

Simposios

Origen y desarrollo del Departamento de Microbiología de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, Cali, Colombia

Mauricio Barreto

Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

El origen del Departamento de Ciencias Microbiológicas –hoy Departamento de Microbiología– se oficializó por el Acuerdo 04 del 17 de septiembre de 1969, cuando el Consejo Directivo de la Universidad del Valle creó la División de Salud y el Área de Ciencias Básicas. Sus profesores iniciales y personal de apoyo estaban asignados al Departamento de Medicina Social –antes Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, hoy Escuela de Salud Pública– y pasaron a ocupar el recién construido edificio de Microbiología. Para su construcción, con un área aproximada de 3.200 m², y dotación se contó con aportes de la Fundación Rockefeller, la Universidad de Tulane [por medio del *International Center for Medical Research and Training* (ICMRT), hoy CIDEIM], el Servicio Seccional de Salud del Valle, la Beneficencia del Valle, la Fundación para la Educación Superior, las Empresas Municipales de Cali, la empresa Motovalle y la Universidad del Valle.

Además de participar en la formación de profesionales en los programas académicos de Medicina y Cirugía, Bacteriología y Laboratorio Clínico, Enfermería, Odontología y Biología, como también en la maestría y doctorado en Ciencias Biomédicas, en estos 50 años de funcionamiento ininterrumpido se han adelantado numerosas investigaciones sobre diferentes tópicos relacionados con la salud de seres humanos y animales en todas las regiones de Colombia. En estos estudios se ha contado con la colaboración de otras unidades académicas de la Universidad del Valle, como también de varias instituciones y científicos, tanto nacionales como extranjeros, que de forma mancomunada han permitido alcanzar los objetivos deseados.

Algunos de los aportes más significativos han sido:

1. El descubrimiento y el estudio integral del único foco de oncocercosis en Colombia, con su seguimiento y posterior eliminación.
2. Los trabajos pioneros sobre el virus de la rabia en Colombia, el descubrimiento del virus Pichindé y los estudios sobre arbovirus, en especial, el virus de la encefalitis equina venezolana.
3. La asociación del síndrome de Guillain-Barré y el virus Zika en Colombia.
4. La descripción y los primeros casos de la paraparesia espástica tropical en el país.
5. Las pruebas para el desarrollo de una vacuna contra *Plasmodium vivax* y numerosas publicaciones sobre la inmunología de la malaria.
6. Varios estudios sobre tripanosomiasis, leishmaniasis y equinococosis.
7. La descripción de un nuevo género y especies de artrópodos de importancia médica, además de nuevos registros de vectores para el país.
8. Distintos trabajos sobre dermatofitos, criptococosis, candidiasis, paracoccidiodomicosis e histoplasmosis en Colombia.
9. Publicaciones sobre diferentes bacterias y búsqueda de nuevos fármacos con actividad antimicrobiana.
10. Estudios sobre enfermedades autoinmunitarias, errores innatos de inmunidad e inmunodeficiencias.

Por último, aunque no menos importante, el Departamento de Microbiología alberga las colecciones de “Artrópodos de importancia médica (UVS)”, “Parasitología - Univalle (UV-PARA)” y “Hongos - Univalle (UV-MICO)” con sus números del Registro Único Nacional de Colecciones Biológicas 047, 100 y 114, respectivamente, expedidos por el Instituto Alexander von Humboldt. De igual manera, en sus instalaciones funciona el Laboratorio de Diagnóstico de Agentes Biológicos que hace parte de los programas de extensión de la Universidad del Valle.

A continuación, se mencionan los primeros profesores del Departamento, como un sencillo homenaje y reconocimiento; ellos fueron: Stephen Ayala, Pablo Barreto, Antonio D’Alessandro, Álvaro Dueñas, Miguel Gracián, Donald Greer, Pablo Medina y Carlos Sanmartín.

Manejo del dengue en pediatría

Tito Israel Acevedo-Rangel

Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia

El dengue es la virosis humana transmitida por artrópodos más importante, y es un problema de salud mundialmente importante. En Colombia, en la semana epidemiológica 39 (28 de septiembre de 2019) se reportaron ante el Instituto Nacional de Salud 94.545 casos, 45.488 sin signos de alarma, 48.045 con signos de alarma y 1.012 graves. Hay 81 municipios en condiciones geográficas para la transmisión de dengue.

