

IMPLEMENTACIÓN PROGRAMA MULTISECTORIAL PARA LA DISMINUCION DE LA CARGA DE LA MALARIA EN EL LITORAL PACIFICO COLOMBIANO

Entidades Proponentes

Centro de Investigación Científica Caucaseco
Centro Internacional de Vacunas
Instituto de Salud del Pacífico

Entidades Asociadas

Gobernación Valle del Cauca
Gobernación Cauca
Universidad del Pacífico
Foundation for Innovative New Diagnostics

Julio de 2014

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
1. IDENTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
1.1 Problema central	7
1.2 Magnitud actual de la malaria en Colombia y el Litoral Pacífico	9
1.3 La malaria en el Litoral Pacífico y su inserción en los contextos nacional y global.....	12
1.4 Antecedentes de articulación de los actores de malaria	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo General:	14
2.2 Objetivos Específicos:.....	15
2.2.1 Fortalecer la red de diagnóstico de malaria en el Litoral Pacífico	15
2.2.2 Identificar y proponer alternativas para fortalecer las capacidades de los programas de control de vectores de la región del Pacífico	15
2.2.3 Educación para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades del litoral Pacífico en el marco de entornos saludables.....	15
2.2.4 Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica	16
3 MARCO TEÓRICO.....	17
3.1 Problemas socio-económicos y su influencia en la malaria	17
3.1.1 Limitaciones del Sistema de Salud y su impacto en malaria:.....	18
3.2 Red de diagnóstico de malaria	19
3.2.1 Un problema de sensibilidad, especificidad y redes nacionales:	19
3.3 Manifestaciones clínicas y mortalidad	21
3.4 Casos de malaria urbana y desarrollo de resistencia de los vectores a los insecticidas en la Costa Pacífica Colombiana	22
3.5 Agenda de investigación y educación en malaria	23
3.6 Problemas del SIVIGILA, y su impacto en toma de decisiones.....	24
3.6.1 Tipo de concertación y coordinación:	28
3.6.2 Participación de la comunidad:	28
3.7 Población afectada y objetivo por el problema	29
4 ALTERNATIVAS DE SOLUCIÓN	31
4.1 Fortalecimiento del diagnóstico de malaria en el Litoral Pacífico.	31
4.1.1 Nodos de apoyo al diagnóstico, control e investigación de la malaria.	31
4.1.2 Subproyectos específicos	31

4.2	Identificar y proponer alternativas para fortalecer las capacidades de los programas de control de vectores de la región del Pacífico.	36
4.3	Educación para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades del litoral pacífico en el marco de entornos saludables.	39
4.4	Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica	42
4.5	Cronograma.....	46
5	INDICADORES	48
6	Impactos.....	49
7	BIBLIOGRAFÍA	50

RESUMEN

La malaria continua siendo uno de los problemas más importantes de salud pública a escala mundial [1] y a pesar del importante desarrollo comparativo de América Latina (AL), en esta región se registran un total de ~1,0-1,2 millones de casos/año [1], 74% de los cuales son reportados por Brasil y Colombia [1, 2]. A pesar que entre los años 2000 y 2010, la incidencia estimada de malaria en AL descendió en promedio ~60%, y en algunos países de América Central disminuyó >90%, durante el mismo periodo, en Colombia la malaria presentó un comportamiento variable, con incidencias entre 50.000 y 180.00 casos/año. En 2010, la malaria en Colombia presentó un comportamiento epidémico con un total de 117.108 casos, que sin embargo en el 2012 se redujo a 61.582 casos indicando una disminución de 47%. Los departamentos de Antioquia, Córdoba, **Chocó, Valle, Cauca y Nariño** concentran ~86% de estos casos.

Estas cifras se asocian con un significativo impacto negativo en la economía de la región afectada y del país en general. La inestabilidad parece obedecer de un lado a factores ecológicos, climáticos y sociales, que incluyen el conflicto armado, la minería y la agricultura ilegal, así como los desplazamientos de la comunidad resultantes de estas, además de problemas administrativos. A partir de la promulgación de la Ley 100 de Salud en 1993 se inició un proceso de descentralización que ha dado lugar a actividades fragmentadas en cuanto al manejo de pacientes con malaria. Mientras el cuidado primario está a cargo de las **direcciones locales de salud**, el diagnóstico y tratamiento son responsabilidad de las **aseguradoras** e instituciones prestadoras de servicios de salud (**EPS**). Esta separación ha contribuido a empeorar la situación epidemiológica.

En el mismo periodo se han adelantado actividades del programa de malaria del Ministerio de Salud y Protección Social (MSP) y de proyectos financiados por el Fondo Mundial (FM) como PAMAFRO y Malaria Colombia (MC) que han contribuido a disminuir la incidencia de malaria en Colombia. En 2011 el MSP inició una estrategia de gestión integrada (EGI) para el control de las enfermedades de transmisión vectorial, que a pesar de sus bondades afronta múltiples **problemas** como: 1) el diagnóstico a cargo de una red de microscopistas que adolece de importantes limitaciones, incluida su débil integración al SGSSS y las autoridades locales de salud; 2) incertidumbre sobre la eficacia real de algunos medicamentos y la adherencia de la comunidad a los mismos; 3) desconocimiento del riesgo de transmisión en áreas peri-urbanas y urbanas e información limitada sobre el desarrollo reciente de resistencia a insecticidas. Lo que resulta en la falta de alternativas fundamentadas que puedan fortalecer los programas de control de vectores; 4) consecuentemente, desconocimiento del impacto y costo-efectividad del uso de toldillos impregnados con insecticidas y el rociamiento intra y peridomicilario de insecticidas; 5) limitada participación comunitaria en las actividades de control; y 6) deficiencia en la incorporación de nuevas tecnologías al programa de control (ejemplo: el uso adecuado de modelaje epidemiológico, integración de datos genéticos y de genómica).

Con el fin de atender esta problemática y brindar apoyo al Estado en la meta de avanzar en un control más efectivo y hacia la eliminación de la malaria, el presente proyecto propone como **Objetivo general** reducir los índices de malaria en el Litoral Pacífico Colombiano a través del análisis e intervención de importantes brechas de conocimiento, para lo cual se plantean los siguientes **objetivos específicos**: 1) Fortalecer la red de diagnóstico de malaria en el Litoral Pacífico; 2) Identificar y proponer alternativas para fortalecer las capacidades de los programas de control de

vectores de la región del Pacífico; 3) Educación para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades del litoral Pacífico en el marco de entornos saludables; y 4) Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica.

Metodológicamente, estos objetivos se abordarán de manera concertada regionalmente entre la academia, el gobierno, la sociedad civil organizada y la comunidad, en la cual las actividades de control estén acompañadas de agendas de investigación básica y aplicada que potencien su impacto, a través de subproyectos específicos con preguntas e hipótesis, metodología, cronograma y presupuestos independientes. 1) En términos de **diagnóstico** se adelantará un estudio comparativo de las pruebas diagnósticas disponibles tanto para malaria como para el diagnóstico diferencial de otras patologías febriles, con el fin de determinar la utilidad de las mismas en los diferentes escenarios epidemiológicos, y de infraestructura de las localidades endémicas. Estas metodologías serán integradas en un protocolo de diagnóstico diferencial; se fortalecerá la red de diagnóstico tanto de microscopía como de pruebas rápidas (PDR) y se establecerán nodos de control de calidad 2) Se estudiará **el riesgo de transmisión urbana, peri-urbana y rural**, utilizando variables entomológicas y epidemiológicas con el propósito de generar conocimiento y evidencias para la construcción de estrategias integrales de control que permitan la eliminación de los focos de transmisión urbana. 3) La **educación y formación** estarán enfocados a complementar y darle sostenibilidad a la estrategia COMBI para la participación de las comunidades en la prevención, la capacitación del personal de salud, y la formación de educadores en toda la gama de educación (primaria, secundaria), además del entrenamiento de superior investigadores y funcionarios del sector salud. 4) Los **sistemas de información** serán abordados mediante un estudio piloto de fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológico, que permita obtener información fiable para el establecimiento de intervenciones oportunas, además de facilitar la creación de mapas de riesgo que permitirán identificar las regiones más neurálgicas para el control de la malaria en la región.

Se aplicará un abordaje interdisciplinario entre investigadores y funcionarios de las entidades del Estado, las Universidades, y Centros de Investigación del país, con participación de Centros de investigación y agencias internacionales. Dicho esfuerzo constituirá un mecanismo para orientar el diseño y ejecución de las estrategias de control/eliminación procurando avanzar en el logro de las metas del milenio.

El proyecto tendrá una duración de 2 años y un costo de \$ 2.000.000.000 por el departamento del Valle, \$ 2.011.130.020 por el departamento de Cauca y el Centro de Investigación Cauceseco aportará una contrapartida de \$1.159.929.875. Se propone como meta al final del proyecto, la reducción de la morbilidad de malaria en 20 % y mortalidad del 50% en la región. Además se espera que el proyecto produzca un impacto inmediato en otras patologías como el dengue, tuberculosis, leishmaniasis y otras de tipo febril. Contribuirá también, a la consolidación de las capacidades nacionales y regionales en ciencia, tecnología e innovación buscando, el mejoramiento de la calidad de vida de la población de la región, promover un turismo seguro e incrementar la capacidad productiva de la región, así como a fomentar el intercambio de saberes entre la academia, el gobierno y la comunidad.

El Centro de Investigación Científica Cauceseco, como entidad promotora del proyecto, y las demás entidades públicas y privadas vinculadas al mismo, firmarán un compromiso de adhesión a las condiciones establecidas por el Sistema General de Regalías (SGR) para la gestión y la realización de

PROGRAMA MULTISECTORIAL PARA LA DISMINUCION DE LA CARGA DE LAS
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES EN EL LITORAL PACIFICO COLOMBIANO

las actividades contempladas en cada uno de sus componentes. La Secretaría de Salud del Valle del Cauca como entidad ejecutora se encargará de realizar los desembolsos correspondientes a cada año de ejecución del proyecto y las actividades serán coordinadas desde el Centro de Investigación Científica Caucaseco.

1. IDENTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Problema central

La malaria representa un problema de salud pública mundial que impide el desarrollo socioeconómico, particularmente de las áreas tropicales y subtropicales del planeta. Se calcula que ~3 mil millones de personas (>100 países) viven permanentemente expuestas a la infección por una o más de las cinco especies de *Plasmodium* que se pueden transmitir en el humano. En 2.010 se reportaron >216 millones de casos clínicos, con >650.000 casos fatales. En el continente Americano, Brasil y Colombia aportan la mayoría de estos casos (~70%) de los cuales 74% son causadas por *P. vivax*, 26% por *P. falciparum* y < 0,1% por *P. malariae* [3, 4].

En Colombia, a pesar que en la década de 2000 a 2010 se observó un marcado descenso de la malaria, a partir del año 2008 se ha producido nuevamente un incremento de los mismos, posiblemente como resultado de variaciones climáticas, pero también de factores biológicos, sociales y administrativos [5, 6]. El 2.010 fue considerado un año epidémico debido a un incremento de 28% de los casos (de 84.525 casos en 2.009 a 117.637 casos y 23 muertes en 2.010). Simultáneamente países vecinos como Ecuador, Perú, y algunos de Centro América han mostrado reducciones >90%.

A este menor progreso de Colombia contribuyen entre otros factores las condiciones ecológicas y climáticas del país que favorecen una gran diversidad de mosquitos vectores y la transmisión de la malaria, la existencia de un grave problema de diagnóstico, además de factores sociales que incluyen el conflicto armado, la minería y la agricultura ilegales y los desplazamientos de la comunidad resultantes de las mismas. Adicionalmente, contribuye el problema administrativo central representado por la descentralización derivada de la Ley 100 de Salud de 1993 que dio lugar a la fragmentación de las actividades de atención primaria como responsabilidad de las **direcciones locales de salud**, mientras el diagnóstico y tratamiento están a cargo de las **aseguradoras** e instituciones prestadoras de servicios de salud (**EPS**). Esta fragmentación ha contribuido a empeorar la situación epidemiológica de la malaria en el país. En este contexto, la cobertura de diagnóstico solo alcanza ~50% de la población rural afectada, con deficiente integración al Sistema General de Seguridad Social (SGSSS) y una desarticulación entre los esfuerzos de las autoridades locales, las EPS y el gobierno central. Se estima que >80% del personal técnico no está certificado para realizar diagnóstico, y carece de cantidades suficientes de medicamentos antimaláricos, lo que afecta el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes y su adherencia al tratamiento recomendado, con un consecuente riesgo de generación y diseminación de la resistencia de los parásitos a los medicamentos antimaláricos.

Como un mecanismo para afrontar el problema de la malaria, durante los últimos años se han realizado esfuerzos multilaterales encaminados a disminuir el impacto socio-económico de la malaria. Uno de los más importantes es el del MSP en conjunto con el Instituto Nacional de Salud (INS) y las entidades territoriales de salud, que siguiendo las directrices de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), sobre la inclusión de las Enfermedades Transmitidas por Vectores-ETV's, Dengue, Malaria, Chagas y Leishmaniasis entre los temas prioritarios de la agenda de salud del país, han construido la Estrategia de Gestión Integrada (EGI) para la prevención y control de las

ETV's para el período 2.012 -2.021 y logró su inclusión en el Plan Decenal de Salud Pública con componentes como: gerencia, inteligencia epidemiológica, promoción y prevención, atención integral de pacientes, manejo integrado de vectores, gestión del conocimiento.

Adicionalmente, en el momento actual, la estrategia del proyecto “Inteligencia para el Control de la Malaria financiado por el Fondo Mundial para la lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (Proyecto Malaria Colombia-FM) aparentemente viene ejerciendo un importante impacto en reducir la distribución de la malaria en el país. El proyecto que fue iniciado en el año 2.010 tiene una duración de 4 años, durante los cuales ha brindado apoyo al programa de ETV del MSP en los cinco departamentos de mayor endemividad: **Córdoba, Antioquia, Chocó, Valle del Cauca y Cauca** los cuales contribuyen el ~83% de la malaria del país en 2010 (Sivigila 2010) (En el contexto de este proyecto se han beneficiado cerca de 600.000 personas, en su mayoría campesinos de comunidades Afro e indígenas en los cinco departamentos del proyecto (informe de gestión Fonade 2011). Adicionalmente, el proyecto comprende la implementación de acciones costo-efectivas de fortalecimiento del sistema de información, vigilancia y gestión de la malaria, estímulo a la participación social en salud mediante implementación de acciones de información, educación y comunicación (The Global Fund, 2012). Sin embargo, el proyecto Malaria Colombia-FM requiere una evaluación del impacto y sostenibilidad, con el fin de encaminarla junto con otras alternativas hacia el control y la eliminación de la malaria, como viene ocurriendo exitosamente en algunos países de la región [1].

Aunque el departamento de **Nariño** es una zona de atención prioritaria debido a la alta incidencia registrada históricamente, particularmente en el municipio de Tumaco, el mismo no se encuentra incluido en el actual proyecto Malaria Colombia-FM. Un análisis comparativo de los 4 departamentos de la Costa Pacífica demuestra que mientras la malaria ha presentado un descenso entre 40% y 70% a partir de 2.010 en los departamentos cubiertos por el proyecto, en Nariño, la malaria ha presentado un resurgimiento de más del 87% de casos entre 2.010 y 2.012.

A pesar de los esfuerzos del gobierno, la situación actual del control de la malaria continúa afrontando múltiples problemas como: 1) el diagnóstico el cual se encuentra a cargo de una red de microscopistas que utilizan la técnica de gota gruesa (gg) que adolece de importantes limitaciones, deficiente integración al SGSSS y falta de articulación con las autoridades locales de salud. 2) Existe incertidumbre sobre la **eficacia real** de algunos **medicamentos** incluidos en el esquema terapéutico oficial y la adherencia de la comunidad a los mismos. 3) Diversidad de especies *Anofelinas* vectoras y desconocimiento de su distribución espacial y de su bionomía. 4) Desconocimiento del impacto real de estrategias como el uso de **toldillos impregnados** con insecticidas y el rociamiento intra y peri-domiciliario, y por ende de su costo-efectividad. 5) Limitada participación de las comunidades en el proceso, hecho que requiere su educación y de adecuados sistemas de información interactivos que permitan obtener información fiable para el establecimiento de intervenciones oportunas.

Ante la necesidad de progresar hacia la tendencia mundial actual de eliminar la malaria es evidente la necesidad de fortalecer las actividades de control de la malaria en Colombia, en particular en regiones que como la Costa Pacífica, tienen mayor prevalencia e impacto económico. El estado actual del proyecto Malaria Colombia-FM implica además, que su terminación y desmonte se inicia en un futuro cercano (2.014). Política y administrativamente este proyecto contempla el compromiso internacional de que las actividades incluidas en el mismo deberán ser asumidas por

los departamentos y municipios beneficiarios del mismo. Adicionalmente, los objetivos del milenio, en su propósito de combatir las principales problemáticas que afectan a los países y con el fin de contribuir al desarrollo de los mismos, contempla en su objetivo # 6 combatir el paludismo (malaria), para lo cual ha identificado diferentes indicadores, entre ellos: número de muertos por malaria, incidencia de malaria y número de casos de malaria generados en municipios con malaria urbana o alto riesgo de urbanización de la malaria. Para lograr el cumplimiento de este objetivo se ha planteado como metas reducir en 85% los casos de muerte por malaria y reducir en 45% la incidencia de malaria en municipios con malaria urbana.

La región Pacífico afronta situaciones y coyunturas específicas que deben ser atendidas tales como desplazamiento forzado, agricultura ilícita, minería ilegal, violencia, deforestación, presencia de grupos armados al margen de la ley, emergencias ambientales. Además de los problemas de las áreas rurales de la región, actualmente se considera que existe transmisión urbana de malaria en Buenaventura, Quibdó, Tumaco y Guapi.

