto sobre la salud de la población en condiciones de restricción de recursos.

Esta Unidad pretende constituirse en un avance conceptual y metodológico a los estudios que han permitido identificar distintas prioridades con distintos criterios, como son la carga de enfermedad, las preferencias sociales, y los criterios de equidad. Estos criterios deben ser el eje para definir intervenciones costo-efectivas que el sector público pueda financiar, proveer o comprar.

La UAE tiene como enfoque central comparar diferentes intervenciones de salud entre sí. Para esto evaluará los costos en moneda corriente y los DALY¹ como medida de

¹ DALY: Disability-Adjusted Life-Years.

efectividad. La razón costo-efectividad determina el costo de evitar un DALY² con la intervención que se analice, esto permitirá comparar diferentes intervenciones empleadas para abordar el problema de salud.

Los análisis financieros facilitaran ordenar todas las intervenciones teniendo en cuenta el coeficiente de costo-efectividad; éstos permitirán apoyar la discusión sobre prioridades para la asignación de los recursos y ser un insumo más en el momento de priorizar.

Objetivo General

Evaluar desde la perspectiva económica, los resultados y las evidencias obtenidas durante el desarrollo del programa AEDES y establecer la racionalidad de su incorporación a las decisiones en salud y política pública que busquen reducir la carga del dengue en Colombia.

Objetivos Específicos

- Desarrollar la definición operativa de la metodología a utilizar en los análisis financieros.
- Definir operacionalmente los componentes y las variables, que incluye la metodología, y establecer la forma en que estas serán incorporadas para el cálculo de los costos y los resultados en salud.
- Identificar y definir, en consenso con los actores involucrados las Intervenciones Sanitarias evaluadas y con evidencia a las cuales se realizara el análisis de costo-efectividad.
- Realizar un estudio de costos de las Intervenciones Sanitarias, considerando las prestaciones que forman parte del proceso productivo definido en el punto anterior.
- Aplicar la metodología para llegar al Costo Final Relevante para el análisis de costo-efectividad.
- Calcular la efectividad de las intervenciones sanitarias por paciente tratado, considerando los siguientes componentes: i) Eficacia, ii) Adherencia a las intervenciones, iii) Cumplimiento de los responsables
- Estimar, en base a la cobertura actual determinada para cada intervención, los DALY posibles de prevenir si se aumenta la cobertura de la población susceptible de enfermar.
- Construir la relación costo-efectividad para cada intervención estudiada.

La UAE contará con los productos que aporten las Unidades de Transferencia de Conocimiento (UTC), de Análisis de Datos (UAD), y la de Muestras Biológicas (UMB), y entre todas tendrán a cargo la generación de sistemas robustos para la transferencia, adopción, manejo y administración de la información.

² DALY, AVISA, AVAD. Año de vida ajustado en función de la discapacidad. Unidad para medir la cantidad de salud que se pierde como consecuencia de una enfermedad o traumatismo en particular. Se calcula como el valor presente de los años futuros de vida que se pierden como resultado de las muertes prematuras, agregando la discapacidad que se produce en los distintos años de vida. Los DALY tienen además un ajuste por edad.

10. PRODUCTOS

| # | Objetivo específico | Logro/Meta | Indicador |
|----|--|--|--|
| 1) | Desarrollar un modelo integrado de análisis y evaluación de variables asociadas a la transmisión (epidemiológica, entomológica y social), que permita facilitar la toma de decisiones informadas para el diseño y evaluación de estrategias de prevención y control de dengue, que respondan a los diversos determinantes de transmisión en contextos locales. | -Bases de datos y software para análisis de variables asociadas a transmisión -Metodología de análisis estadísticos y espacial para identificar las variables asociadas a transmisión -Metodología de análisis para el seguimiento y evaluación de las intervenciones. -Capacidad de entrenamiento de personal técnico y científico en el modelo de análisis integrado. | Modelo de análisis establecido que pueda ser usado por las diferentes secretarías municipales y departamentales, y que a su vez alimente el Sistema Nacional de Vigilancia de dengue |
| 2) | Implementar y evaluar una estrategia de vigilancia de la circulación del virus del dengue y de la inmunidad poblacional al dengue que genere información útil para planificar actividades de prevención y control en el corto, mediano y largo plazo. | Detección y reporte temprano de nuevos serotipos o genotipos circulantes o cambios en la población viral sugestivos de que se está gestando o iniciando una epidemia de dengue. Medición y seguimiento de la inmunidad poblacional al dengue en el municipio piloto donde se ejecutará este componente del trabajo. | Descripción y estudio del número de serotipos o genotipos nuevos detectados en determinada ciudad o región. Tiempo entre el reporte del nuevo virus y el pico epidémico. Número de encuestas serológicas realizadas y proporción de la muestra calculada en la que efectivamente se determine el estado inmunitario. |
| 3) | Identificar en la población infantil y adolescente de áreas endémicas para dengue los grupos de edad con mayor riesgo de infección y enfermedad clínica por este virus. | Diseño de una política pública nacional de vacunación para dengue. | Número de nuevos criterios para la introducción de la vacuna en una población endémica. |
| 4) | Determinar la utilidad clínica, en términos de validez e impacto, que tiene la detección simultánea de NS1 y anticuerpos específicos para dengue en condiciones reales de los servicios de salud departamentos priorizados en Colombia. | Identificar si las pruebas de diagnóstico rápido para dengue son útiles en condiciones reales de los servicios de salud en Colombia. Establecer la validez e impacto de las pruebas de diagnóstico rápido de dengue en condiciones de la rutina de los servicios de salud en Colombia | Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de probabilidad de las pruebas rápidas de diagnóstico de dengue cuantificadas y valor de P de diferencias en la frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, complicaciones, mortalidad y manejo médico en personas con sospecha de dengue a quienes se les realizan pruebas rápidas de diagnóstico y a quienes no se |