La infección cursa de forma asintomática o puede manifestarse con espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves. Después del período de incubación (4 a 10 días), comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación. Para una enfermedad compleja en sus manifestaciones, el tratamiento es relativamente simple, barato y muy eficaz para salvar vidas, siempre y cuando se intervenga de manera correcta y oportuna. La clave es detectarlo temprano y clasificarlo en los grupos actuales (A, B₁, B₂ y C).

Grupo A: dengue sin signos de alarma y sin condición asociada de riesgo clínico o social; manejo en el hogar.

Grupo B₁: dengue sin signos de alarma más afección clínica o social asociada; manejo en hospitalización.

Grupo B₂: dengue con signos de alarma; manejo en hospitalización con control y monitoreo estricto de los signos vitales.

Grupo C: dengue grave; cuidados intensivos con monitoreo integral.

El tratamiento se fundamenta en el aporte juicioso y prioritario de líquidos orales o endovenosos, además de antipiréticos y, durante el estado febril, es mandatorio el uso del mosquitero. Los líquidos endovenosos son cristaloides, esporádicamente coloides y solo en casos graves transfusiones de glóbulos rojos, plasma y plaquetas. En los casos graves, se necesitará soporte de aminas vasoactivas, ventilación mecánica y antibióticos por asociarse infecciones.

Si el paciente recibe AINE (ácido acetilsalicílico, metimazol, diclofenaco u otros) o esteroides, antibióticos y anticoagulantes orales, se debe evaluar la conveniencia de continuar ese tratamiento. Está contraindicada la administración de medicamentos por vía intramuscular o rectal.

El uso de corticoides en el tratamiento del síndrome de choque por dengue no está indicado. Su administración no ha disminuido la mortalidad, ni la necesidad de transfusiones por el riesgo de hemorragias pulmonares, ni del riesgo de convulsiones. No existe, hasta el momento, un medicamento antiviral de eficacia demostrada contra el dengue.

Manejo

Grupo A: dieta normal y líquidos que pueden ser leche materna, jugos de frutas naturales, con precaución en diabéticos, suero oral (sales de rehidratación oral) o agua de cebada, de arroz o de coco recién preparada.

Grupo B₁: igual al grupo A, pero si no bebe o bebe poco o está deshidratado, se debe comenzar la administración de líquidos intravenosos basales.

Grupo B₂: dengue con signos de alarma. El objetivo esencial es prevenir el choque. Es necesario obtener un hemograma completo (hematocrito, plaquetas y leucocitos) antes de hidratar al paciente, pero la falta del hematocrito no debe retrasar la hidratación. Se administrar inmediatamente una solución cristaloides.

Grupo C: dengue grave. Se debe administrar inicialmente una solución cristaloides a razón de 20 ml/kg de peso corporal infundida en 15 a 30 minutos. Si es necesario, se repite 2 veces más. Si desaparecen los signos de choque, se disminuye el volumen de líquidos a 10 ml/kg. Si no mejora el paciente, está indicado el uso de coloides, la transfusión de hemoderivados y el soporte vasopresor.

Lecturas recomendadas

- Aurrubul L, Khumlue P, Oberdorfer P. Dengue shock syndrome in an infant. BMJ case reports. 2014;2014:bcr2014205621.
- Macedo GA, Gonin MLC, Pone SM, Cruz OG, Nobre FF, Brasil P. Sensitivity and specificity of the World Health Organization dengue classification schemes for severe dengue assessment in children in Rio de Janeiro. PLoS One. 2014;9(4):e96314.

- Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Segunda edición. Washington, D. C.: OPS; 2016.
- Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. Cochrane Library. 2014.

..... X

Mortalidad por dengue en el departamento del Meta, 2018-2019

Cesar García-Balaguera

Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia

Introducción. El dengue es un importante problema de salud pública en Colombia. En el departamento del Meta es endémica y genera mortalidad, a pesar del aseguramiento universal, buena cobertura y acceso a los servicios de salud.

Objetivos. Describir la mortalidad por dengue, las características sociodemográficas y los posibles determinantes asociados a la mortalidad en el departamento del Meta.

Materiales y métodos. Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de revisión de historias clínicas y fichas de notificación del sistema de vigilancia epidemiológica Sivigila.

Criterios de inclusión. Ficha de notificación, la disponibilidad de la historia clínica y de laboratorio con resultados completos, confirmación de la muerte por dengue.