De otro lado, la región presenta coyunturas como los planes de desarrollo de los departamentos del **Valle del Cauca** (*El Valle vale*), **Nariño** (*Nariño mejor*), **Cauca** (*Cauca, todas las oportunidades*), **Choco** (*Un nuevo Chocó para vivir*) todos los cuales pueden ser significativamente obstaculizados por problemas como ETVs y en particular la malaria y otras. En industrias como el turismo, la acuicultura, la agricultura y otras la malaria ejerce un gran impacto negativo.

1.2 Magnitud actual de la malaria en Colombia y el Litoral Pacífico

Se estima que actualmente, en AL 276 millones de personas distribuidas en 21 países viven en zonas maláricas, de los cuales ~50 millones viven en zonas de riesgo alto y moderado [4]. Entre 2.005 y 2.009 el número de casos de malaria en la región descendió de cerca de 1 millón a ~560.000/año [3]. Sin embargo, debido aparentemente a la alta pluviosidad de los últimos años, la misma ha aumentado nuevamente [5, 6]. En Colombia, según el sistema de vigilancia epidemiológica (Sivigila), en la década 2.000-2.009 se observó una tendencia al descenso de la malaria. Sin embargo, en el 2.010 el país presentó una epidemia, con 117.637 casos y 23 muertes (Sivigila, 2010) (Figura 1). Actualmente, aproximadamente 10 millones de personas habitan en zonas de riesgo, localizadas a <1.500 m.s.n.m. donde la transmisión es más probable. Como se observa en la figura 2, en el año 2.010 la región correspondiente a los departamentos de **Córdoba, Antioquia, Chocó, Valle del Cauca, Cauca y Nariño**, reportaron ~86% de los casos de malaria (Sivigila 2.010) y

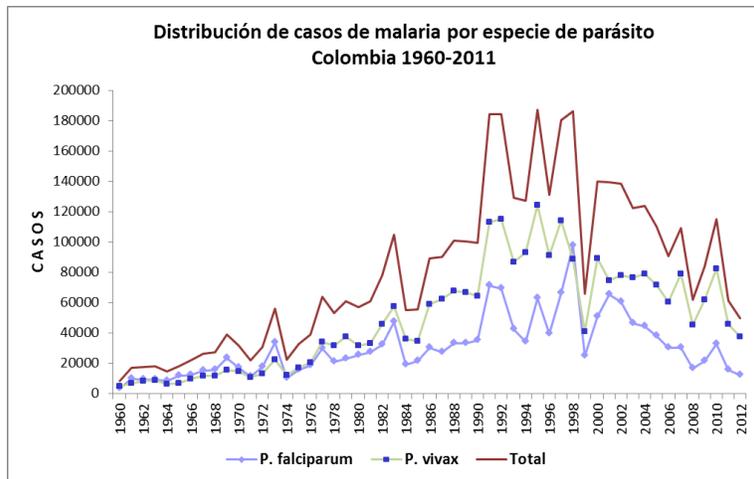


Figura 1 Distribución de casos de malaria en Colombia 1960 - 2011

epidemiológica (Sivigila), en la década 2.000-2.009 se observó una tendencia al descenso de la malaria. Sin embargo, en el 2.010 el país presentó una epidemia, con 117.637 casos y 23 muertes (Sivigila, 2010) (Figura 1). Actualmente, aproximadamente 10 millones de personas habitan en zonas de riesgo, localizadas a <1.500 m.s.n.m. donde la transmisión es más probable. Como se observa en la figura 2, en el año 2.010 la región correspondiente a los departamentos de **Córdoba, Antioquia, Chocó, Valle del Cauca, Cauca y Nariño**, reportaron ~86% de los casos de malaria (Sivigila 2.010) y

de ellos los 4 departamentos sobre la Costa Pacífica, sujeto de este proyecto, representan ~30% de los casos del país.

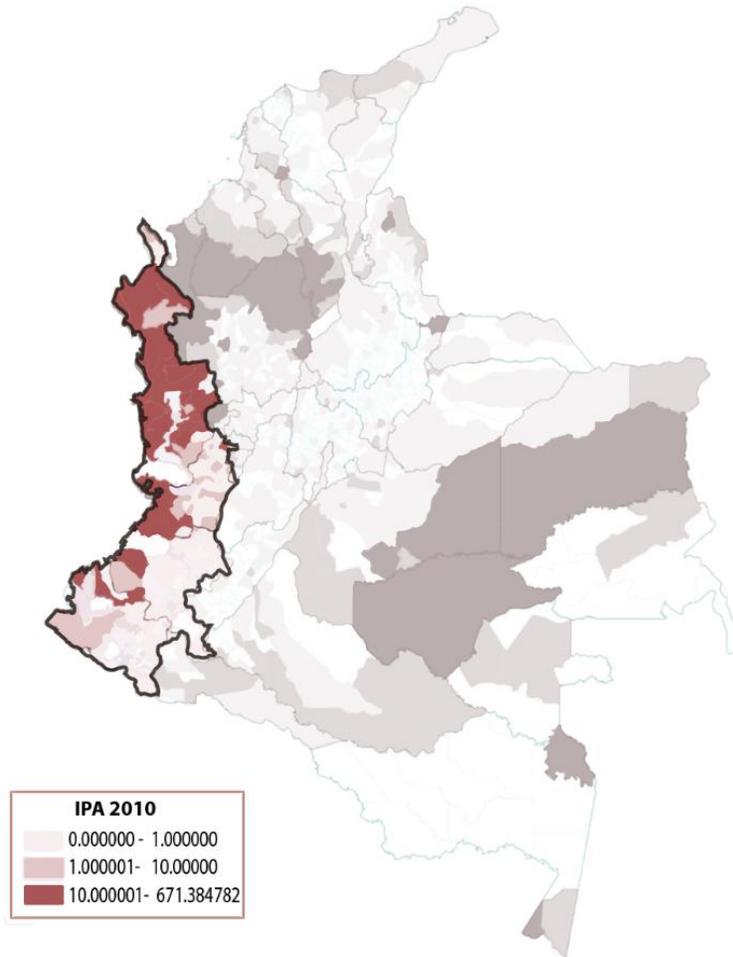


Figura 2. IPA en Colombia en la Región Pacífico

El departamento del **Chocó** representa la región de mayor incidencia de malaria de todo el litoral Pacífico con una importante inestabilidad epidemiológica (Figura 3). En el año 2.010 se registró un total 21.310 casos, de los cuales el 55% fueron provocados por *P. vivax* (Sivigila 2.010). A pesar que para el año 2.012 presentó un número de 10.584 casos (Sivigila 2012), indicando un mejoramiento en la situación epidemiológica, el Sistema de Salud del departamento presenta limitantes debido a que gran parte de la población se encuentra dispersa en áreas rurales donde las EPS no tienen cobertura (OBES/OPS 2.007). Por otro lado la red de diagnóstico en el Chocó se deterioró desde los cambios planteados en el SGSSS que condujeron a que DASALUD no contará con los suficientes recursos para mantener a los promotores de salud y la red de microscopistas, pasando del mantenimiento de 102 puestos de microscopía a solo 35 puestos en 2.005 (OPS/OMS 2007).

En el Departamento del **Valle del Cauca**, Buenaventura representa ~30 % de la superficie del Departamento, sin embargo es el mayor foco de transmisión de malaria (67% de los casos del Departamento) con niveles elevados de transmisión urbana. Su perfil epidemiológico indica que **91%** de los casos corresponden a *P. vivax* y un **8%** a *P. falciparum*. La tendencia registrada en los dos últimos años, favorece una intervención decidida orientada a su eliminación, particularmente en el

área urbana del municipio. En este objetivo es crítica la intervención de la localidad de Zaragoza, donde, por las actividades de minería ilegal, representa un foco de distribución de malaria para todo el municipio. Adicionalmente Buenaventura recibe la carga de localidades de otros departamentos como el Cauca, dada la mayor cercanía de sitios endémicos como Guapi, Timbiquí y López de Micay. A pesar del reto que representan sus condiciones ecológicas, por ser un solo municipio, administrativamente el control y eliminación de la malaria debería presentar ventajas. Por el contrario, iniciativas como el ambicioso proyecto de transformar a Buenaventura, principal puerto marítimo de Colombia sobre el Pacífico en una “*ciudad puerto*” mediante la modernización de su malecón, se verá afectado por la transmisión urbana de malaria. Aunque las metas de control agresivo y eliminación de la malaria en la región requieren del esfuerzo concertado de múltiples actores que incluye a las entidades de salud del Estado, las Universidades, y Centros de Investigación y agencias financiadoras nacionales e internacionales, así como un abordaje interdisciplinario, el presente proyecto aborda el problema con las especificidades que requiere cada región y departamento.

En el **Departamento del Cauca** se ha registrado un importante avance en el control de la malaria, particularmente durante los últimos años en que se ha visto favorecida por las actividades del proyecto Malaria Colombia- FM. Aunque en el 2.007 se observó una importante disminución en el número de casos (n=208), en los años siguientes la malaria volvió a aumentar registrando un pico en el año 2.009 con 1887 casos (Figura 3), la mayoría de ellos (80%) causados por *P. falciparum*. Una variación epidemiológica de esta magnitud es alarmante, ya que pudiera obedecer realmente a un episodio epidémico en el 2.009, o a fallas en el reporte de casos. Sin embargo, este departamento registra actualmente el menor número de casos en la región. Adicionalmente, es de resaltar que Cauca es uno de los pocos departamentos del país que reporta casos de malaria por *P. malariae*. Por tanto, la intervención de focos como los constituidos por Guapi, Timbiquí y López de Micay, no solo favorecerían la disminución de la casuística del departamento sino que también tendría un impacto en la carga reportada por Buenaventura.

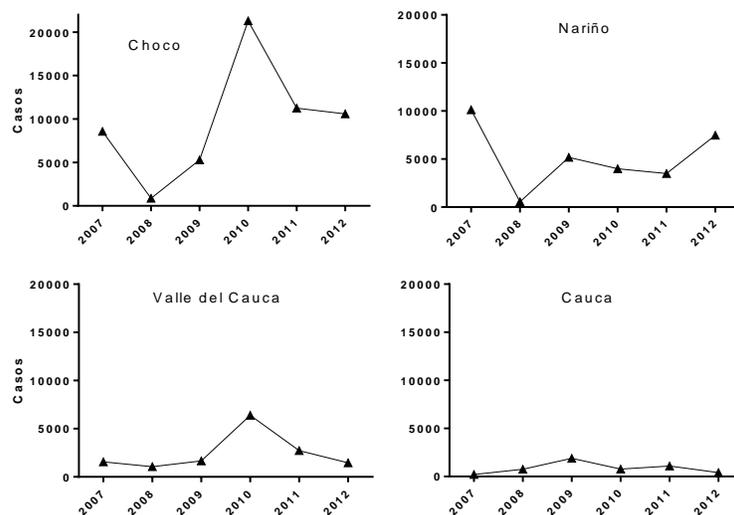


Figura 3. Tendencia de la malaria en la región Pacífico por departamento.

1.3 La malaria en el Litoral Pacífico y su inserción en los contextos nacional y global

A pesar de la enorme diversidad ecológica a escala mundial y nacional y su influencia en la transmisión de malaria, ha sido demostrado que la efectividad de los Programas Nacionales de Control de la Malaria (PNCM) depende de la aplicación rigurosa de medidas de control ya establecidas de manera sostenida, y articulada. Aun en presencia de múltiples obstáculos que incluyen factores biológicos, ambientales, sociales y políticos, con las medidas disponibles actualmente aplicadas de manera coordinada entre los tomadores de decisiones, la comunidad, los programas de control de vectores podrían tener una mayor eficacia. Adicionalmente el avance científico y tecnológico permite actualmente dar respuesta rápida a muchos de los obstáculos del control. En la última década con apoyo de agencias multilaterales como el FM se han implementado estrategias como el diagnóstico temprano utilizando PDR, tratamiento eficaz y oportuno con terapias combinadas, rociamiento intradomiciliar con insecticidas residuales y la prevención del contacto humano-vector mediante el uso de toldillos tratados con piretroides. Estas medidas han contribuido a reducir el mapa de distribución de la malaria a escala mundial [7] y a que de 104 países considerados endémicos ~10 países, hayan alcanzado en 2.012 cifras que les permite iniciar fases de pre-eliminación y ~10 más, programas de eliminación [8] (WHO 2012).

Como se mencionó previamente en AL y el Caribe países como Argentina, El Salvador, México y Paraguay, ya se encuentran en fases de pre-eliminación, mientras que países y regiones vecinas a Colombia, como Ecuador y Centro América han evolucionado de fase control a fase de pre-eliminación [8]. En este escenario, el respaldo de agencias multilaterales como el FM, debe estar acompañada de un mayor esfuerzo e inversión de los países mismos. El actual proyecto Malaria Colombia del FM contempla como estrategia, que una vez terminado el mismo, los gobiernos regionales asumen el manejo del control de la malaria. Atendiendo a este compromiso y aprovechando la coyuntura de mayores recursos para la inversión en CTel dirigida a atender problemas prioritarios del país, la presente propuesta está diseñada para abordar las brechas de conocimiento que limitan un control más efectivo de la malaria y el avance hacia la eliminación.

Más aun en países como Colombia el entorno ecológico, la diversidad de vectores, limitaciones de los servicios de salud y problemas socio-económicos de la región (violencia, desempleo, etc.), obstaculizan de manera significativa el control de malaria y la aplicación de medidas generales de control; por lo cual se requiere mayor énfasis en el manejo regional y focal del problema. Aun dentro de la homogeneidad de la región Pacífico, se observa una gran diferencia de desarrollo y de prevalencia de la enfermedad en los diferentes departamentos.

Teniendo en cuenta la importancia de la malaria en Colombia y en particular del Litoral Pacífico en el contexto internacional, con el apoyo de la APC-Colombia (contratos 089 de 2012 y 360 de 2011) y del Instituto Nacional de Salud de (National Institute of Health - NIH) de los E.U. (contrato U 19AI089702) el Centro de Investigación Científica Caucesco, ha venido trabajando en la articulación de las actividades que desarrollan las autoridades de salud de la región, con las de instituciones como el Instituto Nacional de Salud (INS), Universidades el país como la U. del Valle, la U. Nacional, la U. de Antioquia y otras regionales como la U. del Pacífico, y la U. T. del Chocó para fortalecer los

programas del MSP y de las Secretarías Departamentales y Locales. En este mismo contexto con el apoyo del NIH, Caucaseco trabaja en el establecimiento del **Centro Latino Americano de Investigación en Malaria (CLAIM)** que incluye Universidades, Centros de Investigación y gobiernos de varios países vecinos entre Guatemala y Perú con un objetivo similar en términos de control y eliminación de la malaria. En este sentido el presente proyecto se articula con las actividades del CLAIM en los países de frontera del Litoral Pacífico Colombiano (Nariño-Ecuador; Choco-Panamá). Además, el reciente proceso de activación de la **Alianza del Pacífico** (Chile, Perú, Colombia, México) y los procesos de cooperación económica con la cuenca Asia Pacífico demandan que la región Pacífico en Colombia, tenga niveles adecuados de desarrollo, pero además podría permitir la inserción de Colombia en programas subcontinentales de eliminación de la malaria como el planteado para la región de Mesoamérica (SM 2.015).

Impacto Económico de la malaria

A escala mundial se ha reconocido que la malaria está íntimamente asociada a la pobreza y África, el continente más pobre del planeta genera ~90% de la malaria del mundo. Para 1.995, se demostró que los países maláricos tenían ingresos per cápita que solo llegaban a cerca del 30% del de países sin malaria, mientras que durante la segunda mitad del siglo XX, los países que eliminaron la malaria crecieron significativamente más que los países que solo mantuvieron sus programas de control, sin llegar a la eliminación. Entre los efectos por los cuales la malaria impide el desarrollo económico de un país encontramos la falta de crecimiento demográfico, de inversión, productividad de los trabajadores, ausentismo, mortalidad prematura y el aumento en los costos médicos [9]. A escala continental, el caso de Haití, es el más relevante dado que es el país más pobre del continente y mantiene las tasas más elevadas de prevalencia de malaria en la región con un aumento significativo en el número durante la última década de casos pasando de 17.000 en 2.000 a 84.000 en 2.010 [8]. De la misma manera, en Colombia el departamento del Chocó posee el nivel de desarrollo económico más bajo del país y corresponde a una de las regiones de mayor incidencia de malaria. A pesar que se ha demostrado que en términos generales, la cercanía al mar (distancias <100 km) representa un importante indicador de éxito para el desarrollo y la participación en comercio exterior con influencia sobre el ingreso *per-cápita* de una población [9], este no parece ser el caso para las comunidades de la Costa Pacífica Colombia, particularmente para las del Chocó.

1.4 Antecedentes de articulación de los actores de malaria en Colombia

Como se mencionó previamente, en el año 2.010 el Centro de Investigación Científica Caucaseco de Cali (Caucaseco), recibió la aprobación y financiación por parte del NIH de los EU para el establecimiento de un **Centro Latino Americano de Investigación en Malaria (CLAIM)** como uno de diez (10) Centros de Excelencia de Investigación en Malaria (ICEMR) en todo el mundo, cuyo objetivo es trabajar por un periodo inicial de 7 años (2010-2017) en la generación de conocimiento crítico, y herramientas técnicas para ofrecer apoyo científico a los gobiernos de 6 países de América Latina, para fortalecer las actuales medidas de control y facilitar la eliminación de la malaria. Durante los últimos 3 años, el proyecto CLAIM involucra a Guatemala, Panamá, Perú y Honduras y planea la vinculación de Ecuador, es coordinado por Caucaseco desde Colombia, y ha venido promoviendo el

trabajo conjunto entre la academia y los gobiernos de los países involucrados. En Colombia el CLAIM viene estimulando la interacción entre el MSP y varios actores del país como el sector académico (Universidad del Valle -UV, Universidad Nacional-UN, la Universidad El Bosque- UB, la Universidad de Antioquia -UdeA, el Instituto Nacional de Salud-INS las secretarías de salud del Valle, Cauca, Chocó y Nariño, así como las secretarías de salud municipal de Tumaco, Guapi, Buenaventura y Quibdó. Esta amplia participación a evitar la duplicación de esfuerzos en la búsqueda de una meta común. En este contexto, a lo largo del 2.012/2.013 ha sido posible iniciar un trabajo cooperativo entre el CLAIM financiado por el gobierno de los EU, el proyecto Ecosalud financiado por el IDRC de Canadá, el proyecto Malaria Colombia-FM y la estrategia de gestión integrada para el control de las ETV, gerenciada por el MSP, promoviendo el trabajo conjunto entre la academia y los gobiernos de los países involucrados. Adicionalmente en 2.012 Colciencias aprobó un proyecto dirigido al establecimiento de una red de conocimiento denominada **Red ETV** cuyo objetivo es adelantar investigación relacionada con el control de la malaria y el dengue (Contrato # 360 de 2012). La red ETV compuesta por más de 12 instituciones nacionales y 10 internacionales, es coordinada por Caucaseco en el contexto de una unión temporal (UT) conformada con el INS, la UB y el Centro Internacional de Vacunas de Cali (CIV). La red ETV desarrolla actividades de investigación en cooperación con los programas de ETV de los gobiernos regionales de buena parte del territorio nacional, con énfasis en la Costa Pacífica.