| | | |
|--|---|--|
| | | les realizan. |
| 5) Caracterizar los mecanismos inmunopatológicos y el tropismo viral en los órganos afectados de pacientes fallecidos por infección grave con el virus dengue. | Establecer el tropismo del virus dengue/ Identificar los órganos blanco del virus dengue. Evaluar la magnitud de las reacciones inmunopatológicas en la infección por dengue y su correlación con los estadios del daño tisular | Número de órganos estudiados Diferentes tipos de patrones inmunopatológicos encontrados. |
| 6) Desarrollar un nuevo método de diagnóstico temprano del dengue, que identifique serotipo responsable, marcadores de predicción de su severidad, que determine presencia de Leptospira e informe en tiempo real a un centro de control epidemiológico. | El logro de la especificidad en el serotipo específico de cada dengue NS1 puede ser un reto en la producción de anticuerpos específicos, sin embargo, anticipamos que los anticuerpos con la secuencia de aminoácidos es suficientemente diferente para lograr anticuerpos distingos y específicos. | Nuevo método de laboratorio para el diagnóstico y pronóstico que permita hacer control epidemiológico en tiempo real. |
| 7) Determinar la asociación entre el estado nutricional y la infección por el virus del dengue en niños y adolescentes de 2-16 años, habitantes de Piedecuesta, Colombia. | Creación de estrategias nutricionales de prevención, y predicción encaminadas a reducir el impacto del dengue en la población Colombiana | Diseño de una política nutricional para la población de niños y adolescentes que residen en áreas endémicas en dengue. |
| 8) Evaluar en pacientes mayores de 5 años con diagnóstico clínico de dengue no complicado la eficacia, seguridad y costo-efectividad de la Metilprednisolona frente a su placebo en la reducción de la carga de la enfermedad en términos de hospitalización y morbi-mortalidad. | Implementar una alternativa terapéutica en los pacientes con dengue con el fin de disminuir la frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, incidencia de complicaciones y desenlace final (recuperación o muerte) | Incorporación de resultados a la Guía de manejo de pacientes con dengue |
| 9) Evaluar la eficacia de solución Hidroxietilalmidón balanceado comparado con Lactato de Ringer para la reanimación en paciente con choque por dengue. | Implementar una alternativa terapéutica en los pacientes con dengue con el fin de disminuir la frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, incidencia de complicaciones y desenlace final (recuperación o muerte) | Incorporación de resultados a la Guía de manejo de pacientes con dengue |
| 10 Fortalecer los indicadores del programa de prevención, vigilancia y control de dengue que permitan estimar la carga | Indicadores de dengue que permiten estimar la carga de enfermedad en monitoreo continuo. | Número de nuevos indicadores incluidos en el sistema de vigilancia nacional en monitoreo continuo. |

de enfermedad en las regiones endémicas de Colombia y que sean un soporte para la toma de decisiones en salud pública.

11 Objetivos de las ACTI

| | | |
|---|---|--|
| Consolidación de la Red de Conocimiento y Cooperación. | Articular distintos actores para ejecutar actividades de CTI | Número de integrantes de la Red vinculados a las actividades del Programa. |
| | Ejecutar con eficiencia los proyectos del Programa | Nivel de ejecución de los proyectos en relación con el cronograma |
| | Ofrecer y estimular la formación del recurso humano (FRH) | Número de personas vinculadas a las diferentes modalidades de FRH |
| UTC: Transferir información basada en la evidencia a los actores implicados en la estrategia de control del dengue. | Reducir brechas del conocimiento en el área, en el personal asistencial, autoridades y tomadores de decisiones públicas | Nivel de apropiación de Guías y Recomendaciones. Numero de personas Certificadas por área temática. |
| UAD: Apoyará los procesos de captura, almacenamiento y análisis de la información obtenida en cada proyecto del programa. | Contar con sistemas robustos para la consolidación y análisis de información clínica , epidemiológica y de laboratorio | Número y tipo de software desarrollados para captura de datos. Complejidad de los modelo de análisis desarrollados para integrar la información obtenida de los diferentes de proyectos. |
| | Elaboración de protocolos de recolección, manejo, almacenamiento y generación de códigos para ingreso a la base de datos. | Número y calidad de protocolos de acuerdo a revisión de pares. Cumplimiento de cronogramas para la revisión y actualización y de las bases de datos. |

| | | |
|---|--|---|
| UMB: administrará los bancos de material biológico, sueros, material genético y aislamientos virales | Manipulación de muestra y cepas de acuerdo con las medidas de bioseguridad | Número de eventos que indiquen baja adherencia: a las normas de bioseguridad. |
| | Administración de la UMB concertada con los investigadores y demás actores de la Red. | Creación de intranet Para el acceso oportuno de los investigadores a la información de la UMB |
| UAE: Evaluar desde la perspectiva económica, los resultados y las evidencias obtenidas durante el desarrollo del programa Aedes, destinadas a reducir la mortalidad o discapacidad; con el fin de garantizar mayor racionalidad en la toma de decisiones, el uso y la asignación de los recursos. | Apoyar al decisor con evidencia científica y económica para la priorización de las intervenciones sanitarias | 100% de las intervenciones sanitaria con análisis costo-beneficio realizado |

11. RESULTADOS

En la siguiente tabla se consolidan los resultados de todos los Proyectos de Investigación y ACTI que conforman el Programa, a nivel de Formación para fortalecer la comunidad científica, Publicaciones que contribuyen a la apropiación social del conocimiento, y la generación de nuevo conocimiento

- **Fortalecimiento Comunidad Científica:**

| Formación | Descripción | Personas | Beneficiario |
|----------------------------|--|----------|-------------------------------|
| Post Doctorado | Estudiante de Doctorado | 2 | Instituciones de la red AEDES |
| Doctorado | Estudiante de Doctorado en Biología, epidemiología o salud pública | 1 | Instituciones de la red AEDES |
| Maestría / Especialización | Estudiante de maestría en epidemiología, maestría del área social o biología | 21 | Instituciones de la red AEDES |
| Jóvenes investigadores | Profesionales del área de la salud que sean jóvenes investigadores. | 12 | Instituciones de la red AEDES |

• **Apropiación Social del Conocimiento:**

| Publicación | Descripción | Cantidad | Beneficiario |
|------------------------------------|--|----------|---|
| Artículo en Revista | Publicación de resultados | 20 | Personal de atención en salud y autoridades de salud |
| Presentación en eventos académicos | Participación activa en congresos, simposios, etc. | 25 | Personal de salud y comunidad científica |
| Capítulos de libros | En un libro de enfermedades infecciosas , microbiología o epidemiología | 4 | Estudiantes de áreas de la salud, y personal de atención en salud |
| Revisiones | Revisión sistemática de la literatura. Tres por año | 12 | Personal de salud y comunidad científica |
| Evento Nacional o Internacional | Curso Internacional de Intervención Integral de Dengue. Uno cada dos años. | 2 | Personal de salud y comunidad científica |
| Simposios Regionales | Tres cada año, distribuidos las Regiones participantes | 12 | Personal de salud Coordinadores de programas de ETV Autoridades de Salud municipales y departamentales. |
| Memorias | Curso Internacional de Intervención Integral de Dengue. Uno cada dos años. | 2 | Personal de salud y comunidad científica |
| Guías | Guías de manejo a pacientes, diagnóstico por el laboratorio, Vigilancia Epidemiológica | 3 | Personal de salud y comunidad científica |

• **Generación de nuevo Conocimiento:**

| Proyecto | Resultado | Descripción | Cantidad | Beneficiario |
|----------|---------------------------------|---|----------|-------------------------------|
| 1 | Alianzas técnicas o comerciales | Esta propuesta está basada en la alianza de los Centros autónomos – CIDEIM, CIC, CIB y CIF donde concurren grupos multidisciplinarios | 4 | Comunidad Científica Nacional |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| | Capacidades de Innovación tecnológica | Este proyecto busca el desarrollo de un sistema de información el cual es un resultado de innovación tecnológica | 1 | Comunidad Científica Nacional e Internacional. |
| | Divulgación general | Los resultados de este proyecto se presentarán en congresos nacionales e internacionales | 4 | Comunidad Científica Nacional e Internacional |
| | Patente | El desarrollo del sistema de información será un producto patentable | 1 | Comunidad Científica Nacional e internacional. |
| | Talleres | Se realizarán talleres al personal responsable de la vigilancia y control de las ETV en las Secretarías Departamentales de Salud | 3 | Comunidad de Salud Pública Nacional |
| 2 | Implementación de un sistema de vigilancia del virus | Conocimiento detallado de la circulación de DENV y de la dinámica de sus poblaciones con capacidad de predecir epidemias | 5 | Secretarías seccionales de salud y la población por ellos atendida |
| | Estimación de la prevalencia de la inmunidad al DENV | Permitirá identificar la edad óptima para aplicar la vacuna contra dengue | 1 | Secretarías Departamentales y municipales de salud. |
| | Identificación de marcadores moleculares de severidad | Identificación de nuevos polimorfismos potencialmente implicados en virulencia | 1 | Comunidad científica |
| | Formulación de un modelo predictivo del comportamiento del dengue en Colombia | Herramienta de trabajo que le permitirá a las autoridades de salud planear y mejorar la oportunidad de las medidas de control | 1 | Autoridades nacionales, departamentales y locales de salud y comunidad en general |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| 3 | Fortalecimiento de la prevención de la enfermedad | Diseño de una política pública nacional de vacunación para dengue. | 1 | Comunidad en general |
| 4 | Generar conocimiento con relación al rendimiento de las pruebas diagnósticas para dengue basadas en condiciones de la rutina de los servicios de salud en Colombia | Informe final (1), publicación (1) y ponencias (2) de los resultados del estudio | 4 | La comunidad científica podrá conocer el rendimiento de las pruebas NS1 sola o en combinación con la detección de anticuerpos en diferentes contextos epidemiológicos, producir nuevos desarrollos en métodos diagnósticos y valorar la potencial utilidad de la inclusión de estas pruebas en algoritmos diagnósticos para aplicar en investigaciones en dengue y en estudios posteriores de impacto, costo-efectividad, evaluación de vacunas y detección precoz de epidemias. |
| | Generar conocimiento con relación al impacto de las pruebas diagnósticas para dengue basadas en condiciones de la rutina de los servicios de salud en Colombia | Informe final (1), publicación (1) y ponencias (2) de los resultados del estudio | 4 | Esta información es útil para las autoridades de salud a nivel nacional e internacional, las entidades promotoras y las instituciones de servicios de salud y la comunidad en general. El conocimiento |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| | | | | generado proveerá un insumo para la toma de decisiones con relación a la implementación o no de pruebas rápidas de diagnóstico de dengue en Colombia |
| 5 | Esclarecimiento inmunopatología del dengue grave | Contribuir con información crítica con el propósito de impactar en un futuro el manejo y el diagnóstico oportuno del dengue grave. El uso basado en evidencia generada tendría impacto en el manejo adecuado y oportuno de los casos de dengue para prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad por esta causa. | 1 | Autoridades nacionales, departamentales y locales de salud y comunidad en general. |
| 6 | Generación de nuevos conocimientos | Nueva Tecnología Diagnostico Dengue | 1 | Servicios de salud |
| 7 | Fortalecimiento de la prevención de la enfermedad | Creación de estrategias de prevención, y predicción encaminadas a reducir el impacto del dengue en la población Colombiana | 1 | Comunidad en general |
| 8 | Mejoramiento de la guía de dengue | Inclusión de nuevas alternativas de tratamiento del dengue | 1 | Autoridades nacionales, departamentales y locales de salud y comunidad en general |
| 9 | Mejoramiento de la calidad de atención | Establecer opción de tratamiento para Choque Dengue | 1 | Comunidad general |