La articulación de los proyectos CLAIM y Red ETV, Ecosalud, y los demás mencionados, representa un antecedente único de trabajo conjunto entre instituciones académicas y el gobierno, con participación de colaboradores y financiación nacionales y extranjeros. En este mismo contexto, más recientemente, el CIV, miembro de estas redes accedió a recursos de la Agencia Presidencial de Cooperación Internacional (APC-Colombia) para fortalecer las actividades del Proyecto CLAIM en la región del litoral Pacífico, logrando articular la constitución formal de un Instituto de Salud del Pacífico con actividades en los departamento de **Nariño, Cauca, Valle del Cauca y Chocó**, y el establecimiento de una formidable plataforma para trabajar conjuntamente en hacer frente al difícil problema que representa el control y la eliminación de la malaria, particularmente en la región del Litoral Pacífico Colombiano.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Contribuir a la reducción de los índices de malaria en el Litoral Pacífico Colombiano, y a la consolidación de las capacidades nacionales y regionales en CTel buscando, eliminar la mortalidad por malaria, reducir la morbilidad por esta y otras patologías infecciosas, y mejorar la calidad de vida de la población de la región.

2.2 Objetivos Específicos:

El objetivo general será abordado a través de cinco objetivos específicos mediante un esfuerzo concertado interinstitucional y multidisciplinario entre la academia, el gobierno, la sociedad civil organizada y la comunidad, en el cual las actividades de control estén acompañadas de agendas de investigación básica y aplicada que potencien su impacto.

2.2.1 Fortalecer la red de diagnóstico de malaria en el Litoral Pacífico

Se abordará el problema de diagnóstico de malaria fortaleciendo la red de microscopia y promoviendo el uso de pruebas de diagnóstico rápido (PDR) para el fortalecimiento de la prestación del servicio a nivel rural. La red tendrá nodos localizados en **Buenaventura y Guapi** desde donde se realizará el control de calidad del diagnóstico y el desarrollo de investigación con pruebas moleculares, que permitan el diagnóstico diferencial de la malaria y otras patologías febriles asegurando una oferta oportuna y confiable. Se abordarán las limitaciones de recurso humano, infraestructura y dotación de laboratorios, con capacitación adecuada y asesoría para la comparación de la sensibilidad, especificidad, costo-efectividad y aplicabilidad de las PDR y diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles prevalentes como el dengue y tuberculosis.

2.2.2 Identificar y proponer alternativas para fortalecer las capacidades de los programas de control de vectores de la región del Pacífico

Se pretende determinar el riesgo de transmisión en áreas tanto urbanas, como peri-urbanas y rurales, aledañas a centros urbanos en donde se reporta la presencia de malaria urbana. Se estudiarán los factores condicionantes que permiten o limitan la presencia de los vectores de malaria.

2.2.3 Educación para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades del litoral Pacífico en el marco de entornos saludables

Se propone establecer un programa comprehensivo de educación que incluya desde las comunidades de áreas endémicas, capacitación del personal de salud, educadores en toda la gama de educación (primaria, secundaria y superior), formación de investigadores. Se buscará con apoyo del MSP y del proyecto FM darle continuidad y fortalecer el programa COMBI, comenzando con la evaluación de su impacto en los estilos de vida de la comunidad, y su influencia a en los cuidados básicos para prevenir las ETV. Se considera esencial, elevar el nivel de formación integral de los funcionarios relacionados con el área de las ETV, y estimular la formación de nuevos investigadores en disciplinas diversas relacionadas con la malaria (médicos, bacteriólogos, sociólogos, antropólogos, economistas, ingenieros, biólogos, químicos, etc.).

2.2.4 **Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica**

Se propone establecer una solución basada en un sistema web de captura electrónica de datos, en la cual se puedan registrar de manera efectiva casos de pacientes positivos para malaria en las áreas establecidas, que permita en tiempos relativamente cortos, alertar de posibles brotes. El sistema permitirá generar reportes periódicos con informes descriptivos básicos por localidades, y en general información directa del área de interés.

3 MARCO TEÓRICO

La transmisión de la malaria en Colombia es definida como inestable debido a su endemicidad baja a moderada, con variaciones en el nivel de transmisión y una inmunidad colectiva baja lo que genera una alta probabilidad de epidemias. Esto se evidencia de la evolución en los últimos >60 años y en particular en los últimos 12 años (2.000-2.012) en los que la malaria ha variado entre incidencias máximas de ~180.000 y mínimas de ~60.000. A pesar de factores como los discutidos previamente (condiciones ecológicas del país, biodiversidad, factores sociales y económicos), un papel esencial en este panorama lo representa el manejo mismo del problema, la inversión y la gerencia de la misma.

Si bien, factores como el climático, en particular el fenómeno de El Niño, escapan al control del país, y generan condiciones favorables para una mayor transmisión, varias iniciativas desarrolladas en el país demuestran que es posible controlar los niveles de transmisión. Cuando se han adelantado estrategias integradas y coordinadas como las experimentadas en años recientes con la ejecución del proyecto PAMAFRO en la zona de frontera entre Colombia y Ecuador, la evidencia indica que es posible reducir la morbilidad (50%) y la mortalidad (70%) en un periodo de solo 5 años. En Tumaco, esta experiencia logró la reducción de los casos en > 50%. De manera similar el proyecto Malaria Colombia-FM iniciado en 2010, está contribuyendo de manera significativa en la reducción de la enfermedad. Por lo tanto, la premisa (**hipótesis**) sobre la cual se fundamenta el presente proyecto es que en el Litoral Pacífico la morbilidad por malaria puede ser reducida por lo menos en un 40% y la mortalidad en un 70% en los próximos 4 años, mediante la aplicación de la estrategia propuesta, mientras los recursos y proyectos del MSP por lo menos se mantengan en el nivel actual.

3.1 Problemas socio-económicos y su influencia en la malaria

Las enfermedades infecciosas continúan imponiendo una gran carga en la salud a escala mundial, con un costo estimado de 120 billones de dólares al año [10]. Este hecho es particularmente evidente en países en vía de desarrollo, donde los índices anuales de mortalidad y morbilidad resultan en pérdidas significativas para la productividad económica y el progreso social [11, 12]. La **malaria** afecta a poblaciones de >100 países, la mayoría de recursos económicos limitados [13], donde la dinámica migracional, el establecimiento de reservorios y, la diseminación de resistencia a los medicamentos [9, 14] han contribuido a su propagación. De allí que los modelos de intervención que incluyen solamente los aspectos biológicos o ambientales, sin tener en cuenta factores socio-económicos como las creencias y prácticas de la comunidad, y la participación de la misma en la intervención, no alcanzan resultados efectivos y sostenibles [15].

A pesar del elevado costo de la malaria en Colombia, su impacto social es evidente y se ha visto influenciado por conflictos sociales, como el desplazamiento forzoso en zonas con problemas de orden público que contribuyen a la diseminación de parásitos resistentes [3]. Las actividades de control de la malaria requieren el libre desplazamiento de agentes de salud, agravado por el desplazamiento forzado en zonas de conflicto armado.

Desde el punto de vista socio-económico estas zonas adolecen de pobreza, desnutrición, bajo nivel educativo, condiciones que contribuyen a la alta incidencia de la malaria. En general, a pesar que las personas expuestas a malaria conocen sobre la enfermedad como producto de lo aprendido en su experiencia individual, grupal y social, los programas de control no están diseñados para adaptarse a condiciones comportamentales y socioculturales de las poblaciones afectadas por la malaria [16].

Los resultados de encuestas de conocimientos, actitudes y practicas (CAP), desarrolladas recientemente por el proyecto Malaria Colombia-FM y por el proyecto CLAIM liderado por Caucaseco, en las comunidades sujeto de estudio, representan instrumentos útiles para el diseño de estrategias de prevención, así como para el diseño, planeación y evaluación de programas educativos. Los estudios en curso en el marco del proyecto CLAIM, han evaluado los CAP en zonas endémicas como Tumaco, Buenaventura y Tierralta (Córdoba) e indican que ~86% de la población conoce que la malaria es transmitida por picadura de mosquitos y ~94% sabe que el uso de toldillos mosquiteros dentro de la vivienda protegen, sin embargo, <25% de la población reconoce que la fumigación dentro de la vivienda también puede ser una medida de protección. Alrededor de 50% de los entrevistados conoce los síntomas de la enfermedad y 90% sabe que debe ir al microscopista o al puesto de salud, y que la enfermedad se cura con medicamentos (>70%), sin embargo la disponibilidad de diagnóstico cercano y tratamiento temprano es extraordinariamente limitada. Por tanto, es evidente que no solo la inclusión de evaluaciones CAP a nivel local sino el desarrollo de educación complementaria y la oferta de recursos como diagnóstico y tratamiento, y distribución de toldillos impregnados, son críticos para el desarrollo de programas sostenibles de control.

De otro lado a pesar que son indudables las bondades del programa COMBI del proyecto FM, que prioriza el diagnóstico oportuno, el tratamiento completo y el uso de medidas preventivas para disminuir la mortalidad por malaria, se requiere su evaluación para determinar y documentar el impacto del mismo en la comunidad de modo que este se pueda ir adaptando a los cambios en conducta de la población.

3.1.1 Limitaciones del Sistema de Salud y su impacto en malaria:

Deficiencia a nivel de cobertura nacional: La malaria al igual que otras ETV que están enmarcadas dentro del campo de la salud primaria, se han visto significativamente afectadas a lo largo de los últimos 20 años, como consecuencia del proceso de descentralización y de las reformas del sistema de salud asociadas a la ley 100 de Salud. Esta ley condujo a un deterioro de la capacidad instalada por en entes territoriales para el cumplimiento de las actividades de salud pública, que implicó una pérdida del recurso humano calificado y fragmentación de la prestación de los servicios en particular en ETV.

Debido a que la transmisión de la malaria es predominantemente rural, su control y el de otras ETV se ven particularmente afectado en zonas remotas sin cubrimiento por parte del sistema de salud. De otro lado, cerca de 10% de los municipios del país también tienen un alto riesgo de transmisión urbana de la enfermedad. Según SIVIGILA en 2.008, 23 municipios registraron ≥ 100 casos de malaria urbana, lo que representa ~15% de la malaria del país [17]. La transmisión está fuertemente influenciada por la migración de la población, por la minería, la industria de la madera, el conflicto armado interno y la actividad agrícola lícita e ilícita [3](WHO 2005). En el contexto nacional, el litoral

Pacífico es una de las regiones con el más alto índice de necesidades básicas insatisfechas (NBI= \sim 60%, DANE), lo cual afecta el acceso oportuno a los servicios de salud, se asocia con mala calidad de las viviendas favoreciendo así el contacto entre humano y vector, y condiciona un bajo poder adquisitivo para acceder a medidas de protección contra el vector. Como se mencionó previamente los principales focos maláricos del país están en 44 municipios de cinco departamentos: Córdoba, Antioquia, **Chocó, Valle del Cauca, Cauca y Nariño**, los cuales concentran cerca del 91% de los casos de malaria en el país (SIVIGILA 2010). En esta región, debido a su población prevalentemente de origen Afro, refractarias a *P. vivax* la relación *P. vivax/P. falciparum* se invierte [17] y se genera un porcentaje mayor de casos de *P. falciparum* que contribuye a un mayor riesgo en la morbilidad y mortalidad. Además, hay múltiples focos pequeños de transmisión de *P. malariae* (prevalencia $<0,05\%$ [18], que no pueden ser dejados de lado, pero que probablemente respondan a las estrategia se control de las otras especies.

Colombia y el litoral Pacífico no cuentan con una red sólida para el manejo de la malaria y demás ETV donde se prioricen las actividades orientadas a disminución de su transmisión. A esto se suma otro problema de alcance nacional, que es la deficiencia en los sistemas de información epidemiológica y el sub-registro, lo cual impide la construcción de líneas de base confiables de morbilidad y mortalidad, y explica la falta de puntos de referencia demográficos, geográficos, ecológicos, socioeconómicos y epidemiológicos. Todos estos factores impiden la correcta planeación de las estrategias de control y limitan la rápida aproximación a las posibilidades de eliminación de la malaria.

3.2 Red de diagnóstico de malaria

3.2.1 Un problema de sensibilidad, especificidad y redes nacionales:

El diagnóstico temprano y adecuado de la malaria es fundamental para el tratamiento oportuno y efectivo que prevenga el desarrollo de complicaciones clínicas y la muerte. Por sus manifestaciones clínicas caracterizadas por fiebre, escalofrío, cefalea, malestar general, malestar abdominal y dolores en articulaciones y músculos, la malaria es clasificada como enfermedad febril dentro de las cuales se encuentran además el dengue, la tuberculosis, la leptospirosis, enfermedades virales, etc. lo que impide un diagnóstico clínico y conduce con frecuencia a diagnóstico erróneo aun en presencia de ayudas diagnósticas de laboratorio. Esto puede conducir a un tratamiento inadecuado y/o tardío de la enfermedad con progresión a cuadros clínicos severos y complicados y el riesgo de muerte.

El método diagnóstico clásico basado en la observación microscópica del parásito en extendidos de sangre del paciente (**gota gruesa=gg**), a pesar de su gran utilidad y de ser considerado el “*estándar de oro*” [19] requiere microscopistas capacitados para la lectura adecuada, lo que resulta ser un desafío particularmente cuando los niveles de parásitos circulantes son bajos (5-20 parásitos/ μ L) [20]. Este método altamente subjetivo representa actualmente un problema fundamental del control de la malaria en la medida que la mayoría de los pacientes con malaria acuden a puestos de salud remotos periféricos donde el acceso a microscopía de calidad es limitado y/o a centros de

salud de las EPS con personal profesional, pero no capacitado para un diagnóstico adecuado y un tratamiento efectivo [21]. En los últimos años se han desarrollado pruebas de diagnóstico rápido (RDTs) basadas en la detección de antígenos del parásito (lactate dehydrogenase, pLDL; proteína rica en histidina II HRP2; aldolasa) [22], que representan grandes ventajas pero que igualmente tienen aún importantes limitaciones de sensibilidad y estabilidad. La mayoría de productos disponibles actualmente en el mercado muestran altos niveles de detección a parasitemias >2.000 parásitos/ μ l [23-25]. Las técnicas diagnósticas moleculares basadas en detección de ADN del parásito pueden ser altamente sensibles, (detección de 3-4 parásitos/ μ l) y especificidad de ~94% y son particularmente útiles para la detección de infecciones mixtas, sin embargo, tienen la desventaja de tener un alto costo, la necesidad de equipos especializados, personal altamente calificado y por ende dificultades logísticas para su uso en zonas endémicas de difícil acceso [26-29]. Más recientemente, un kit de diagnóstico de malaria basada en la amplificación isotérmica de ADN por medio de bucles (LAMP de su nombre en inglés) fue desarrollada y se encuentra disponible en el mercado. Este kit tiene sensibilidad y especificidad equivalentes a la de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) anidada y es capaz de detectar menos de 2 parásitos/el de sangre [30, 31]. Esta prueba tiene la ventaja de ser simple requiriendo equipo de laboratorio básico y ser eficiente con obtención de resultados una hora después de tomada la muestra. La prueba LAMP puede ser una herramienta útil no solo como prueba de referencia para el control de calidad de Padres y microscopia sino también en la detección de parasitarias bajas en personas asintomáticas.

El mejoramiento en la calidad y acceso al diagnóstico de la malaria requiere del establecimiento de una red robusta de diagnóstico que garantice la utilización de las diferentes herramientas diagnósticas de una manera adecuada a las condiciones epidemiológicas, y de desarrollo de las diferentes áreas maláricas. Adicionalmente, se requiere el acceso a un tratamiento adecuado y oportuno de los casos confirmados parasitológicamente, así como un esfuerzo permanente de identificación de infecciones maláricas asintomáticas, para limitar su impacto en el mantenimiento de la transmisión. La red de diagnóstico de malaria está compuesta por laboratorios públicos y privados, puestos de microscopia de la red que coordina el programa de Control de Vectores de cada departamento en los cuales se realiza microscopía y PDR. En 2.010 el país contaba con 2.749 sitios de diagnóstico distribuidos en todo el territorio nacional, de los cuales 1.195 correspondían a puestos de microscopia, presentando una media de 1 sitio por cada 3.600 habitantes [32]. Con la implementación del Proyecto Malaria del FM, se propuso incrementar la microscopía en ~13% (160 nuevos puestos) y 60 nuevos agentes de PDR (100% de aumento) además del apoyo en la capacitación técnica de ~300 microscopistas. En el 2.010 en la región del Litoral Pacífico se encontraba un 26,5% (316) de los sitios de microscopia de todo el país, sin embargo para inicios del 2,013 solo se contaba con ~100, esto muestra la gran inestabilidad de la red de diagnóstico de la región, afectada drásticamente debido a la finalización de la primera fase del proyecto del FM. Esfuerzos intermitentes tienen efectos en el corto plazo, sin embargo la falta de continuidad en las iniciativas crea un riesgo permanente de reaparición y falta de capacidades de atender emergencias por nuevos brotes epidémicos.