| | | | | |
|----|--|---|---|---|
| 10 | Mejoramiento en la vigilancia epidemiológica | Inclusión de nuevos indicadores que permitan medir adecuadamente el impacto del dengue en la sociedad colombiana. | 1 | Autoridades nacionales, departamentales y locales de salud y comunidad en general |
|----|--|---|---|---|

12. IMPACTOS

| Impacto | Año | Descripción |
|---|---------------|--|
| Calidad y oportunidad en la prestación de servicios: | A partir 2014 | Disponibilidad de un método de diagnóstico válido para dengue en las entidades de salud de Colombia. Mejoría en el atención oportuna de los pacientes con dengue que conduzca a reducción de las complicaciones |
| Impactos científicos y tecnológicos del proyecto en las entidades participantes | A partir 2014 | Ampliación de las capacidades investigativas por fortalecimiento de los laboratorios y capacitación del personal. |
| Epidemiológico en la población Impacto en la carga de la enfermedad | A partir 2016 | Disminución de la incidencia de dengue grave y de letalidad por dengue. |
| Socioeconómicos | A partir 2015 | Disminución de la discapacidad y costos para la familia, las empresas y los servicios por un diagnóstico precoz y manejo oportuno y adecuado de los casos de dengue |
| Científicos y tecnológicos | A partir 2014 | Comprensión del rendimiento de pruebas diagnósticas de dengue en diferentes contextos epidemiológicos de transmisión de dengue y de los factores |
| Ambiente y sociedad | Mediano plazo | Mejoría de la calidad de atención en los servicios de salud. |

13. POBLACIÓN AFECTADA Y OBJETIVO POR EL PROBLEMA

De los 1.123 municipios de todo el país, 814 tienen condiciones ecológicas y epidemiológicas favorables para la transmisión de dengue, lo que corresponde a un total de población a riesgo para dengue en todo el país de 21.916.394.

Para la ejecución de los proyectos del Programa AEDES serán elegibles los 46 municipios donde en la última década (1999-2010) se han reportado el 80% de los casos de dengue de los nueve departamentos participantes: Santander, Valle, Antioquia, Risaralda, Casanare, Arauca, Meta, Huila y Norte de Santander (Padilla, JC., Rojas, DP. Saenz – Gomez, R. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. En prensa). Estos municipios reúnen además criterios que son determinantes de la transmisión de dengue en el país como densidad poblacional, incidencia acumulada y población a riesgo (Tabla 1).

Tabla 1.