El mejoramiento en la calidad y acceso al diagnóstico de la malaria requiere del establecimiento de una red robusta de diagnóstico que garantice la utilización de las diferentes herramientas diagnósticas de una manera adecuada a las condiciones epidemiológicas, y de desarrollo de las diferentes áreas maláricas. Adicionalmente, se requiere el acceso a un tratamiento adecuado y oportuno de los casos confirmados parasitológicamente, así como un esfuerzo permanente de

identificación de infecciones maláricas asintomáticas, para limitar su impacto en el mantenimiento de la transmisión. La red de diagnóstico de malaria está compuesta por laboratorios públicos y privados, puestos de microscopía de la red que coordinan los programas regionales de control de vectores en los cuales se realiza microscopía y PDR. En 2.010 el país contaba con 2.749 sitios de diagnóstico distribuidos en todo el territorio nacional, de los cuales 1.195 correspondían a puestos de microscopía, presentando una media de 1 sitio por cada 3.600 habitantes [33]. Con la implementación del Proyecto Malaria del FM, se propuso incrementar la microscopía en ~13% (160 nuevos puestos) y 60 nuevos agentes de PDR (100% de aumento) además del apoyo en la capacitación técnica de ~300 microscopistas. En el 2.010 en la región del Litoral Pacífico se encontraba un 26,5% (316) de los sitios de microscopía de todo el país, sin embargo para inicios del 2,013 solo se contaba con ~100, esto muestra la gran inestabilidad de la red de diagnóstico de la región, afectada drásticamente debido a la finalización de la primera fase del proyecto del FM. Esfuerzos intermitentes tienen efectos en el corto plazo, sin embargo la falta de continuidad en las iniciativas crea un riesgo permanente de reaparición y falta de capacidades de atender emergencias por nuevos brotes epidémicos.

Experiencias como las de PAMAFRO en el departamento de Nariño muestran la efectividad de las estrategias integradas, sin embargo, también dejan claro la importancia de dar continuidad a estos programas. Dos años después de la finalización de ese programa que se desarrolló entre 2.005 y 2.010, Tumaco ha regresado a las cifras de malaria de 2.005, a pesar de los grandes avances logrados con PAMAFRO.

3.3 Manifestaciones clínicas y mortalidad

La malaria tiene un amplio espectro clínico que depende tanto de la especie infectante como de los factores del hospedero [34]. De las cinco especies que infectan a los humanos, *P. falciparum* y *P. vivax* son las más importantes. *P. falciparum* presenta una alta tasa de morbilidad y gran número de complicaciones que pueden llevar a la muerte del individuo. A pesar que en regiones altamente endémicas como África, la malaria alcanza mortalidades de ~1%, en Colombia la misma ha sido reducida a ~0,02% (~23 casos/~117.000 casos en 2010). A pesar que esta mortalidad podría estar subestimada, dado que probablemente parte de la misma esté ocurriendo en grandes centros hospitalarios en capitales del país (Bogotá, Cali, Medellín y otros) con pobre registro, este podría aun así, considerarse bajo. Sin embargo, Colombia tiene condiciones de desarrollo suficientes para eliminar la mortalidad por malaria. Los estudios que adelanta el CLAIM indican que los individuos con malaria usualmente consultan tempranamente (< 48 h) con cuadros clínicos no complicados, por lo que la mortalidad sería prevenible con un tratamiento también temprano y adecuado. Este proyecto propone entonces, ahondar en el análisis del perfil clínico de la malaria en Colombia y generar estrategias que permitan disminuir el número de complicaciones y muertes.

De otro lado, a través de búsqueda activa de malaria se ha demostrado que ~10% de los individuos de comunidades endémicas (Tumaco, Buenaventura, Tierralta), portan infecciones asintomáticas, lo que de un lado indicaría que estas poblaciones han adquirido un importante nivel de inmunidad clínica, pero también significa que en áreas endémicas existe un gran número de personas en

condiciones clínicas sub-óptimas para su desempeño laboral y/o escolar, además de representar un amplio reservorio para el mantenimiento de la transmisión de la infección. Estos aspectos clínicos de la enfermedad y la prevención de mortalidad serán abordados a través del fortalecimiento de la red diagnóstica y de la terapia temprana y adecuada.

3.4 Casos de malaria urbana y desarrollo de resistencia de los vectores a los insecticidas en la Costa Pacífica Colombiana

Colombia presenta una alta diversidad de insectos transmisores de enfermedades, dentro de las cuales la malaria y el dengue son predominantes. De las 43 especies de *Anopheles* identificadas en Colombia, basándose en información epidemiológica, entomológica y detección de infecciones naturales, solo tres son reconocidas como vectores primarios: *An. darlingi*, *An. nuneztovari* y *An. albimanus* y 6 identificadas como vectores secundarios: *An. pseudopunctipennis*, *An. punctimacula*, *An. pholidotus*, *An. neivai*, *An. rangeli* y *An. oswaldoi* [35, 36]. No obstante es probable que especies vectoras que no son consideradas vectoras primarios, puedan exhibir comportamiento y preferencia de picadura típicos de estas últimas, o pueden presentarse en alta abundancia y ser partícipes de la transmisión de la enfermedad [37, 38], según el entorno donde se desarrollen.

Colombia presenta una alta diversidad de insectos transmisores de enfermedades, dentro de las cuales la malaria y el dengue son predominantes. A pesar que de las 43 especies de *Anopheles* identificadas en Colombia, basándose en información epidemiológica, entomológica y detección de infecciones naturales, solo tres son reconocidas como vectores primarios: *An. darlingi*, *An. nuneztovari* y *An. albimanus* y 6 identificadas como vectores secundarios: *An. pseudopunctipennis*, *An. punctimacula*, *An. pholilepidotus*, *An. neivai*, *An. rangeli* y *An. Oswaldoi* [36, 39]. No obstante es probable que especies vectoras que no son consideradas vectoras primarios, puedan exhibir comportamiento y preferencia de picadura típicos de estas últimas, o pueden presentarse en alta abundancia y ser partícipes de la transmisión de la enfermedad [37], según el entorno donde se desarrollen.

Las condiciones eco-epidemiológicas, demográficas y socio-económicas, entre otras del Litoral Pacífico Colombiano, favorecen la emergencia de un tipo de transmisión, el cual no se conocía o está pobremente descrito; la malaria urbana. Actualmente se reconoce la presencia de transmisión urbana en Buenaventura, Chocó [40] y Tumaco. Los factores determinantes del riesgo de transmisión en escenarios urbanos pueden ser diferentes a aquellos identificados en áreas rurales, en donde la mayoría de estudios han sido llevados a cabo. Por lo tanto caracterizar los factores asociados a las infecciones en áreas urbanas permitiría el desarrollo de nuevas estrategias de control [41].

Aunque el concepto de erradicación en malaria supone nuevos retos para este milenio, importantes avances en el control de malaria se han aportado durante los últimos años [42]. Gran parte del éxito alcanzado en la lucha contra la malaria se debe al uso de piretroides, organofosforados y órganoclorados como insecticidas. Sin embargo el desarrollo de resistencia por parte de los vectores a los insecticidas incrementa con velocidad. Recientemente en el departamento del Chocó, se reportó que *Anopheles darlingi* y *An. Nuneztovari*, dos importantes vectores en la Costa Pacífica presentaron resistencia a los insecticidas de mayor uso en los programas de control de vectores, indicando la

urgencia de mantener la vigilancia de la resistencia a los insecticidas de uso en Salud Pública, y evaluar medidas complementarias de control [43], que permitan fortalecer la lucha anti-vectorial utilizando métodos más costo-eficaces.

Un programa exitoso de control/prevención de la malaria y su posible eliminación requiere de un efectivo control los mosquitos *Anopheles* de manera que las medidas de control estén acordes con el comportamiento de los mismos, y no representen un gasto adicional en los programas, con actividades inadecuadas. Se requiere entonces de manera urgente, generar conocimiento para proponer nuevas alternativas de control, así como un análisis de la eficacia del actual programa integrado de manejo de vectores (IVM) en la costa Pacífica.

3.5 Agenda de investigación y educación en malaria

Existe un tradicional distanciamiento entre los sectores académicos y científicos y los entes del gobierno responsables de los programas de salud pública del país, lo que impide un abordaje conjunto de los problemas en este campo. Recientemente se ha enfatizado a escala mundial la necesidad de adelantar una agenda de investigación que acompañe los esfuerzos de control y eliminación de la malaria en las diferentes regiones del planeta (OMS Programa de Eliminación y Erradicación del Paludismo, 2013). En 2.008 la Fundación Bill y Melinda Gates financiaron el diseño de una Agenda de Investigación para la Erradicación de la Malaria (MalERA) [44]. Enfocar esfuerzos en capacitar, fortalecer y mantener la capacidad de investigación en los países endémicos será un factor crítico para el éxito de los programas de control y para la eliminación y la erradicación definitiva de la malaria. De igual manera, en el mes de Abril 2.013, la OPS organizó una reunión de expertos en malaria de todo el continente Americano con el fin de determinar la agenda de investigación específica para el continente (<http://new.paho.org/col/index.php>). En la misma dirección, conjuntamente entre el MSP y Caucesco y el Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS) se ha venido desarrollando un análisis sistemático de la capacidad instalada de investigación en Colombia y otros países de la región. Se ha encontrado que las particularidades epidemiológicas de la malaria en diferentes regiones, respaldan la necesidad de establecer en Colombia una agenda Nacional e idealmente, en el Litoral Pacífico, una agenda regional de investigación que soporte los esfuerzos de eliminación de la malaria y otras ETV.

En este contexto, como se mencionó en la sección 1.4, durante los últimos 3 años, Caucesco y un consorcio compuesto por instituciones nacionales y extranjeras, viene desarrollando un proyecto de investigación orientado a generar conocimiento y proporcionar apoyo técnico y científico a los gobiernos de Colombia, Perú, Panamá y Guatemala para reforzar las medidas actuales de control de la malaria y facilitar los programas de eliminación de la malaria en la región. En Colombia este proyecto se desarrolla en parte del Litoral Pacífico y en el departamento de Córdoba incluyendo actores de las regiones como las Secretarías de Salud Departamentales y Municipales así como a las comunidades mismas. Este proyecto que es financiado por el gobierno de los E.U. (proyecto CLAIM, Contrato (U 19AI089702) y por Colciencias (Contrato 360 - 2011), incluye aspectos epidemiológicos, bionomía de vectores e, inmuno-patología y diagnóstico. Este último proyecto pretende adicionalmente establecer un programa de formación en ETV que comprenda las comunidades endémicas, el personal de sistema de salud y provea formación avanzada en Colombia. A esta agenda de investigación traslacional, aplicada a la toma de decisiones se ha sumado recientemente

un proyecto financiado por la APC-Colombia, con el desarrollo de un componente complementario denominado Programa Regional de Salud y Desarrollo Sostenible en el Litoral Pacífico (contrato # 089 de 2012), que apoyado en los proyectos CLAIM y la Red ETV brinde soporte a las comunidades y el gobierno de la región del Litoral Pacífico en el desarrollo de investigaciones en salud y proyectos económicos sostenibles. Este programa además es epicentro de actividades de capacitación de las comunidades.

Es necesario que esta agenda de investigación sobre el Pacífico Colombiano pueda mantenerse en el tiempo y avanzar en la caracterización de la situación epidemiológica y vectorial de la región, así como accesibilidad a diagnóstico y sobre la eficacia de los esquemas de tratamiento. Esto permitiría construir una línea de base nacional y regional para diseñar estrategias concretas de eliminación de la malaria en la región, y servir de modelo para el resto del país. En este campo, un valioso recurso para la región lo representan las universidades de la región (U. Nacional/Tumaco; U. del Cauca/Popayán; U. del Pacífico/Buenaventura; U. Tecnológica del Chocó/Quibdó) en la medida que el conocimiento adquirido con la investigación requiere ser difundido y transmitido desde entes académicos hacia las instituciones del Estado y las comunidades afectadas, estimulando una apropiación de la información que optimice las medidas de prevención y control de la enfermedad en todos los niveles y en particular el diseño políticas públicas de intervención basadas en información técnica y científica.

El fortalecimiento de la capacidad de investigación en la región Pacífico, a través de una mayor articulación y colaboración de los investigadores, Universidades, gobiernos y comunidades facilitará el desarrollo de programas de control/eliminación más racionales y costo efectivos. Se requiere impactar en las universidades que forman profesionales en disciplinas que pueden participar en el diseño y manejo de programas de control, para que introduzcan en sus currículos, componentes dirigidos a formar profesionales para regiones endémicas que con la participación de docentes expertos de Colombia y el exterior den apoyo al MPS.

3.6 Problemas del SIVIGILA, y su impacto en toma de decisiones

La mayor dificultad que se presenta con los datos de SIVIGILA proviene del sistema de captura usado, el cual usa aplicaciones de escritorio en las que se recoge información diariamente, pero solo se envía para ser consolidada semanalmente, lo que implica que:

Actualizaciones manuales de los clientes: en muchos casos es necesario desplazar personal hasta el lugar donde está instalado el cliente de software de SIVIGILA para hacer las actualizaciones. Cuando hay cambios de mediana o gran escala en la aplicación y estos procesos de actualización no se llevan a cabo correctamente en los tiempos establecidos, es posible que la información que se recoja no sea la adecuada, lo que genera inconsistencias e incrementa el tiempo de limpieza de los datos.

Demoras en el envío de la información: el envío semanal de los datos no permite un monitoreo en tiempo real de la información, impidiendo generar alarmas tempranas para incrementos inesperados o brotes de casos en las distintas regiones. Además el envío también es un proceso manual sujeto al error humano. A pesar que actualmente SIVIGILA permite hacer análisis retrospectivos que podrían tener utilidad para la generación de estrategias de trabajo a futuro. La disponibilidad de los datos puede tener retardos de hasta 3 meses, tiempo con lo que el sistema no permite la detección temprana de brotes, en tiempos aceptables, lo que impide generar acciones

efectivas en las regiones que más lo necesitan. El presente proyecto propone la puesta en marcha de un programa piloto de integración de tecnologías acoplado a la base de datos SIVIGILA basado en el reporte interactivo de casos que permita el monitoreo en tiempo real en los nodos centrales de diagnóstico y con tiempos de respuesta bajos en los sitios satélites.

GRUPO DE COLABORADORES

Caucaseco Centro de Investigación Científica: Es un centro de investigación ubicado en Cali, que alberga un consorcio de centros de investigación que han dedicado más de 20 años en llevar a cabo la investigación biomédica con especial énfasis en la malaria humana bajo el liderazgo del Dr. Sócrates Herrera (MD). Los miembros de este Consorcio son: Centro Internacional de Vacunas (CIV), el Centro de Primates de Cali (FUCEP) y el Centro ASOCLINIC de Investigación Clínica y Molecular (LICM), los cuales tienen antecedentes significativos en cuanto a la investigación financiada por el Consejo Colombiano de Investigación (COLCIENCIAS) y por los organismos de financiación internacionales como la OMS, la Comisión Europea (UE), el OIEA y el NIH. **Caucaseco** ha estado a cargo de las actividades administrativas para el Consorcio durante varios años y actualmente se está expandiendo y mejorando su capacidad administrativa para hacer frente a las necesidades de este y otros proyectos internacionales. A través de estos años de investigación el Centro ha diseñado y organizado laboratorios de inmunología básica y aplicada, biología celular y molecular, proteómica e inmuno-química, una unidad de ensayos clínicos. **Caucaseco** además posee la única colonia de mosquitos *Anopheles* con capacidad para mantener rutinariamente el ciclo esporogónico de *Plasmodium*, y la posibilidad de adelantar estudios de desafío infeccioso de primates y humanos con esporozoitos de *Plasmodium*, esenciales para la prueba de vacunas antimaláricas [45-48], infraestructura que le permitió en el año 2009 liderar la confirmación de una red para el establecimiento del “**Centro Latinoamericano de Investigación en Malaria (CLAIM)**” financiado por el Instituto de Salud de los Estados Unidos (NIAID) (Grant Number 5U19AI089702-04) como uno de los 10 Centros Internacionales de Excelencia para la Investigación en Malaria (ICEMR) que tiene como objetivo generar conocimiento crítico, proveer las herramientas técnicas y ofrecer apoyo científico a los gobiernos de los países participantes y en el futuro de otros países de América Latina y el Caribe, para fortalecer las actuales medidas de control y facilitar la eliminación de la malaria, y esta articulado con diferentes instituciones y centros de investigación Internacionales, además con base al progreso y experiencia ganada en los dos últimos años con la red CLAIM, se propuso en 2011 la ampliación de la misma a patologías como el dengue, considerada junto con malaria, las dos enfermedades de transmisión Vectorial (ETVs) de mayor impacto en Colombia. Con el apoyo de Colciencias (Contrato 360 - 2011) actualmente se está fortaleciendo la red de Investigación Multidisciplinaria para la Prevención y Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores (ETV), que denominaremos en adelante Red ETV-Colombia, con una duración inicial de ocho años (2012-2020) con participación de instituciones gubernamentales, empresas privadas y grupos científicos de diferentes áreas del conocimiento, todos unidos en un espacio de interacción y cooperación científica y tecnológica, buscando que busca reducir la carga de las ETV en el país, experiencia que le será de gran valor a **Caucaseco** para la coordinación administrativa y científica de este proyecto.

Fundación Centro Internacional de Vacunas (CIV): Establecida en Cali en el año 1999 con el apoyo del programa especial TDR (Tropical Disease Research) de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS), con el ánimo de integrar desarrollos científicos y experiencias administrativas de más de una década de investigación previa en el campo de la malaria que comprendía: a) Estudios epidemiológicos en la Costa Pacífica colombiana; b) Estudios entomológicos con vectores de malaria de todo el país; c) Estudios pre-clínicos en primates para el análisis de moléculas para el desarrollo de medicamentos antimaláricos; d) Estudios pre-clínicos en primates para la evaluación de candidatos a vacuna; e) Estudios para la determinación de la respuesta inmune contra la malaria en individuos de comunidades endémicas; f) Identificación y caracterización química de proteínas de Plasmodium. Desde entonces Bajo la dirección de la Dra. Myriam Arévalo (PhD) el CIV ha venido desarrollando investigación cooperativa con Centros de Investigación líderes en el desarrollo de vacunas de varios continentes. El apoyo de la OMS le permitió rápidamente convertirse en un Centro de Referencia Mundial para prueba de drogas y vacunas antimaláricas dentro de estándares internacionales de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPC) y Buenas Prácticas Clínicas (BPL). Además con el soporte de la OMS, el NIH financió entre los años 2001 y 2007 al CIV, como uno de cuatro centros alrededor del mundo, para el establecimiento de un Tropical Medicine Research Center-TMRC dedicado al desarrollo de vacunas para el *P. vivax*. Simultáneamente el CIV con el apoyo del Centro Fogarty Internacional (FIC/NIH) desarrollo un programa para la capacitación y formación de investigadores científicos de Colombia y el exterior (International Malaria Research-Training Program IMRTP, Grant # AI 49486-01). En 2007 el National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI/NIH) le financió el desarrollo de un proyecto que se encuentra en curso actualmente (RO1 HL 086488-01 A2) para la prueba de una vacuna experimental basada en parásitos maláricos atenuados por radiación (Development of a *P. vivax* immunization and sporozoite challenge model for human). Este extraordinario desarrollo de infraestructura y capacidad para estudios inmunológicos y prueba de vacunas está disponible para el presente programa, además de vínculos con grupos líderes como el del Malaria Vaccine Development Branch (NAID) establecido por el Dr. L. Miller y el del Dr. Philip Felgner en la Universidad de California (Irvine).

Fundación Instituto de Salud del Pacífico (INSALPA): Con más de 20 años de presencia en la Costa Pacífica INSALPA se constituye legalmente en una fundación sin ánimo de lucro hasta el presente año como resultado del apoyado de los proyectos en marcha como CLAIM (NIH), la Red ETV de Cauceseco (Colciencias), que le han permitido diversificar su portafolio de investigaciones y servicios a las comunidades del litoral Pacífico. INSALPA concentra esfuerzos inicialmente en patologías como malaria, tuberculosis y dengue reconocidas como causas primarias de morbi-mortalidad en la región, con una meta a corto plazo de incorporar patologías crónicas como la hipertensión arterial, diabetes, obesidad y la desnutrición. Su sede principal se encuentra establecida en Buenaventura donde ha venido a suministrando lo largo de estos años diagnóstico por gota gruesa de manera gratuita a la comunidad, como resultado del respaldo obtenido y con la participación de entes territoriales del sector salud y organizaciones privadas de reconocida trayectoria científica y administrativa durante este año de continuo trabajo se estableció su segunda sede en Tumaco donde se realizan investigaciones epidemiológicas y sobre la inmuno-patología de la malaria. Dentro del plan de desarrollo este año INSALPA establecerá su sede en Quibdó, Guapi y demás municipios de la Costa Pacífica con el único fin de llevar a las comunidades alternativas que mejoren la calidad de vida y les permitan acceder de forma oportuna a diagnósticos.

Gobernación Valle del Cauca: Desde la Secretaría de Salud del Valle, en cabeza del Dr. Fernando Gutiérrez y a través de la de la Unidad Saneamiento tienen el firme propósito de disminuir la morbilidad y mortalidad por Malaria, la Secretaria Departamental de Salud viene haciendo grandes esfuerzos por el control, prevención y eliminación de la malaria a través de las intervenciones en las localidades maláricas del Departamento del Valle.

Gobernación Cauca: La Secretaría de Salud de Cauca como entidad responsable de la vigilancia en Salud Pública a nivel territorial conjuntamente con el Proyecto Malaria Colombia han venido trabajando en el departamento, especialmente en la Costa Pacífica Caucana (Guapi-Timbiquí) fortaleciendo los aspectos de diagnóstico y tratamiento, medidas preventivas para el control de vectores, vigilancia y monitoreo. Esta entidad en cabeza del doctor Duban Ely Quintero trabaja en coordinación con los diferentes municipios afectados por esta patología en el control y prevención de la misma.

Universidad del Pacífico: La Universidad del Pacífico es una Institución Pública de educación superior que busca la formación integral, y está comprometida con la generación y transferencia del conocimiento científico y empírico, a partir de las condiciones particulares de la región del pacífico colombiano, como dinamizadora de los procesos sociales, económicos, Políticos y ambientales, se vincula a esta iniciativa a través de su facultad de sociología que permitirá comprender e interpretar su entorno social, cultural, económico y político de la región.

Cooperación de Caucaseco con Entidades Internacionales

Universidad Estatal de Arizona (Arizona Statu Universito, ASU): La Universidad Estatal de Arizona (o ASU por sus siglas en inglés) es una reconocida institución de educación superior de los Estados Unidos y se vincula a esta iniciativa a través del Dr. Ananías Escalante PhD en Ecología y Biología Evolutiva, profesor e investigador del *Biodesign Institute*, en el Centro de Medicina Evolutiva e Informática (*Evolutionary Medicine and Informatics*). El Dr. Escalante actualmente desarrolla estudios basados en: 1) el origen y la propagación de la resistencia a los fármacos en *P. falciparum*, 2) la historia evolutiva de *P. vivax* y parásitos de la malaria no humanos relacionados, y 3) la dinámica de las poblaciones de malarías humanas. Con su conocimiento y experticia en Epidemiología Molecular y Genética de Poblaciones se lograra la trasferencia de conocimiento requerida para garantizar la internalización de esta iniciativa.

Foundation for Innovative New Diagnostics – FIND: La Fundación para Diagnósticos Nuevos e Innovadores (Foundation for Innovative New Diagnostics) está dedicada al desarrollo de pruebas diagnósticas asequibles, de fácil uso, y con tecnología de punta para Malaria, TBC, Leishmaniasis, Chagas y patógenos causantes de síndrome febril agudo entre otras, en cooperación con la academia, la industria, donantes, MSP y la OMS. FIND es una organización sin ánimo de lucro financiada tanto por el sector público como por el privado de Europa y EU, entre otros.

FIND ha trabajado durante los últimos 5 años en la prueba molecular llamada LAMP para malaria ya disponible en el mercado y que no requiere refrigeración para su transporte y almacenamiento, con un desempeño en campo, equivalente al de la PCR. FIND proveerá apoyo y asesoría en la implementación de LAMP en los sitios centinela.

Universidad de Miami: La Universidad de Miami, es una universidad privada, fundada en 1.925 en la ciudad de Coral Gables, Florida, Estados Unidos, que se vincula a esta iniciativa a través de los Profesor John Beier y Douglas Fuller del Departamento de Epidemiología y Salud Pública y Geografía respectivamente. Los profesores Beier y Fuller han centrado su interés en la ecología y control de las enfermedades transmitidas por vectores y en el mapeo de las áreas de riesgo de malaria en Latino América.

Universidad de Georgia: La Universidad de Georgia es una institución pública de enseñanza superior más grande del estado norteamericano de Georgia y se vincula a este proyecto a través del Dr. Juan Gutiérrez quien en su laboratorio de investigación explora modelos matemáticos y computacionales que conectan genes a la ecología. Actual su enfoque investigativo incluye: 1. el control genético de las especies invasoras a través de organismos autocidas, que se producen a través de la manipulación genética y fenotípica, y 2. la epidemiología panorámica de malaria, sobre todo en lo que respecta al diseño de las políticas de salud pública que abordan asintomatología y la propagación de genes resistentes a los fármacos y en las zonas de baja endemicidad. Dr. Gutiérrez también se especializa en la gestión de datos de bases de datos biológicas muy grandes y heterogéneos

3.6.1 Tipo de concertación y coordinación:

Se propone la firma de convenios con cada una de las entidades participantes donde se especifican los responsabilidades y productos garantizando así el compromiso a la contribución para el desarrollo de las actividades propuestas en cada uno de los objetivos, como entidad ejecutora se propone a la Universidad del Pacífico, quien se encargará de realizar los desembolsos correspondientes a cada año de ejecución del proyecto, las actividades serán coordinadas desde el Centro de Investigación Científica Cauceseco.

3.6.2 Participación de la comunidad:

La comunidad tendrá una participación no solo como sujetos pasivos del estudio y de las intervenciones de control como diagnóstico, control de vectores, saneamiento ambiental, sino como participantes activos de las mismas a través de programas de formación en ETV para las comunidades endémicas donde se brinden las herramientas necesarias para el reconocimiento de la dinámica de la enfermedad y promover estilos de vida que generen entornos saludables. De esta manera las comunidades no se convierten únicamente en beneficiarios sino también en aportantes al proceso de control y eliminación de malaria.

3.7 Población afectada y objetivo por el problema

La región objeto de la presente propuesta es el Litoral Pacífico de Colombia, específicamente los departamentos costeros: **Valle del Cauca y Cauca** . El litoral Pacífico es una región natural enmarcada por la cordillera occidental de los Andes colombianos y el Océano Pacífico, que se extiende desde la región del Darién en el sur de Panamá hasta la zona costera del departamento de Nariño en la frontera con Ecuador en una extensión de 83.170 km² y que corresponde al 7% del territorio nacional (Censo General 2005). Desde el punto de vista territorial además de estos 4 departamentos, Antioquia a pesar de no poseer costa sobre el Océano Pacífico, posee una pequeña franja que hace parte de la región, pero no es contemplada en el presente proyecto.

El Litoral Pacífico cuenta con una población de 7.121.267, de habitantes (CensoDANE 2005), que estarían en potencial riesgo de contraer malaria, por la endemicidad de enfermedad en la región y las interacciones complejas entre las poblaciones de vectores y de humanos, y las condiciones climáticas. En la región del Pacífico predominan las altas temperaturas y climas que van desde el súper-húmedo en el departamento de Chocó, hasta semi-húmedos en Tumaco; además, de Norte a Sur a lo largo de la cordillera Occidental se presenta un franja de clima muy húmedo. Sin embargo no hay una estimación oficial de la población confirmada en alto riesgo.

La economía del Litoral se basa en la pesca industrial, el cultivo de camarón, la extracción forestal para los mercados nacionales e internacionales, la minería industrial de oro y platino, la ganadería y la agricultura. En esta última principalmente la industrialización de cultivos de banano y plátano. Además existe una creciente economía informal derivada actividades ilegales en los campos de la minería, la explotación forestal, y el tráfico de estupefacientes. Las principales ciudades son en su orden: Buenaventura, Quibdó, Tumaco y Guapi con una población mayoritariamente afrocolombiana, con minorías representadas por diversas etnias indígenas como los Embera, los Waunana y mestizos, que se encuentran dispersas en todo el territorio [49]. A pesar que Buenaventura es uno de los principales puertos marítimos de Colombia y el primero del país sobre el Océano Pacífico, en términos generales la región posee vías de comunicación muy limitadas, con predominio de la comunicación marítima y fluvial y muy escasas vías carretables, debido a la predominancia de selvas húmedas tropicales que hacen difícil la construcción de las mismas. En contraste con la gran riqueza mineral y de biodiversidad, la población posee uno de los niveles más altos de pobreza del país y ocupa el primer lugar en mortalidad infantil. La esperanza de vida al nacer estimada en 57 años es la más baja del país.

Estos indicadores de salud, se ven influenciados por las condiciones de saneamiento ambiental y la pobreza, que favorece la presencia de ETV como la malaria, el dengue, la leishmaniasis, además de la tuberculosis, el parasitismo intestinal, la y otras. En términos de malaria el Litoral Pacífico está clasificado como de mediano a alto riesgo para la malaria, con un total ~30% de los casos clínicos/año [50], y transmisión urbana de la misma en cerca de 23 localidades [51]. A esta coyuntura se suman grandes problemas de violencia que se han acentuado en la última década.

Sobre los cuatro departamentos que conforman a la región del Litoral Pacífico que son objetivo del presente proyecto se ha concluido que las condiciones de vida son precarias, donde prevalecen altos índices de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), al igual que elevados niveles de

analfabetismo especialmente en Chocó (NBI: ~79%), que excede en más de dos veces la tasa nacional. En el caso del Valle, Buenaventura es el único municipio del departamento que presenta indicadores muy diferentes a los del resto del departamento siendo el municipio más pobre. Para Nariño (NBI: 57-63%), los municipios que están en la Costa Pacífica y la Cordillera Occidental son los que presentan mayores índices de NBI y en Cauca la mayor parte de municipios tienen indicadores que fluctúan entre el 50 y 80% [52].

4 ALTERNATIVA DE SOLUCIÓN

Implementar un programa multisectorial para la disminución de la carga de la malaria en el Litoral Pacífico Colombiano que permita avanzar en la reducción de los índices de malaria desde diferentes áreas de investigación como se describe a continuación:

4.1 Fortalecer el diagnóstico de malaria en el Litoral Pacífico.

4.1.1 Nodos de apoyo al diagnóstico, control e investigación de la malaria.

Aprovechando el mayor desarrollo comparativo de **Guapi y Buenaventura** y la infraestructura ya establecida por nosotros con apoyo de los proyectos CLAIM, Red-ETV y APC, en esta propuesta para el SGR se propone el establecimiento en estas localidades, de **Nodos** de laboratorios de investigación con un nivel de desarrollo intermedio, en los cuales con participación de las Secretarías Departamentales y Municipales de Salud, las universidades de la región, centros de investigación, Empresas Sociales del Estado y la comunidad se logre brindar a apoyo a los proyectos de investigación traslacional propuestos, orientados a investigar qué tipo de prueba diagnóstica es más apropiada para cada uno de los niveles de la red de diagnóstico. Se evaluará la técnica de diagnóstico molecular LAMP que permite la detección de bajos niveles de parásitos con una infraestructura y entrenamiento de personal mínimos, además puede ser usada en el control de calidad de otros métodos de diagnóstico. Adicionalmente, se desarrollará un estudio de diagnóstico diferencial de síndrome febril, con énfasis en las patologías más prevalentes en la región como la malaria, dengue, tuberculosis, hepatitis B, leptospirosis, la rubéola, la gastroenteritis, la fiebre tifoidea y la fiebre amarilla. Adicionalmente estos nodos tendrán como misión adelantar actividades de mapeo de los focos de **transmisión urbana de la malaria**.

4.1.2 Subproyectos específicos

Sub-proyecto #1 Diagnóstico comparativo

El presente proyecto está orientado a adelantar un análisis comprehensivo de diferentes técnicas diagnósticas y su utilidad en diferentes escenarios y en el abordaje de diferentes preguntas relacionadas con el uso de las mismas. Dentro de las técnicas de estudio contempladas se encuentran: la gota gruesa (GG), las PDRs y las pruebas de detección de ADN (RT-PCR y LAMP).

Diseño experimental: La evaluación de la aplicabilidad de los métodos de diagnóstico en las distintas condiciones epidemiológicas de la región se realizara mediante un estudio prospectivo de vigilancia pasiva, en el que se evaluaran parámetros como sensibilidad y especificidad de cada método usando como referencia PCR en Tiempo Real con análisis cuantitativo. En el Departamento de Cauca y Valle del Cauca en donde se presentan niveles de positividad menor al 5%, se compararán métodos de detección más sensibles como LAMP con enfoque en Pre-eliminación. LAMP detecta parasitemias >1 parásitos/ μ l de sangre, en menos de una hora y con la capacidad de diferenciar infección por *P. falciparum* de la infección por otras especies del parásito. Las muestras serán colectadas en puestos de microscopia de la red de Diagnostico en los dos departamentos mediante punción dactilar con la

que se realizara GG, PDR y se colectara papel filtro para estudios de diagnóstico molecular. Se empleara un modelo de sitios centinela, seleccionando 4 localidades en cada departamento.

Hipótesis del sub-proyecto # 1:

Hipótesis # 1: Las PDR representan una alternativa costo efectiva para la detección de casos sintomáticos de malaria en regiones de transmisión moderada.

Hipótesis # 2: En condiciones de baja transmisión, la gota gruesa no es suficientemente sensible para detectar la mayoría de los casos y disminuir la trasmisión de Malaria.

Antecedentes específicos del sub-proyecto # 1: Como se mencionó previamente la microscopia (gg) es la prueba más utilizada por el MSP en la red diagnóstica nacional y las PDRs solo se utilizan ocasionalmente en el marco del proyecto Malaria Colombia–FM. La información disponible sobre costo efectividad de las pruebas de microscopía y PDR en Colombia indican que a pesar de que los costos básicos de estas dos pruebas son muy similares (~\$col 3.000 y 3.300 respectivamente) cuando se tiene en cuenta el sistema de calidad y las condiciones de acceso a cada región, las PDR representan una alternativa más costo efectiva en áreas de difícil acceso. La técnica LAMP puede ser empleada para la detección de casos asintomáticos con parasitemias bajas que puede ser desarrollada en campo con infraestructura mínima y ofrece resultados en 1 hora lo que es particularmente útil en esquemas de pre-eliminación. Además la RT-PCR ofrece la posibilidad de distinguir las 3 especies de parásitos circulantes en Colombia ofreciendo resultados cuantitativos y confiables de los niveles de infección que puede ser usado como referencia para la evaluación de otras metodologías de diagnóstico y el control de calidad.

Metodología específica # 1: En este proyecto que se propone adelantar un análisis comparativo detallado que permita definir recomendaciones sobre la factibilidad y ventajas de la utilización de las pruebas disponibles (la gota gruesa (GG), las PDRs y las pruebas de detección de ADN (RT-PCR y LAMP). En especial se tendrán en cuenta factores como la facilidad de acceso, estabilidad de las pruebas, la sensibilidad y especificidad, el control de calidad, la presencia de personal capacitado y la posible utilización de dispositivos para la transmisión de datos. Se utilizará como prueba de referencia la técnica RT-PCR que por razones de la exigencia de infraestructura se realizará en Caucesco (Cali). El tamaño de muestra del presente estudio se estimó para permitir la comparación adecuada del Valor Predictivo Positivo (VPP) entre cada par de pruebas, controlando la probabilidad de error tipo I mediante la corrección Bonferroni para comparaciones múltiples. Esto permite además tener un tamaño de muestra adecuado para la comparación del desempeño global de todas las pruebas (comparación de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo). Dado que todas las pruebas son aplicadas a cada participante, el cálculo del tamaño de muestra se obtuvo a partir de la prueba de McNemar que compara proporciones en grupos emparejados. Para una confianza del 95% (corregida por Bonferroni) y una prevalencia esperada del 5%, el estudio tiene un poder estadístico del 80% para detectar diferencias significativas de al menos el 10% entre los VPP de cada par de pruebas, si aproximadamente 2000 pacientes son incluidos.