| NUMERO | DEPARTAMENTO | MUNICIPIO | TOTAL CASOS 1999-2010 | POBLACION A RIESGO | INCIDENCIA X 100.000 |
|--------|--------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
| 1 | NORTE DE SANTANDER | CÚCUTA | 32326 | 609656 | 5302.33 |
| 2 | SANTANDER | BUCARAMANGA | 32242 | 519384 | 6207.74 |
| 3 | VALLE | SANTIAGO DE CALI | 32128 | 2258025 | 1422.84 |
| 4 | ANTIOQUIA | MEDELLIN | 23889 | 2361134 | 1011.76 |
| 5 | RISARALDA | PEREIRA | 21461 | 388627 | 5522.26 |
| 6 | HUILA | NEIVA | 18595 | 315857 | 5887.16 |
| 7 | SANTANDER | FLORIDABLANCA | 16528 | 253128 | 6529.50 |
| 8 | VALLE | PALMIRA | 15872 | 239516 | 6626.70 |
| 9 | META | VILLAVICENCIO | 14891 | 428980 | 3471.26 |
| 10 | ARAUCA | ARAUCA | 7992 | 72522 | 11020.10 |
| 11 | CASANARE | YOPAL | 7596 | 114590 | 6628.85 |
| 12 | VALLE | BUGA | 6257 | 99372 | 6296.54 |
| 13 | RISARALDA | DOSQUEBRADAS | 6205 | 184343 | 3366.01 |
| 14 | SANTANDER | BARRANCABERMEJA | 5939 | 173167 | 3429.64 |
| 15 | SANTANDER | GIRÓN | 5604 | 147732 | 3793.36 |
| 16 | SANTANDER | PIEDRECUESTA | 4967 | 112898 | 4399.55 |
| 17 | ANTIOQUIA | BELLO | 4412 | 421434 | 1046.90 |
| 18 | HUILA | GARZÓN | 4344 | 39541 | 10986.07 |
| 19 | ANTIOQUIA | ITAGÚÍ | 4137 | 236006 | 1752.92 |
| 20 | VALLE | TULUÁ | 3951 | 176059 | 2244.13 |
| 21 | HUILA | PITALITO | 3845 | 70493 | 5454.44 |
| 22 | NORTE DE SANTANDER | LOS PATIOS | 3432 | 71483 | 4801.14 |
| 23 | META | ACACÍAS | 3299 | 54005 | 6108.69 |
| 24 | NORTE DE SANTANDER | VILLA DEL ROSARIO | 2760 | 78869 | 3499.47 |

Programa AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad

| | | | | | |
|------------------------------|--------------------|----------------------|------|-----------------|----------|
| 25 | CASANARE | AGUAZUL | 2671 | 26452 | 10097.54 |
| 26 | SANTANDER | SAN GIL | 2534 | 39568 | 6404.16 |
| 27 | HUILA | LA PLATA | 2300 | 24232 | 9491.58 |
| 28 | NORTE DE SANTANDER | OCAÑA | 2181 | 86193 | 2530.37 |
| 29 | ARAUCA | SARAVENA | 2114 | 31015 | 6816.06 |
| 30 | CASANARE | VILLANUEVA | 2075 | 19799 | 10480.33 |
| 31 | VALLE | CARTAGO | 1971 | 127936 | 1540.61 |
| 32 | ARAUCA | TAME | 1867 | 19638 | 9507.08 |
| 33 | META | PUERTO LÓPEZ | 1804 | 21110 | 8545.71 |
| 34 | ANTIOQUIA | ENVIGADO | 1780 | 199319 | 893.04 |
| 35 | VALLE | SAN PEDRO | 1737 | 6873 | 25272.81 |
| 36 | ARAUCA | ARAUQUITA | 1627 | 17597 | 9245.89 |
| 37 | HUILA | PALERMO | 1565 | 14815 | 10563.62 |
| 38 | SANTANDER | EL CARMEN DE CHUCURÍ | 1524 | 13449 | 11331.70 |
| 39 | SANTANDER | SOCORRO | 1502 | 24570 | 6113.15 |
| 40 | VALLE | YUMBO | 1448 | 95818 | 1511.20 |
| 41 | HUILA | CAMPOALEGRE | 1418 | 25481 | 5564.93 |
| 42 | SANTANDER | RIONEGRO | 1380 | 6616 | 20858.52 |
| 43 | VALLE | CAICEDONIA | 1305 | 24378 | 5353.19 |
| 44 | RISARALDA | BELÉN DE UMBRÍA | 1271 | 13052 | 9737.97 |
| 45 | CASANARE | PAZ DE ARIPORO | 1237 | 18635 | 6638.05 |
| 46 | RISARALDA | LA VIRGINIA | 929 | 31265 | 2971.31 |
| POBLACION BENEFICIADA | | | | 10283367 | |

A partir de este conjunto de municipios elegibles, de acuerdo a los requerimientos de cada proyecto se elaboró un listado de municipios seleccionados de cada uno de los departamentos participantes.

El Proyecto 1 (Ver Anexo Plataforma PE-01 Descripción de la Alternativa - Proyectos y Cronograma) se desarrollará en municipios endémicos con población entre 30.000 y 250.000 habitantes o municipios con alta incidencia cercanos a los mayores cascos urbanos de los departamentos donde sea posible con comunas específicas (Tabla 2)

Tabla 2.

| NUMERO | DEPARTAMENTO | MUNICIPIO | POBLACION |
|-----------------------|--------------|-----------------|-----------|
| 1 | META | ACACÍAS | 54005 |
| 2 | RISARALDA | LA VIRGINIA | 31265 |
| 3 | VALLE | PALMIRA | 127936 |
| 4 | SANTANDER | GIRÓN | 147732 |
| 5 | ANTIOQUIA | BELLO | 421434 |
| 6 | SANTANDER | BARRANCABERMEJA | 173167 |
| 7 | VALLE | TULUÁ | 176059 |
| 8 | RISARALDA | DOSQUEBRADAS | 184343 |
| 9 | ANTIOQUIA | ENVIGADO | 199319 |
| POBLACION BENEFICIADA | | | 1.515.260 |

Aunque finalmente el proyecto se ejecutará en 5 municipios, se listan 9 puesto que se requiere gestión y aceptación de los gobiernos locales; dado el caso que no se logre contar con la anuencia municipal en los 5 primeros se continuará gestionando con los municipios restantes.