Se estimarán la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada una de las pruebas. La S y la E de las pruebas se compararán mediante curvas ROC. Estas curvas grafican la sensibilidad (eje vertical) y la tasa de falsos positivos (1-E, eje horizontal) de cada prueba. Las pruebas que se ubiquen en el extremo izquierdo superior del plano ROC serán consideradas las de mejor S y E. Diferencias entre cada par de pruebas se podrán

establecer mediante intervalos de confianza para la S y la E. Si entre dos pruebas los intervalos de confianza se traslapan, se infiere que no existen diferencias significativas. Para controlar la probabilidad de error tipo I, la cual se incrementa con múltiples comparaciones, se utilizará la corrección de Bonferroni en la estimación de los intervalos de confianza. Un análisis similar se llevará a cabo para comparar los valores predictivos positivo y negativos. Adicionalmente, se usarán intervalos de confianza para la diferencia de proporciones (S, E, VPP y VPN) para establecer diferencias entre cada par de pruebas. No habrá diferencias entre dos pruebas si el intervalo de confianza contiene el cero.

Se realizará una evaluación económica con las estimaciones de S, E, VPP y VPN obtenidas en este estudio. Los costos corresponderán a los procedimientos de diagnóstico, el tratamiento, el gasto de bolsillo, los costos del sistema de salud y el personal en campo. Los costos asociados al diagnóstico serán aquellos que se producen por los falsos positivos de las pruebas evaluadas. La relación costo-efectividad de cada una de las pruebas será usada para calcular las razones de costo-efectividad incremental (RCEI). Se aplicará una tasa de descuento anual del 3% para los costos y la efectividad. Se realizará análisis de sensibilidad para determinar la robustez de los resultados producidos por el modelo.

Tamaño de la muestra:

Este estudio comprenderá 4 sitios centinela en cada departamento, con un estimado de cobertura de 250 voluntarios por sitio, para un total de 2000 muestras analizadas en los dos departamentos.

Resultados esperados: Al finalizar este sub-proyecto se espera obtener información sobre la aplicabilidad de las distintas técnicas de diagnóstico en los diferentes contextos epidemiológicos de la región Pacífico, que servirá de base para establecer recomendaciones de costo efectividad para los sitios de estudio. Además se obtendrá información sobre la calidad de los métodos actuales de tratamiento y se tendrá información más precisa sobre las especies de parásitos circulantes. La transferencia de tecnología hacia los Nodos locales de desarrollo permitirá fortalecer los laboratorios departamentales es y mejorar las capacidades de investigación y CT+I de las universidades regionales y de los departamentos de la región en general.

Sub-proyecto # 2: Aplicabilidad de la técnica molecular LAMP en contexto de Eliminación

Este proyecto busca reducir la incidencia de la malaria en 4 sitios de referencia mediante la aplicación de tamizajes poblacionales usando métodos de diagnóstico altamente sensibles que logran detectar pacientes asintomáticos. La técnica molecular será LAMP, que ha mostrado ser equivalente a PCR anidada pero con el potencial de llevarse a cabo en laboratorios de baja complejidad y ofreciendo resultados en 1 hora.

Diseño experimental: La aplicabilidad de la técnica Molecular LAMP se realizará mediante un estudio de corte transversal en localidades de baja transmisión de los 2 departamentos. Se realizarán tamizajes poblacionales en los que los nodos establecidos realizarán el análisis de las muestras en las 24 horas siguientes a la toma de muestra. Los resultados serán usados para administrar tratamiento a los voluntarios que resulten positivos. En caso de presentarse casos de voluntarios sintomáticos, se emplearán PDR para disminuir el tiempo de administración de antimaláricos. Cada nodo contará con la capacidad y el entrenamiento mínimo necesarios para aplicar la prueba LAMP para malaria. La reconfirmación de las especies de *Plasmodium* se hará en los laboratorios centrales en Cali por medio de RT-PCR.

En las 2 localidades seleccionadas se realizarán tamizajes mensuales durante 3 meses y se evaluará la disminución de los casos en relación al canal endémico específico en los últimos 5 años. Posteriormente a la intervención se realizará vigilancia pasiva para establecer el impacto de la intervención en el número de casos.

Hipótesis del sub-proyecto # 2

Hipótesis # 1: Es posible disminuir la incidencia de la malaria mediante la realización de tamizajes poblacionales periódicos usando métodos moleculares de detección de parásitos.

Antecedentes específicos del sub-proyecto # 2: El acceso al diagnóstico de la malaria representa una de las principales barreras para la eliminación de la malaria. Además en condiciones de baja transmisión las técnicas tradicionales de diagnóstico como GG y PDR pueden detectar solo un número limitado de los casos circulantes [30]. En estudios previos realizados usando tamizajes poblacionales, hemos encontrado niveles de asintomáticos cercanos al 6% mediante PCR con parasitemias <80 parásitos/ μ l, por debajo del límite de detección de la microscopía tradicional. Si se tiene en cuenta la tasa de sub-detección de bajas parasitemias de la GG y las limitaciones de la búsqueda pasiva de casos, se debe proceder a la aplicación de métodos moleculares como la PCR y LAMP útiles para el diagnóstico de malaria en condiciones de baja transmisión y en procesos de eliminación. Se propone la implementación en los Nodos, del método LAMP como método de detección de infecciones asintomáticas a través de búsqueda activa. Actualmente se adelanta una evaluación de la prueba LAMP en Tierralta, Córdoba, aplicada en el hospital local y comparada con PCR aplicada en el laboratorio de Caucesco. La implementación de la técnica se adelantará en cooperación con la Fundación FIND

Metodología específica # 2: Para lograr el mayor impacto en la transmisión de malaria, se realizan cortes transversales 3 semanas antes de los periodos históricos de mayor transmisión. Teniendo como base los Nodos locales, se realizará la adecuación de los laboratorios y el entrenamiento del personal para la realización de la prueba LAMP. Equipos entrenados en tamizaje de poblaciones realizarán censos en los sitios centinela que serán establecidos previamente a la iniciación del estudio, para permitir la ubicación de los voluntarios. Estos equipos realizarán visitas a cada hogar para tomar muestras de sangre por punción dactilar en papel filtro. Estas muestras serán procesadas por el método LAMP según protocolos previamente publicados. Los resultados serán evaluados en las siguientes 24 horas y se contactará de nuevo a los voluntarios que resulten positivos para proporcionar tratamiento con antimaláricos. La evaluación del impacto de la intervención se realizará mediante la vigilancia pasiva en los sitios centinela por 9 meses.

Evaluación de adherencia a los esquemas de tratamiento: El objetivo es evaluar la adherencia a los esquemas de tratamiento en condiciones de campo, en las cuales los tratamientos son administrados de forma no supervisada y sin seguimiento. Para esto, se incluirán pacientes que consulten a los centros de diagnóstico y que acepten participar en el estudio. Los antimaláricos serán los estipulados por el MPS y serán suministrado a los pacientes su tratamiento en casa sin ninguna supervisión y serán citados para para seguimiento parasitológico el día 3 cuando se realizará una entrevista sobre la medicación recibida y, adicionalmente, se hará una encuesta de conocimientos, actitudes y practicas al respecto

Resultados esperados: Al finalizar este estudio se espera obtener información suficiente que permita definir la situación de eficacia terapéutica de los tratamientos antimaláricos en el Litoral Pacífico, y tomar decisiones con la relación a mantener los mismos o hacer variaciones en los esquemas utilizados. De igual forma, los estudios de adherencia nos darán información sobre la situación actual en condiciones de campo, aportando datos importantes para el desarrollo de estrategias dirigidas en pro de mejorar la adherencia a los esquemas terapéuticos, que al final tendrá un impacto sobre la eficacia de los tratamientos.

Tamaño de la muestra: Para la selección de sitios centinela se tendrán en cuenta factores como la accesibilidad, la incidencia de malaria, la disposición de la comunidad a participar en el estudio y el tamaño de la población. En general se seleccionarán poblaciones de cerca de 1.000 habitantes con historial de transmisión de malaria.

Se seleccionaran dos sitios centinela en cada departamento y se realizaran 2 cortes transversales en dos años con un estimado de 4000 voluntarios diagnosticados.

Resultados esperados: Luego de la realización de este sub-proyecto se espera haber detectado y tratado las infecciones asintomáticas de los 2 sitios seleccionados. Esta intervención deberá tener un impacto radical en el número de casos sintomáticos autóctonos en la población completa en una ventana de observación de 1 año. Se espera lograr una disminución de la incidencia de la malaria en un 50% en los sitios intervenidos.

Sub-proyecto # 3: Diagnóstico diferencial del síndrome febril

Diseño experimental: Este estudio se dividirá en dos fases, una fase inicial de evaluación de las principales enfermedades causantes de síndrome febril y una segunda fase en la que se seleccionaran las 4 enfermedades más prevalentes en cada región y se realizan estudios de diagnóstico usando pruebas estándar para asegurar el correcto diagnóstico y el establecimiento de un algoritmo para el diagnóstico del síndrome febril en cada región.

Hipótesis del sub-proyecto # 3

El empleo de un algoritmo de diagnóstico específico de síndrome febril basado en antígenos para serodiagnóstico permite mejorar costo efectividad del diagnóstico y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Antecedentes específicos del sub-proyecto # 3: Teniendo en cuenta que en promedio solo ~15% de los pacientes febriles que acuden a la red de diagnóstico, finalmente son confirmados como casos de malaria, el sistema de salud del país adolece, particularmente en las áreas de malaria, de una grave situación de incertidumbre para la alta mayoría (~85%) de los pacientes febriles que acuden en busca de diagnóstico. Se propone desarrollar un estudio de prevalencia de enfermedades febriles en la Costa Pacífica, para determinar un algoritmo de diagnóstico que pueda ser aplicable a las condiciones propias de cada una de las 2 regiones. Entre las enfermedades infecciosas que afectan económicamente el desarrollo se encuentran las causantes del síndrome febril indiferenciado como malaria, dengue, tuberculosis, hepatitis B, leptospirosis, la rubéola, la gastroenteritis, la fiebre tifoidea y la fiebre amarilla.

Metodología específica # 3.

En la primera fase se hará un estudio descriptivo transversal con reclutamiento continuo de información de los pacientes con síndrome febril agudo indiferenciado, que hayan consultado a centros de salud de primer nivel de complejidad, tomando muestras de sangre para futuros ensayos. Se realizará la revisión de datos estadísticos de la consulta médica y hospitalaria en las instituciones prestadoras de servicios de salud de cada municipio estudiado y se elaborará el perfil de los diagnósticos asociados con síndrome febril indiferenciado, tanto en los usuarios cuyo motivo de consulta fue la fiebre o cuyo diagnóstico durante el proceso de atención fue síndrome febril.

A partir del perfil epidemiológico se construirá un algoritmo diagnóstico y un protocolo para el diagnóstico de las entidades clínicas de mayor incidencia en cada región. El protocolo incluirá una historia clínica meticulosa que considere el perfil epidemiológico elaborado y fundamentada en un interrogatorio preciso que debe incluir antecedentes personales y familiares, viajes a lugares endémicos, contacto con casos similares y enfermedades febriles recientes, y un examen físico detallado indispensable para la detección de signos, además de los resultados de los paraclínicos iniciales realizados por el parte médico. El protocolo propuesto parte de los hallazgos clínicos que acompañan el síndrome febril: ictericia, hemorragia, exantema, diarrea o signos neurológicos. A partir de este primer paso los médicos de la institución pueden elaborar una o más hipótesis diagnósticas aplicando el método clínico para llegar a considerar ayudas diagnósticas y de laboratorio clínico que permitan orientar el diagnóstico final.

Se adiestrará un médico por cada zona estudiada, el cual tendrá disponibilidad tiempo completo para la valoración clínica de los pacientes con diagnóstico de síndrome febril indiferenciado, y se encargará de llenar la evolución de los pacientes según las intervenciones médicas a las que sea sometido por la institución de salud.

Para la confirmación diagnóstica se respetará los diferentes protocolos establecidos por las instituciones de salud o las guías del ministerio con respecto a estas enfermedades.

Tamaño de la muestra: Este estudio se realizara en 2 hospitales de la región durante un lapso de 12 meses. Se incluirán en los estudios pacientes febriles que acudan a hospitales de primer nivel y presenten fiebre de origen desconocido.

Se espera reclutar 1000 voluntarios y realizar diagnóstico de 3 enfermedades febriles para un total de 3000 diagnósticos.

Resultados esperados: Al finalizar este trabajo se espera generar algoritmos de diagnóstico del síndrome febril adaptados específicamente a las condiciones epidemiológicas específicas de Buenaventura. Se elaborará una guía de atención y diagnóstico y una propuesta de vigilancia epidemiológica: Se elaborará una guía para el diagnóstico de síndrome febril y una propuesta de vigilancia dirigida a los organismos responsables de la salud pública. Con estos productos se espera mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes al asegurar el diagnóstico y tratamiento médico adecuado para su patología disminuyendo los costos de atención para el sistema de salud.

4.2 Identificar y proponer alternativas para fortalecer las capacidades de los programas de control de vectores de la región del Pacífico.

Para abordar el limitado conocimiento sobre el riesgo de transmisión en áreas urbanas y peri-urbanas y sus factores determinantes, se buscará generar conocimiento y evidencias, que permitan eliminar los focos de transmisión urbana, mediante la construcción de estrategias integrales que fortalezcan los programas de control de vectores.

Sub-proyecto # 4: Caracterizar los factores entomológicos y epidemiológicos que determinan el riesgo de transmisión urbana, peri-urbana y rural

Para explicar la variación en la distribución espacial de los casos de malaria se utilizarán variables socio-económicas, ambientales y de ordenamiento urbano como número de habitantes por localidad, distancia a las principales vías de acceso, densidad de viviendas, relación en área de vegetación-viviendas, distancia a los parches de vegetación, número de larvas de *Anopheles* en los sitios de cría, distancia a sitio de cría más cercano, presencia y densidad de adultos *Anopheles*, algunas de las cuales en estudios previos fueron identificadas como factores de riesgo [53, 54].

Diseño experimental:

Área de estudio: Para la caracterización eco epidemiológica de las áreas con transmisión “urbana” de la malaria en Colombia se seleccionará el municipio de Buenaventura (Valle), donde previamente se ha determinado una posible urbanización de esta enfermedad.

Diseño del estudio: Para la caracterización epidemiológica y entomológica se realizará un estudio longitudinal con una duración de 12 meses en cada una de las áreas de estudio. En cada una de los municipios se identificarán las áreas con transmisión de malaria y se trazarán cuatro transectos con cuatro puntos de muestreo, los cuales serán seleccionados teniendo en cuenta de densidad de las viviendas, la proporción de vegetación circundante y presencia de sitios de cría.

Caracterización epidemiológica:

1. Distribución de los casos de malaria en las áreas de estudio: Para esta actividad se solicitará la información de los casos de malaria registrados por la autoridades de salud locales, en lo posible tomando un periodo de observación de 2-4 años, lo cual dependerá de la disponibilidad de información. Posteriormente, con la dirección reportada por el paciente se hará la ubicación geográfica de cada caso utilizando un navegador (GPS). Durante el estudio longitudinal se registrarán y ubicarán geográficamente los casos de malaria que sean diagnosticados con gota gruesa positiva sin importar la especie de parásito. A cada uno de los pacientes, tras firmar un consentimiento informado se les aplicará una encuesta que incluirá información de procedencia, fecha de inicio de síntomas y relato de desplazamientos fuera de la ciudad durante las últimas semanas con el fin confirmar la procedencia del caso. Para la clasificación de los casos autóctonos e importados se tendrá en cuenta la definición propuesta por Ochoa y Osorio (2006) [40]. El único criterio de exclusión del caso será la no autorización del paciente para el uso de su información personal. Utilizando ArcGis 9.0 se visualizará la distribución espacial y temporal de los casos.

2. Identificación de variables ambientales asociadas a la presencia de casos de malaria: Las variables ambientales serán obtenidas a partir de imágenes satelitales y cartografía digital o análoga disponible en el área de estudio.

Caracterización entomológica: recolección de especímenes y toma de variables involucradas.

Para la caracterización del componente entomológico en cada una de las áreas de estudio se realizarán mensualmente las siguientes actividades (las metodologías para la recolección y procesamiento de los mosquitos fueron descritas en el objetivo 1):

1. Identificación y confirmación de las especies de *Anopheles* involucradas en la transmisión de la malaria urbana, periurbana y rural: Para la identificación y confirmación las especies de *Anopheles* involucradas en la transmisión de la malaria en las zonas urbana, periurbana o rural se harán capturas con atrayente humano (CAH), en sitios de reposo (ADR) y sitios de cría. A partir de los mosquitos capturados se realizará la identificación taxonómica de las especies utilizando caracteres morfológicos y se confirmará de ser necesario mediante técnicas moleculares. Para confirmar las especies involucradas en la transmisión de malaria, se utilizarán los mosquitos recolectados en CAH para la detección de infección natural con especies de *Plasmodium* spp.
2. Caracterización del comportamiento de picadura de las especies de *Anopheles* con respecto al domicilio: Para caracterizar el comportamiento de picadura de las especies de *Anopheles* con respecto al domicilio se realizarán CAH dentro y fuera de las viviendas durante 4 noches consecutivas entre las 18:00 y las 24:00 horas en cada uno de los transectos propuestos. Para estimar el riesgo de exposición a las picaduras de los mosquitos se hará una encuesta a la población general de las áreas estudio con el fin de identificar hábitos que favorecen el contacto hombre-vector.
3. Identificación de los sitios de cría de las especies de *Anopheles*: Se realizará la identificación y seguimiento de los sitios de cría para estimar su productividad e importancia en el tiempo para el mantenimiento de la población de mosquitos vectores.
4. Análisis de la información: Para establecer patrones de distribución espacial de los casos de malaria y de la densidad de las especies de *Anopheles* (adultos e inmaduros) se visualizarán inicialmente utilizando Arc Gis 9.0. Posteriormente con el fin de identificar las variables que explican la distribución de los casos de malaria se utilizarán herramientas de asociación espacial [55, 56] y de regresión geográfica (Geographically Weighted Regression-GRW) [57].