Los proyectos (Ver Anexo Plataforma PE-01 Descripción de la Alternativa - Proyectos y Cronograma) 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 son estudios poblacionales (ensayos clínicos ambulatorios y hospitalarios y estudios de cohorte), que se desarrollarán en municipios con poblaciones superiores a 150.000 habitantes y en la que de acuerdo a la incidencia exista alta transmisión de dengue; lo anterior a fin de obtener la inclusión de sujetos y muestras biológicas requeridas por los respectivos proyectos. Para ello a partir de 16 municipios preseleccionados (Tabla 3) se escogerán entre 10 y 12 municipios para la ejecución de estudios arriba mencionados. Esta selección final estará ajustada a los requerimientos de cada proyecto y el resultado de las gestiones a nivel municipal y con los centros de atención en salud.

Tabla 3.

| NUMERO | DEPARTAMENTO | MUNICIPIO | CASOS | POBLACION |
|--------|--------------------|------------------|-------|-----------|
| 1 | NORTE DE SANTANDER | CÚCUTA | 32326 | 609656 |
| 2 | SANTANDER | BUCARAMANGA | 32242 | 519384 |
| 3 | VALLE | SANTIAGO DE CALI | 32128 | 2258025 |
| 4 | ANTIOQUIA | MEDELLIN | 23889 | 2361134 |
| 5 | RISARALDA | PEREIRA | 21461 | 388627 |
| 6 | HUILA | NEIVA | 18595 | 315857 |
| 7 | SANTANDER | FLORIDABLANCA | 16528 | 253128 |
| 8 | VALLE | PALMIRA | 15872 | 239516 |
| 9 | META | VILLAVICENCIO | 14891 | 428980 |
| 10 | ARAUCA | ARAUCA | 7992 | 72522 |

Programa AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad

| | | | | |
|------------------------------|-----------|-----------------|------|------------------|
| 11 | CASANARE | YOPAL | 7596 | 114590 |
| 12 | VALLE | BUGA | 6257 | 99372 |
| 13 | RISARALDA | DOSQUEBRADAS | 6205 | 184343 |
| 14 | SANTANDER | BARRANCABERMEJA | 5939 | 173167 |
| 15 | SANTANDER | PIEDECUESTA | 4967 | 112898 |
| 16 | ANTIOQUIA | BELLO | 4412 | 421434 |
| POBLACION BENEFICIADA | | | | 8.522.633 |

Para el Proyecto número 10 (Ver Anexo Plataforma PE-01 Descripción de la Alternativa - Proyectos y Cronograma) se tomarán todos los municipios listados en la Tabla 1, teniendo en cuenta que se requiere la información epidemiológica completa para poder hacer la evaluación de los indicadores de dengue.

Figura 11. Entes Territoriales participantes. Población afectada y objetivo del Programa.



14. BENEFICIOS PREVISTOS DEL PROGRAMA

Se espera que el conocimiento e información generados con la ejecución de los proyectos del Programa AEDES sean apropiados por los organismos gubernamentales, incorporados para fortalecer la EGI. En consecuencia se esperan los siguientes beneficios:

1. Reducir la incidencia del dengue al menos a 110*100.000 habitantes en los municipios intervenidos por el modelo.
2. Contribuir a la prevención de epidemias y a la formulación de políticas públicas (criterios para la introducción de una vacuna, modificación de factores asociados a severidad de la enfermedad).
3. Dotar al equipo de salud de nuevas y validas alternativas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los casos de dengue.
4. Reducir la letalidad por debajo del 2%.
5. Dotar de indicadores a las autoridades del nivel local o regional para priorizar el gasto público de acuerdo con el impacto de las distintas intervenciones.
6. En términos de reducción de costos directos de atención esto se traduciría en una disminución del gasto de \$20.494.695.792 a \$11.083.621.295, con una diferencia anual de \$9.411.074.497. En reducción de costos por discapacidad la diferencia sería de \$2.122.470.835 por año. Así una reducción de la incidencia anual del dengue en los municipios beneficiarios de 457 casos/100.000 habitantes a 223 casos/100.000 habitantes conduciría a una disminución de la carga económica de \$11.533.673.412 para los departamentos que participan en el Programa.

COSTOS POR ATENCION

| | |
|--------------|---|
| 10.037.893 | Población a riesgo (46 municipios, que acumulan el 80% casos dengue departamentos de Santander/Arauca/Casanare/Meta/Huila/N.Santander/Antioquia/Risaralda /Valle) |
| 457x100.000h | Tasa de incidencia anual (promedio Listado de los Municipios elegibles) |
| 100 | |
| 45.873 | |

| 457x100.000h | Línea base | | | | Costo/persona | Costo Total |
|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| | Sintomáticos 20% | 45.873 | Ambulatorios 70% | 32.111 | \$ 166.070 | \$ 5.332.673.770 |
| | | Hospitalarios 30% | 13.762 | \$ 1.101.731 | \$ 15.162.022.022 | |
| | | | | | | \$ 20.494.695.792 |

| 223x100.000h | Reducción 50% | | | | Costo/persona | Costo Total |
|--------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------|------------------|-------------------|
| | Sintomáticos 20% | 22.937 | Ambulatorios 70% | 16.056 | \$ 179.621 | \$ 2.883.999.785 |
| | | Hospitalarios 30% | 6.881 | \$ 1.191.632 | \$ 8.199.621.509 | |
| | | | | | | \$ 11.083.621.295 |