Identificar los criterios para la clasificación de los tipos de transmisión de la malaria según su lugar de ocurrencia: Basados en el análisis de la información obtenida en cada una de las áreas de estudio se seleccionarán los criterios y variables que permitan la construcción de una definición del tipo de malaria, según el lugar de ocurrencia.

4.3 Educar para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades del litoral pacífico en el marco de entornos saludables.

Con este objetivo se busca llegar a la comunidad de las áreas endémicas, personal de la salud, personal científico y personal gubernamental involucrado con las medidas de control. Estas actividades se desarrollarán en nodos establecidos en el marco de los proyectos CLAIM, Red ETV y APC en las ciudades de Guapi y Buenaventura. Para el logro de este objetivo se utilizarán campañas de comunicación y educativas, dividiendo a la población objeto en tres grupos:

Sub-proyecto # 5: Entrenamiento del personal de la salud

Uno de los principales inconvenientes para el control de las ETV es la falta de un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno. Se propone el establecimiento de un programa permanente de educación para los trabajadores del área de la salud (médicos, enfermeras, personal de laboratorio y líderes comunitarios).

Hipótesis: Una adecuada y constante capacitación al personal de salud y diagnóstico garantiza una atención y diagnóstico de calidad que conduce a un impacto positivo en los programas de control de la malaria

Metodología específica: Teniendo en cuenta que el tiempo de rotación del personal en salud es de aproximadamente 3 a 6 meses (incluso menos) en cada hospital o puesto de salud, es urgente crear una herramienta de educación y evaluación al personal de salud. Además, es necesario comprometer al personal en salud en el papel de educadores de la comunidad en cuanto al desarrollo de programas de promoción y prevención (conocimientos actitudes y practicas).

Con el desarrollo de esta propuesta se pretende evaluar los conocimientos en ciencias básicas y práctica clínica referentes a malaria (fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento), con el objetivo de optimizar la atención integral de pacientes de consulta externa y urgencias dinamizando los procesos de diagnóstico, tratamiento, notificación a entidades territoriales y sistemas de vigilancia epidemiológica. Se propone entonces:

1. Realizar actividades de capacitación permanente al personal de salud que ingrese a las diferentes entidades de prestación de servicios en salud. Las actividades se harán a través de videoconferencias, charlas de actualización, entrega de documento soporte, acceso a conferencias y material de referencia online a través de la página web de Caucaseco.
2. Todas las actividades de capacitación deben quedar debidamente documentadas y se debe hacer un proceso de evaluación y seguimiento para asegurar las buenas prácticas clínicas.

Estas actividades se harán con el apoyo de las secretarías de salud municipales, y el aval de las diferentes empresas prestadoras de servicios.

Por otra parte, teniendo en cuenta la necesidad de acceso a un diagnóstico eficiente y confiable en las regiones endémicas, se hace necesaria la capacitación de microscopistas en diagnóstico y manejo de pruebas de diagnóstico rápido. Se propone la creación de un grupo de microscopistas expertos en cada una de las regiones de estudio, este grupo de expertos tendrá como misión el apoyo a los

microscopistas de la región, además desempeñarán funciones de entrenamiento, seguimiento y evaluación. Este grupo de expertos será seleccionado en base a experiencia y habilidades demostradas en procesos de evaluación con personal altamente calificado. Estos microscopistas recibirán y posteriormente extenderán esta capacitación en temas como: información general sobre malaria, uso del microscopio, diferenciación de especies de Plasmodium, cuantificación del parásito. Adicionalmente se preparará un banco de láminas, que contenga aislados de parásitos de diferentes especies de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malarie* e infecciones mixtas), previamente validados por RT-PCR. Este banco servirá para las actividades de capacitación y de referencia para los microscopistas en caso de requerirlo.

El impacto de las actividades de capacitación en la región será evaluado antes de su inicio y una vez al año durante el tiempo del estudio, por medio de estudios de conocimientos, actitudes y prácticas.

Resultados esperados: Se espera que las actividades de capacitación con el personal de la salud tenga un impacto directo sobre la problemática de estas zonas endémicas. Se espera que con el desarrollo de actividades de capacitación con personal de la salud se pueda garantizar atención de calidad y se pueda dar continuidad a los diferentes programas de control de la malaria en zonas endémicas. Además se espera que proveer el acceso a un diagnóstico eficiente y confiable en las regiones endémicas de malaria, garantizar atención de calidad y se pueda dar continuidad a los diferentes programas de control de la malaria en zonas endémicas. Además se espera que proveer el acceso a un diagnóstico eficiente y confiable en las regiones endémicas de malaria.

Sub-proyecto # 6: Entrenamiento del personal científico:

Con este objetivo se busca formar estudiantes de pre y postgrado a través del establecimiento de convenios de cooperación con Universidades del litoral tales como la U. del Pacífico así como otras Universidades y grupos de investigación del país con especial interés en el estudio de ETV. Estos convenios buscan el fortalecimiento de los procesos de investigación de las Universidades y Centros Asociados, facilitar el desarrollo de trabajos de grado en colaboración y aportar nuevos puntos de vista en la solución de problemas específicos de comunidades del litoral Pacífico.

Metodología específica: Algunas de las actividades que se espera realizar son:

- a) Permitir que tanto los estudiantes como los profesores de los diferentes programas de las Universidad y del Centro puedan adelantar prácticas y proyectos de investigación en el marco de los sub-proyectos de investigación propuestos en este programa.
- b) Promover el desarrollo y la investigación en las Universidades del Litoral Pacífico Colombiano.
- c) Facilitar las actividades de capacitación e intercambio de información entre los diferentes grupos y Universidades participantes.
- d) apoyar en el fortalecimiento de los programas académicos.
- e) Facilitar el desarrollo de los trabajos en red mediante actividades de capacitación e intercambio de investigadores entre los diferentes grupos colaboradores asociados a esta propuesta.

Los estudiantes e investigadores podrán desarrollar sus trabajos de investigación en temas relacionados con biología molecular, epidemiología, entomología y bioestadística entre otras. La

idea es promover a través de la contratación de estudiantes de MSc y PhD, nuevos proyectos de tesis para el mejoramiento de la calidad de vida de nuestras comunidades vulnerable a las ETV, así como entrenamientos post-doctoral de estudiantes de universidades nacionales e internacionales.

Así mismo se plantea la organización de talleres y cursos con invitados internacionales que permita la actualización y discusión de nuevos conceptos, enfoques y tecnologías en temas relacionados con creación de mapas de riesgo, entomología, ecología molecular del parásito, nuevos métodos de diagnóstico y Epidemiología entre otros. La capacitación del personal científico es importante también para incrementar el número de investigadores y líneas de investigación en el tema

Resultados esperados: Se espera con el desarrollo de este proyecto se espera fortalecer los programas de pregrado y postgrado de las Universidades participantes de este programa y satisfacer las necesidades de investigación que presenta el país en temas relacionados con las ETV.

Sub-proyecto # 7: Entrenamiento en salud para la comunidad

Utilizando la información obtenida en los objetivos 1-4 se desarrollarán planes de entrenamiento y educación para los habitantes de las comunidades con riesgo de infección a las ETV. Los temas a tratar en estos planes tendrán que incluir el control de vectores, los síntomas más comunes, el reconocimiento de gravedad, así como la dinámica de la enfermedad. Para llegar a la mayoría de la población se implementarán talleres en escuelas primarias y en organizaciones comunitarias de adultos. Con esta línea se desea mejorar los estilos de vida e incentivar a los habitantes de zonas endémicas a poder erradicar por completo a las ETV.

Hipótesis sub-proyecto # 10: La capacitación de las comunidades de zonas endémicas de malaria produce un efecto en la reducción de riesgo de infección por malaria y otras enfermedades febriles.

Metodología específica: Se pretende incentivar a los niños y jóvenes de la comunidad en la participar de campañas de control de la malaria por medio de talleres a ser realizados en las escuelas y colegios de la región.

La intervención se hará primero a través de entrenamiento a los profesores de las escuelas seleccionadas, en talleres de capacitación previa al inicio de actividades. El entrenamiento incluirá temas como biología del mosquito vector, ciclo de la malaria, signos y síntomas, tratamiento y medidas de prevención y finalmente se harán discusiones sobre actividades de implementación efectivas y se elaborarán planes de intervención con los maestros. Posteriormente se realizarán actividades de capacitación con los niños y jóvenes con el apoyo de los maestros y teniendo como base las conclusiones resultantes de los talleres. El proyecto proveerá el material necesario por los profesores y personal de expertos, para el adecuado desarrollo de las actividades, tales como posters, proyectores, volantes y el material didáctico que fuera necesario. Finalmente se promoverán actividades en las escuelas con las comunidades y padres de familia en la que los niños a través de obras de teatro y otro tipo de actividades transmitan las lecciones aprendidas a los padres de familia.

El componente de investigación de este subproyecto consistirá en medir el impacto de estas campañas a través de una evaluación de base al inicio del sub-proyecto y de nuevo de manera anual a lo largo del proyecto utilizando estudios de conocimientos, actitudes y prácticas en las poblaciones objeto.

Resultados esperados: Se espera reducir el riesgo de infección mediante la implementación de estrategias educativas en la población afectada.

4.4 Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica

Sub-proyecto # 8: Crear sistema de Captura, Análisis y Detección Temprana:

Una de las restricciones actuales del diagnóstico es su reporte con fines epidemiológicos. En los últimos años se han desarrollado múltiples plataformas que buscan solucionar el problema registro y transferencia de datos, incluidos los de diagnóstico de manera de manera interactiva o en tiempo real. Dentro de ellos, Caucaseco ha evaluado en los dos últimos años un sistema para la lectura, análisis y transmisión de datos generados por PDRs desarrollado por la compañía FIO Corporation (Canadá). A pesar que este dispositivo representa un avance promisorio, la utilización de los mismos parece requerir de un nivel importante de entrenamiento de los operarios, la transmisión de resultados es dependiente de la conectividad del área endémica, que en muchos sitios es aun deficiente, y finalmente, se requiere que el establecimiento de infraestructura de almacenamiento y análisis de datos con los niveles de usuario básico, tomador de decisiones y modelador. De otro lado su utilidad también depende de factores como estabilidad de las PDRs en condiciones de alta humedad y temperatura. Aquí proponemos estudiar, teniendo en cuenta que no es posible tener una herramienta única que sea capaz de abarcar todas las necesidades informáticas, un sistema de información, entendido como “un conjunto heterogéneo de herramientas de software, hardware, y procesos ejecutados por humanos y máquinas, cuyo objetivo es la extracción de información a partir de datos” y su integración al sistema del SIVIGILA. La arquitectura de este sistema de información se desarrolló en colaboración con el Instituto de Bioinformática de la Universidad de Georgia (Dr. Juan B. Gutiérrez).

Este proyecto propone la puesta en marcha de un programa piloto basado en el reporte interactivo de casos que permita el monitoreo en tiempo real en los nodos centrales de diagnóstico y con tiempos de respuesta bajos en los sitios satélites. Este sistema se basa en tecnologías desarrolladas en los últimos años en nuestro grupo que permite el ingreso de información con alta calidad a través de un sistema de cómputo y/o tabletas electrónicas conectadas a internet. Este sistema permitirá la disminución de errores en la procedencia de los casos, disminuirá el tiempo de respuesta de la plataforma y permitirá la toma de decisiones.

Las técnicas experimentales actuales en ciencias de la salud producen continuamente cantidades enormes de datos, cuya recopilación, catalogación, análisis e interpretación sólo es posible mediante el uso de múltiples herramientas especializadas.

Metodología específica: El sistema de información propuesto se puede dividir en tres áreas fundamentales:

1. Implementar una plataforma integrada de captura de datos :

Desde el año 2010, el CIV y Caucaseco han establecido una plataforma virtual para el registro de información epidemiológica. Este componente está basado en el sistema REDCap (Research Data Capture), desarrollado por la Universidad de Vanderbilt en EE.UU. Esta plataforma es un estándar mundial para captura de datos. Se basa en tecnología AMP (Apache/MySQL/PHP). Este sistema de

código abierto sólo es licenciado para actividades sin ánimo de lucro para los miembros del consorcio REDCap (el CIV y Caucaseco son miembros desde 2010). Dada la experiencia previa las necesidades de infraestructura para la puesta en marcha del sistema consisten en un servidor dedicado con sistema operativo Windows server 2008 o superior, que será el receptor de toda la información captada y una tableta o computador en cada puesto de captura. Estos equipos estarán configurados para captura de datos offline para las áreas en las que no se tenga cobertura de internet.

Este sistema permite la captura de información en tiempo real a través de Internet; asimismo soporta el uso de múltiples dispositivos. REDCap también tiene la opción de captura de datos fuera de línea con el uso de tabletas, que se pueden sincronizar con la base de datos central después de operaciones de campo, como se ilustra en la figura 4.

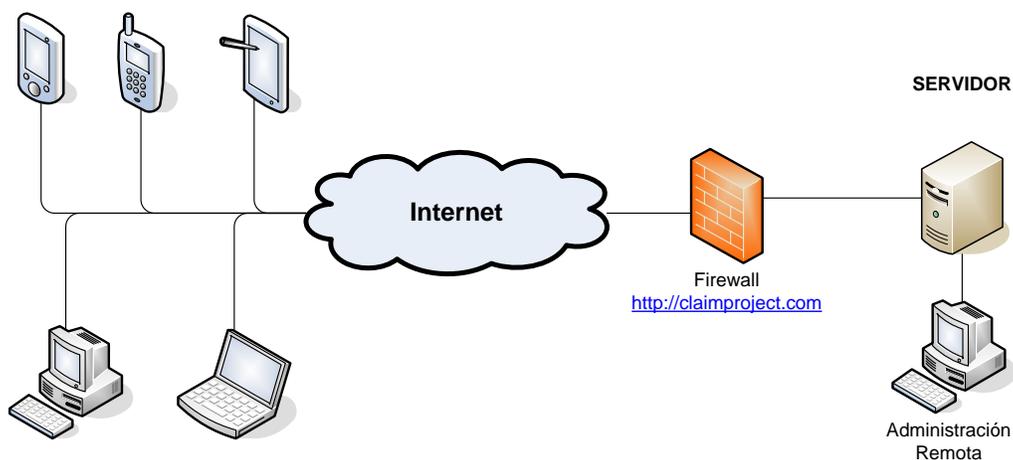


Figura 4. Acceso a la base de datos de captura REDCap.

2. Brindar acceso a datos y comunicación de resultados.

El sistema de información para este proyecto tiene la capacidad de crear múltiples tipos de usuarios. De esta forma, las Secretarías Departamentales de Salud podrán acceder a los datos en línea, de acuerdo a los flujos de trabajo necesarios para realizar las funciones de salud pública. Los investigadores tendrán interfaces de acceso distintas. Es también posible hacer la información accesible al público, a través de interfaces Web mínimas que permitan consultar mapas de riesgo para determinadas regiones.

3. Garantizar protección de información de pacientes.

El CIV y Caucaseco toman muy seriamente el respeto y la protección de la información de pacientes. La consecuencia práctica en este proyecto es la siguiente: La información digitalizada se pondrá en un conjunto de servidores localizados en Cali (ver detalles en el presupuesto), a los cuales se le garantizará acceso físico restringido, redundancia, disponibilidad y escalabilidad. Los datos de ISP (como se definen abajo) serán encriptados con seguridad de 256 bits.

En las prácticas generales del CIV y Caucaseco, he ha adoptado como guía para protección de información el Acta de Portabilidad y Responsabilidad de Datos de Salud de Estados Unidos (HIPAA, 1996). El Título I de HIPAA protege la cobertura de seguro de salud para los trabajadores estadounidenses y sus familias cuando cambian o pierden sus puestos de trabajo, y no se aplica a este proyecto. Título II de la HIPAA, conocido como las Disposiciones de Simplificación Administrativa (DSA), establece normas para el uso y divulgación de información de salud, y es el marco de referencia para protección de datos en este proyecto.

La DSA tiene cinco reglas: (1) Privacidad, (2) transacciones y series de código, (3) seguridad, (4) los identificadores únicos, y (5) la aplicación. En este proyecto se adopta la privacidad y normas de seguridad como directrices.

La Regla de Privacidad de las DSA establece regulaciones para el uso y divulgación de información de salud protegida (ISP). ISP se define como: (1) Nombres, (2) lugares, (3) fechas, (4) teléfono, (5) fax, (6) correo electrónico, (7) documento nacional de identidad, (8) número de registro, (9) beneficiarios, (10) cuentas, (11) certificados y licencias, (12) vehículos, (13), dispositivos, (14) direcciones Web, (15) biometría, (17) imágenes, (18) cualquier número único .

La Regla de Privacidad de las DSA establece que la entidad cubierta (CIV y Caucaseco en este caso) debe:

1. Informar individuos sobre las políticas de privacidad.
2. Revelar información a las personas que lo soliciten.
3. Proporcionar un mecanismo para que las personas hagan correcciones a su información.
4. Tome las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de la comunicación.
5. Designar un funcionario de privacidad y la información de contacto.

La Regla de Seguridad de las DSA define tres tipos de medidas de seguridad:

1. Administrativo: manuales, funciones, formación, terceros, contingencia, auditorías internas.
2. Físico: hardware y software de gestión, el acceso, el plan de protección de la instalación, las políticas para el uso de estación de trabajo, el acceso físico tercio del partido.
3. Técnico: cifrado y cortafuegos, pistas de auditoría, la corroboración de datos, autenticación, la documentación, la configuración, el plan de gestión de riesgos.

Resultados esperados: Una vez capturados los datos, se creará una imagen racional de la situación en el terreno mediante modelos estadísticos, matemáticos, y computacionales. Estos modelos deberán revelar patrones importantes en los datos, permitirá a los investigadores examinar diferentes escenarios *in silico*, y ayudan a comprender las consecuencias probables de intervenciones. Estas capacidades pueden ayudar a las partes responsables a planificar y responder a una epidemia emergente. Estos modelos pueden, asimismo, guiar la recolección posterior de datos.

El CIV y Cauceseco han desarrollado un sistema de información que extrae datos desde REDCap, y lo conecta con MATLAB y tecnología .NET para ejecutar análisis descriptivos, minería de datos, modelos matemáticos, y modelos computacionales, como se ilustra en la figura 5. Este sistema ha sido desarrollado y usado en el marco del proyecto CLAIM, Red-ETV y APC.

Para llevar a cabo una correcta integración es necesario contar con un equipo de trabajo que esté compuesto por 2 estadísticos y dos ingenieros de sistemas, quienes serán los encargados de instalar, paramétrica y de la puesta a punto de cada una de las piezas. Los ingenieros de sistemas serán los encargados de la instalación, configuración y administración del servidor, el sistema de captura REDCap, y MATLAB, y de generar la interface de análisis con .NET.

Los estadísticos serán los encargados crear las rutinas de análisis de los datos capturados.

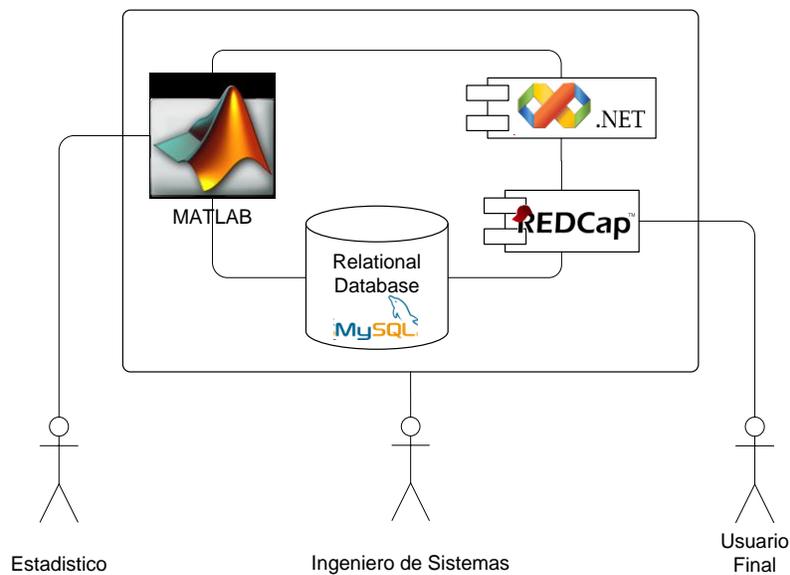


Figura 5. Acceso a la base de datos de captura REDCap.

4.5 Actividades de supervisión

Debido a que el presente proyecto no contempla obras de infraestructura, el seguimiento del mismo se debe realizar a través de una supervisión la cual será contratada por la entidad que la Gobernación del Valle o la entidad que se considere pertinente.

De acuerdo al art. 83 de la ley 1474 de 2011, “La supervisión consistirá en el seguimiento técnico, administrativo, financiero, contable, y jurídico que sobre el cumplimiento del objeto del contrato, es ejercida por la misma entidad estatal cuando no requieren conocimientos especializados. Para la supervisión, la Entidad estatal podrá contratar personal de apoyo, a través de los contratos de prestación de servicios que sean requeridos.”

Dado lo anterior, para llevar a cabo esta actividad, se realizará la contratación de:

- Un supervisor técnico que tendrá a su cargo el seguimiento de las actividades técnicas y administrativas, y
- Un supervisor financiero: que tendrá a su cargo el seguimiento financiero, contable y jurídico.

Estos seguimientos se llevarán a cabo, con el fin de velar por el cumplimiento del objeto del contrato, para lo cual se han contemplado honorarios por supervisión por valor de sesenta millones de pesos para cada uno de los supervisores (\$ 60.000.000) los cuales se distribuyen en los 24 meses de ejecución del proyecto. Para un total de ciento veinte millones de pesos (\$ 120.000.000) destinados al cumplimiento de esta actividad.

4.6 Cronograma

Actividad	Año 1				Año 2			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Diagnóstico comparativo								
Aplicabilidad de la técnica molecular LAMP en contexto de Eliminación								
Diagnóstico diferencial del síndrome febril								
Caracterizar los factores entomológicos y epidemiológicos de la malaria urbana								
Entrenamiento del personal de la salud								
Entrenamiento del personal científico								
Entrenamiento en salud para la comunidad								
Crear sistema de Captura, Análisis y Detección Temprana								

5 INDICADORES

Objetivos	Indicadores	Medios de Verificación	Supuestos
General: reducir los índices de malaria en el Litoral Pacífico Colombiano	No. de casos	Reportes en sistemas de vigilancia epidemiológica	Establecimiento de estrategias efectivas para el control de la malaria
Específico 1: Fortalecer la red de diagnóstico	No. de personas diagnosticadas para malaria	Reportes en sistemas de vigilancia epidemiológica	Establecimiento de herramientas de diagnóstico accesibles a la comunidad
Específico 2: fortalecer las capacidades de los programas de control de vectores	% de fortalecimiento de la capacidad de los programas de control de vectores	Ministerio de Salud y Protección Social	Aplicación de nuevas estrategias de control de vectores
Específico 3: Educación para guiar el desarrollo socio-económico de las comunidades	No. de campañas de educación realizadas	Informes de Gestión de programas ejecutados, lista de asistencia y certificados	Acceso a las comunidades de zonas endémicas
Específico 5: Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica	No de plataformas de monitoreo y mapas de riesgo implementadas	Reportes en sistemas de vigilancia	Socialización de una plataforma eficiente para el manejo de datos

6 Impactos

IMPACTO 1. REGIONAL	AÑO DE MEDICION
DESCRIPCION	
1. Establecimiento de estrategias efectivas y sostenibles para el control de la malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores (ETV), en el litoral pacífico a través de conocimientos obtenidos en el transcurso de la investigación científica.	2do año de ejecución
2. Fortalecimiento regional en la estructura para el diagnóstico oportuno y confiable de la malaria y otras enfermedades causantes de síndrome febril.	2do año de ejecución
3. Mejoramiento de la organización administrativa local en pro de la cooperación entre las regiones del litoral pacífico para brindar soporte a las comunidades y brindar mayor calidad en la salud.	2do año de ejecución
IMPACTO 2. POLITICAS PUBLICAS	AÑO DE MEDICION
DESCRIPCION	
1. Producir conocimiento útil en la planeación de políticas públicas en las enfermedades causantes de síndrome febril.	2do año de ejecución
2. Generar tratados nacionales e internacionales con énfasis en el mejoramiento de políticas en salud pública, que beneficien a la población particularmente a los más vulnerables.	2do año de ejecución
IMPACTO 3. PRODUCTIVIDAD Y COMPETITIVIDAD	AÑO DE MEDICION
DESCRIPCION	
1. Desarrollar, implementar y consolidar una estrategia de gestión integral para la prevención y control de la malaria.	2do año de ejecución
2. Estandarización y promoción de pruebas diagnóstico de alta complejidad accesibles para la comunidad.	2do año de ejecución
3. Socialización de una plataforma eficiente de manejo de información.	2do año de ejecución
4. Fortalecimiento en la infraestructura de laboratorios clínicos y laboratorios de investigación de la mejor calidad en zonas endémicas.	2do año de ejecución
IMPACTO 4. SECTOR SALUD	AÑO DE MEDICION
DESCRIPCION	
1. Disminuir el impacto socio-económico de la malaria en regiones endémicas*.	2do año de ejecución
2. Disminución de la mortalidad por malaria en regiones endemo-epidémicas*.	2do año de ejecución
3. Aplicación de nuevas estrategias de intervenciones en el control de malaria.	2do año de ejecución
IMPACTO 5. NACIONAL	AÑO DE MEDICION
DESCRIPCION	
1. Participación comunitaria en los programas de control de las enfermedades transmitidas por vectores.	2do año de ejecución

7 BIBLIOGRAFÍA

1. WHO, *World Malaria Report 2011*. 2011, WHO: Geneva. p. 248.
2. Arevalo-Herrera, M., et al., *Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America*. *Acta Trop*, 2012. **121**(3): p. 303-14.
3. Carter, K., *Report on situation of malaria in the Americas, 2008*. Pan American Health Organization, 2009.
4. Arevalo-Herrera, M., et al., *Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America*. *Acta Tropica*, 2011.
5. Gubler, D.J., et al., *Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases*. *Environ Health Perspect*, 2001. **109 Suppl 2**: p. 223-33.
6. McCabe, G.J. and J.E. Bunnell, *Precipitation and the occurrence of lyme disease in the northeastern United States*. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2004. **4**(2): p. 143-8.
7. Francy Pineda, G. and C.A. Agudelo, *[Perceptions, practice and attitudes concerning malaria in the Colombian Amazon region]*. *Rev Salud Publica (Bogota)*, 2005. **7**(3): p. 339-48.
8. WHO, *Worlds Malaria Report*, in WHO, *World Malaria Report*. 2012, World Health Organization: Geneva.
9. Sachs, J. and P. Malaney, *The economic and social burden of malaria*. *Nature*, 2002. **415**(6872): p. 680-5.
10. Hotez, P.J., *One world health: neglected tropical diseases in a flat world*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009. **3**(4): p. e405.
11. Boutayeb, A., *The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006. **100**(3): p. 191-9.
12. Torrigiani, G., *Communicable diseases: a major burden of morbidity and mortality*. *Vaccine*, 1993. **11**(5): p. 570-2.
13. Mendez, J., et al., *Color quality of pigments in cochineals (Dactylopius coccus Costa). Geographical origin characterization using multivariate statistical analysis*. *J Agric Food Chem*, 2004. **52**(5): p. 1331-7.
14. Arango, E., J. Carmona-Fonseca, and S. Blair, *[In vitro susceptibility of Colombian Plasmodium falciparum isolates to different antimalarial drugs]*. *Biomedica*, 2008. **28**(2): p. 213-23.
15. Rojas, W., S. Botero, and H.I. Garcia, *An integrated malaria control program with community participation on the Pacific Coast of Colombia*. *Cad Saude Publica*, 2001. **17 Suppl**: p. 103-13.
16. Murillo Palacios, O.L., *Desafíos en la prestación de servicios de salud en zonas rurales de Colombia: "Experiencia del proyecto malaria fondo mundial"/Challenges in providing health services in rural areas of Colombia. Experience the Global Fund malaria project"*. 2012, Universidad Nacional de Colombia: Bogota.
17. Rodriguez, J.C., et al., *Epidemiology and control of malaria in Colombia*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2011. **106 Suppl 1**: p. 114-22.
18. SIVIGILA, *Boletín vigilancia de enfermedades transmitidas por vectores en Colombia*. . Sistema de vigilancia epidemiológica. , 2011. **17**: p. 52 pp.
19. Palacios, O.L.M., *Desafíos en la prestación de servicios de salud en zonas rurales de Colombia. "Experiencia del proyecto malaria fondo mundial"*.
20. Tangpukdee, N., et al., *Malaria diagnosis: a brief review*. *Korean J Parasitol*, 2009. **47**(2): p. 93-102.
21. WHO, *WHO Expert Committee on Malaria*. World Health Organization, 2000. **892**: p. 1-74.

22. Wongsrichanalai, C., et al., *A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT)*. Am J Trop Med Hyg, 2007. **77**(6 Suppl): p. 119-27.
23. WHO, *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, Round 1*. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 1 (2008). 2008: World Health Organization.
24. WHO, *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, Round 2*. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 2 (2009). 2009: World Health Organization.
25. WHO, *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, Round 3*. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 3 (2010-2011). 2011: World Health Organization.
26. Snounou, G., et al., *High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction*. Mol Biochem Parasitol, 1993. **61**(2): p. 315-20.
27. Snounou, G., et al., *Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections*. Mol Biochem Parasitol, 1993. **58**(2): p. 283-92.
28. Montoya, A.E., et al., *[Concordance between thick blood smear, immunochromatography and polymerase chain reaction for malaria diagnosis]*. Biomedica, 2008. **28**(2): p. 252-61.
29. Ndao, M., et al., *Comparison of blood smear, antigen detection, and nested-PCR methods for screening refugees from regions where malaria is endemic after a malaria outbreak in Quebec, Canada*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(6): p. 2694-700.
30. Hopkins, H., et al., *Highly Sensitive Detection of Malaria Parasitemia in a Malaria-Endemic Setting: Performance of a New Loop-Mediated Isothermal Amplification Kit in a Remote Clinic in Uganda*. J Infect Dis, 2013.
31. Polley, S.D., et al., *Clinical Evaluation of a Loop-Mediated Amplification Kit for Diagnosis of Imported Malaria*. J Infect Dis, 2013.
32. Ospina, O., et al., *Caracterización de la Red Nacional de Diagnóstico de Malaria, Colombia, 2006-2010*. Biomédica, 2012. **32**(sup1): p. 46-57.
33. Ospina, O., et al., *Caracterización de la Red Nacional de Diagnóstico de Malaria, Colombia, 2006-2010*. Biomédica, 2012. **32**(1): p. 46-57.
34. Maitland, K. and K. Marsh, *Pathophysiology of severe malaria in children*. Acta Trop, 2004. **90**(2): p. 131-40.
35. Olano, V.A., Brochero, R. Sáenz, M.L. Quiñones , J.A. Molina, , *Mapas preliminares de la distribución de especies de Anopheles vectores de malaria en Colombia*. Biomédica, 2001: p. 402-8.
36. Quiñones, M.L., Ruiz, F., Calle, D.A., Harbach, R. E., Erazo, H.F., Linton, Y. M., *Incrimination of Anopheles (Nyssorhynchus) rangeli and An. (Nys.) oswaldoi as natural vectors of Plasmodium vivax in Southern Colombia*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2006. **101**(6): p. 617-23.
37. Brochero, H., Pareja, P. X., Ortiz, G. Olano, V. A., *Sitios de cría y actividad de picadura de especies de Anopheles en el municipio de Cimitarra, Santander, Colombia*. Biomédica, 2006. **26**: p. 269-77.
38. Montoya-Lerma, J., Y. A. Solarte, G. I. Giraldo-Calderón, M. L. Quiñones, F. Ruiz-López, R. C. Wilkerson, R. González, , *Malaria vector species in Colombia - A review*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2011. **106**(1): p. 223-38.
39. Olano, V., G. Carrasquilla, F. Méndez, *Transmission of urban malaria in Buenaventura, Colombia: entomological features*. Rev Panam Salud Publica, 1997. **1**(4): p. 287-94.
40. Ochoa, J.L.O., *Epidemiología de malaria urbana en Quibdó Chocó*. Biomédica, 2006. **26**(2): p. 278-85.
41. Mendez, F., G. Carrasquilla, and A. Munoz, *Risk factors associated with malaria infection in an urban setting*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2000. **94**(4): p. 367-71.

42. Cotter, C., et al., *The changing epidemiology of malaria elimination: new strategies for new challenges*. Lancet, 2013.
43. Fonseca-González, I., M. L. Quiñones, J. McAllister, W. G. Brogdon, *Mixed-function oxidases and esterases associated with cross-resistance between DDT and lambda-cyhalothrin in Anopheles darlingi Root 1926 populations from Colombia*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2009. **104**(1).
44. Alonso, P.L., et al., *A research agenda to underpin malaria eradication*. PLoS Med, 2011. **8**(1): p. e1000406.
45. Herrera, S., et al., *Successful sporozoite challenge model in human volunteers with Plasmodium vivax strain derived from human donors*. Am J Trop Med Hyg, 2009. **81**(5): p. 740-6.
46. Herrera, S., et al., *Consistent safety and infectivity in sporozoite challenge model of Plasmodium vivax in malaria-naive human volunteers*. Am J Trop Med Hyg, 2011. **84**(2 Suppl): p. 4-11.
47. Jordan-Villegas, A., et al., *Aotus lemurinus griseimembra monkeys: a suitable model for Plasmodium vivax sporozoite infection*. Am J Trop Med Hyg, 2005. **73**(5 Suppl): p. 10-5.
48. Solarte, Y., et al., *Plasmodium vivax sporozoite production in Anopheles albimanus mosquitoes for vaccine clinical trials*. Am J Trop Med Hyg, 2011. **84**(2 Suppl): p. 28-34.
49. UTD, *Plan de desarrollo 2002 – 2012. “Líderes en el conocimiento de la biodiversidad ecosistémica y cultural”*. 2002, Universidad Tecnológica del Chocó D. L. Córdoba.
50. SIVIGILA, *Boletín vigilancia de enfermedades transmitidas por vectores en Colombia, in Sistema de vigilancia epidemiológica*. 2010. p. 12.
51. ALJURE, M.D.J.R., *ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN COLOMBIA*.
52. Romero, J., *Geografía económica del Pacífico colombiano, in Documentos de Trabajo sobre Economía Regional Banco de la Republica*. Octubre, 2009: Bobotá. p. 1-57.
53. Barrera, R., et al., *Temporal and spatial patterns of malaria reinfection in northeastern Venezuela*. Am J Trop Med Hyg, 1999. **61**(5): p. 784-90.
54. Grillet, M.E., et al., *Disentangling the effect of local and global spatial variation on a mosquito-borne infection in a neotropical heterogeneous environment*. Am J Trop Med Hyg, 2010. **82**(2): p. 194-201.
55. Kulldorff, M.F., E.; Miller, B. y L. Freedman., *Breast Cancer Clusters in the Northeast United States. A Geographic Analysis*. American Journal of Epidemiology, 1997(146): p. 161-170.
56. Getis, A.y.J.K.O., *The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics*. Geographical Analysis. 1992.
57. Fotheringham, A.S., Brunson, C., and Charlton, M. E., *Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying Relationships*, ed. Wiley. 2002, Chichester.