Diferencia Costos por Atención \$ 9.411.074.497

COSTOS POR DISCAPACIDAD

| | |
|------------|---|
| \$ 566.700 | SMMLV 2012 |
| \$ 67.800 | Aux Trans |
| <hr/> | |
| \$ 634.500 | Total SMLV |
| \$ 21.150 | Costo un día |
| \$ 23.791 | Costo con incremento por inflación cuarto año |

| Costos por Discapacidad | # casos | Un día | Costos 1 día | 5 días | Costos 5 días |
|-------------------------|-----------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| | 45.873 | \$ 21.150 | \$ 970.213.950 | \$ 105.750 | 4.851.069.750 |
| 22.937 | \$ 23.791 | \$ 545.694.167 | \$ 118.955 | 2.728.470.835 | |

Diferencia Costos por Discapacidad \$ 2.122.598.915

TOTAL DISMINUCIÓN COSTOS POR ATENCION Y POR DISCAPACIDAD \$ 11.533.673.412

Beneficios en el horizonte de tiempo

| Año 1 | Año 2 y 3 | Año 4 |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Organización e inicio del Programa. • Fortalecimiento de la capacidad instalada del Laboratorio departamental de Salud Pública • Fortalecimiento de la capacidad en Ciencia y Tecnología de las Universidades participantes | <ul style="list-style-type: none"> • Capacitación en control del dengue de funcionarios de las Secretarías locales y equipos de salud. • Fortalecimiento de los programas de control del dengue local: vigilancia virológica y vigilancia entomológica. • Fortalecimiento de programas de posgrado: maestría y doctorado • Generación de nuevo conocimiento en métodos diagnóstico del dengue y factores de riesgo y nuevas alternativas de tratamiento. • Conocimiento de la prevalencia de infección por dengue en Santander (Piedecuesta) y Risaralda (Dosquebradas) | <ul style="list-style-type: none"> • Contar con un nuevo dispositivo para diagnóstico y pronóstico del dengue. • Recomendaciones basadas en la evidencia a los niveles de decisión del estado y el sector, para disminuir la carga de enfermedad. • Poner a disposición del equipo de salud de las distintas regiones, guías del manejo clínico útiles para la disminución de la morbi-mortalidad del dengue • <u>Contar</u> con información válida para la introducción de la vacuna, una vez esté disponible |

15. CRONOGRAMA POR FASES

El Programa tendrá una duración de cuatro años.

| N° Actividad | Actividad | Inicio | Final | Ejecución en |
|--------------|--|----------|----------|--------------|
| Proyecto 1 | Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue | Oct 2012 | Sep 2016 | Meses |
| Proyecto 2 | Vigilancia y dinámica del virus del dengue como herramienta para la predicción y prevención de epidemias | Oct 2012 | Sep 2016 | Meses |
| Proyecto 3 | Identificación de grupos de edad prioritarios a vacunar en la población infantil y adolescente | Oct 2012 | Sep 2016 | Meses |
| Proyecto 4 | Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de la validez e impacto de pruebas diagnósticas para dengue en sujetos con síndrome febril | Oct 2012 | Sep 2015 | Meses |
| Proyecto 5 | Caracterización inmunopatológica de los órganos blanco en pacientes con dengue fatal | Ene 2013 | Dic 2015 | Meses |
| Proyecto 6 | Impacto de factores nutricionales en la incidencia de dengue y la severidad de la enfermedad | Oct 2012 | Sep 2015 | Meses |
| Proyecto 7 | Diseño de tecnologías para el diagnóstico y pronóstico rápido del dengue | Ene 2013 | Jun 2016 | Meses |
| Proyecto 8 | Evaluación de la eficacia del uso de Metilprednisolona y Pentoxifilina en la reducción de la carga de la enfermedad por Dengue | Oct 2012 | Mar 2016 | Meses |
| Proyecto 9 | Comparación entre Hidroxietilalmidón balanceado y Lactato de Ringer para el manejo choque por dengue. | Ene 2013 | Jun 2015 | Meses |
| Proyecto 10 | Evaluación de indicadores del programa de prevención, vigilancia y control de dengue para medir la carga de enfermedad en las | Oct 2012 | Sep 2016 | Meses |

| regiones endémicas de Colombia | | | | |
|--------------------------------|--|----------|----------|-------|
| Proyecto 11 | Actividades de ciencia, tecnología e innovación del programa | Oct 2012 | Sep 2016 | Meses |

16. ANÁLISIS DE RIESGOS

La implementación de un nuevo sistema de vigilancia en salud pública puede generar resistencia en las autoridades de salud y en las instituciones prestadoras de servicios de salud (Ministerio de Protección Social, Secretarías de Salud Departamental, Laboratorios de Salud Pública). Probabilidad mediana. Puede generar falta de homogeneidad en la entrada de datos al sistema. Puede remediarse recurriendo al banco de cepas del INS o buscando fuentes alternativas de las muestras.

El montaje y mantenimiento del sistema de aislamiento viral basado en cultivo celular está sometido a frecuentes dificultades por problemas técnicos (contaminación, toxicidad). Probabilidad mediana. Puede solucionarse congelando las muestras o apoyándose en otros laboratorios de la red.

Algunos serotipos pueden no circular durante algunos años lo que no permitiría cumplir con el número esperado de cepas a estudiar. Probabilidad baja. No impactaría la calidad de la información ni de los análisis.

Los datos epidemiológicos no son igualmente confiables en los diferentes departamentos y ciudades. Probabilidad mediana. Puede generar sesgos y otras dificultades en los análisis estadísticos. Debe vigilarse la calidad de dichos datos y tenerse en cuenta en los análisis.

La población puede presentar resistencia a la toma seriada de muestras para los estudios serológicos. Probabilidad alta. Puede disminuir el poder de las inferencias sobre la susceptibilidad al dengue. Su impacto se puede reducir con una muestra alta para cubrir los rechazos.

La confiabilidad de los modelos predictivos estaría limitada se la calidad de los datos con los que se alimente el modelo es baja. Probabilidad baja. Esto puede disminuir el poder predictivo del modelo. Se previene con un control de calidad a la información entrante.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* **2002**; 324:1563–6.
2. [Stephenson JR](#). The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 643-6.
3. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* **2003**; 27:1–13.
4. Pan American Health Organization, World Health Organization. 2010: Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2010 (to week noted by each country). *Epidemiological Week/EW* 49. Update: December 10, 2010. Disponible en:
5. http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/dengue_cases_2010_december_10_2%20.pdf
6. Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, et al. (2005) Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 72: 60–66.
7. [Endy TP](#), [Anderson KB](#), [Nisalak A](#), [Yoon IK](#), [Green S](#), [Rothman AL](#), et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e975.
8. Balmaseda A, Standish K, Mercado J C, Matute J C, Tellez Y, Saborió S, et al. Trends in Patterns of Dengue Transmission over 4 Years in a Pediatric Cohort Study in Nicaragua. *J Infect Dis*. 2010;201(1):5-14.
9. [Fried JR](#), [Gibbons RV](#), [Kalayanarooj S](#), [Thomas SJ](#), [Srikiatkachorn A](#), [Yoon IK](#), et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(3):e617.
10. [Webster DP](#), [Farrar J](#), [Rowland-Jones S](#). Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(11):678-87.
11. [Rodriguez-Barrquer I](#), [Cordeiro MT](#), [Braga C](#), [de Souza WV](#), [Marques ET](#), [Cummings DA](#). From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Jan 4;5(1):e935.
12. Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA). Mortalidad por causas Evitables No. 12. Colombia. Sem. Epi No. 41 de 2003. http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/bolemort_12.htm.
13. Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2007, 21:254–260.
14. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9: 800-809.
15. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2009. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control.
16. [Lei HY](#), [Yeh TM](#), [Liu HS](#), [Lin YS](#), [Chen SH](#), [Liu CC](#). Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8:377-88.
17. Rothman A. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest* 2004;113: 946–951.
18. [Ho LJ](#), [Wang JJ](#), [Shao MF](#), [Kao CL](#), [Chang DM](#), [Han SW](#), et al. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *J Immunol* 2001; 166: 1499-506.

19. Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA). Boletín de Vigilancia Epidemia por Dengue en Colombia. Boletín 34: Agosto 21 a 27 de 2011.
20. Clark DV, Mammen MP Jr, Nisalak A, Puthimethee V, Endy TP. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:786-91.
21. Shepard D, Coudeville L, Halasa YA., Zambrano B, and Dayan GH. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011;84(2):200–7.
22. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition. 2009.
23. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Actualización la situación de Dengue en las Américas. Publicado 11 de febrero de 2011. Visitado 17 junio de 2011. http://bvs.insp.mx/local/File/2011_02_febrero_brote_dengue.pdf
24. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365:1147-52.
25. Noisakran S, Perng GC. Alternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome (DSS) in dengue virus infection. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:401-8.
26. Maron GM, Clara AW, Diddle JW, et al. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:324-9.
27. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis* 1997; 176:313-21.
28. Nguyen TH, Nguyen TL, Lei HY, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72:370-4.
29. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:272-7.
30. Klassen P, Biesalski HK, Mazariegos M, Solomons NW, Furst P. Classic dengue fever affects levels of circulating antioxidants. *Nutrition* 2004;20:542-7.
31. Widagdo. Blood zinc levels and clinical severity of dengue hemorrhagic fever in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39:610-6.
32. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *World Health Organ Monogr Ser* 1968;57:3–329.
33. Nguyen TH and others. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. 2005. *Am J Trop Med Hyg* 72: 370–374.
34. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S14-9.
35. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009; 55:123-39.
36. Villamor E, Koulinska IN, Furtado J, et al. Long-chain n-6 polyunsaturated fatty acids in breast milk decrease the risk of HIV transmission through breastfeeding. *Am J Clin Nutr* 2007;86:682-9.
37. Thienprasert A, Samuhaseneetoo S, Popplestone K, West AL, Miles EA, Calder PC. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J Pediatr* 2009;154:391-5.
38. Pastor N, Soler B, Mitmesser SH, Ferguson P, Lifschitz C. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased

- incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:850-5.
39. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:617-32.
 40. Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Baylin A. Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2011.
 41. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113-9.
 42. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011;54:887-93.
 43. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99:389-93.
 44. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-8.
 45. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:563-7.
 46. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.
 47. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
 48. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d5094.
 49. Long KZ, Garcia C, Ko G, et al. Vitamin A modifies the intestinal chemokine and cytokine responses to norovirus infection in Mexican children. *J Nutr* 2011;141:957-63.
 50. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr* 2004;24:255-75.
 51. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics* 2008;121:326-36.
 52. WHO Commission on Macroeconomics and Health: Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva, World Health Organization 2001.