Criterios de exclusión. Casos no confirmados por patología o por laboratorio.

Resultados. Se estudiaron 32 casos de muerte por dengue entre enero de 2018 y septiembre de 2019; la edad promedio fue de 16,7 años; el 63,6 % eran menores de 11 años de edad, y el 54,6 % mujeres. El tiempo entre el inicio de la aparición de los síntomas y la consulta en el sistema de salud fue de 2,5 días. Los principales síntomas encontrados fueron: fiebre, mialgias, artralgias, vómitos y dolor abdominal. El 90 % de los pacientes presentaron alteraciones en las pruebas hepáticas de TGP y TGO, y en las alteraciones de la función renal se observó las mayores anormalidades del BUN.

Conclusiones. Las personas menores de 11 años de edad, con escasos recursos y del régimen subsidiado tienen un mayor riesgo de mortalidad. El dolor abdominal y el vómito son predictores importantes de choque; también se puso de manifiesto que el uso de AINE aumenta el riesgo; las pruebas de función hepática presentan las mayores alteraciones y la hemoconcentración no se utiliza para evaluar el riesgo de dengue grave.

Es necesario mejorar la educación y la información dada a la comunidad para mejorar la oportunidad de la consulta. También es importante mejorar la educación médica continua para garantizar la observancia a los protocolos del dengue, en especial para enseñar a los pacientes a reconocer los signos de alarma.

Palabras clave: dengue grave; síndrome de choque por dengue; mortalidad.

..... X

Implicaciones del subregistro en la carga de la enfermedad por arbovirosis en Colombia

Mabel Carabalí¹, Gloria I. Jaramillo², Vivian Rivera³, Julieth Mina⁴, Berta Nelly Restrepo⁵, Kate Zinszer⁶

¹ Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada

² Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia

³ Escuela de Salud Pública, Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁴ Clinton Health Access Initiative, Control de Vectores, Tegucigalpa, Honduras

⁵ Instituto de Medicina Tropical Universidad CES, Medellín, Colombia

⁶ École de Santé Publique, Université de Montréal, Montreal, Canada

Introducción. Dengue, chikungunya y Zika son arbovirosis endémicas en Colombia. Sin embargo, la carga real de la enfermedad es desconocida debido varios factores que incluyen limitaciones en el diagnóstico, acceso al sistema de salud y presencia de casos inaparentes que, de forma conjunta, contribuyen a la presencia de subregistro.

Materiales y métodos. Con el objetivo de examinar el alcance, la naturaleza y el grado de subregistro de las arbovirosis en el sistema nacional de vigilancia de Colombia, se evaluaron los datos de las instituciones públicas y privadas de Cali, Medellín y Villavicencio desde 2014 hasta 2017.

Se utilizaron los registros electrónicos de cada institución colaboradora (hospital, clínica o IPS) y los datos de vigilancia (Sivigila) de la secretaría de salud de cada municipio. Los datos institucionales incluyeron información sociodemográfica, motivo de consulta, diagnóstico clínico, código de diagnóstico (CIE-9 o 10), clasificación final y si se le practicaron exámenes de laboratorio, el tipo y los resultados.

Los datos institucionales se compararon con los registros de notificación en relación con el Sivigila, utilizando modelos de regresión con el método de captura-recaptura.

El modelo captura-recaptura evalúa el grado de superposición entre los registros de casos de las fuentes de datos existentes, donde la captura representa los datos de cada institución, la recaptura indica los casos reportados al Sivigila y el análisis se realiza con relación a los casos reportados por ambos, la captura y recaptura.

Específicamente, se evaluaron la presencia de capturas completas, las capturas incompletas, las capturas inexactas y las capturas inexistentes en relación con el Sivigila. Se utilizó una regresión de tipo Poisson multinivel con efectos aleatorios para determinar los predictores del subregistro, utilizando datos individuales (edad, sexo, edad, tipo de diagnóstico) y tipo de institución (IPS de régimen contributivo o subsidiado).

Resultados. Los análisis preliminares muestran que, en el área urbana de Cali, entre el 2014 y el 2017 hubo 75.963 casos de arbovirosis (dengue: 54.098; chikungunya: 4.423 y zika: 17.442). En promedio, el subregistro estimado para dengue fue de 6,3 %, para chikungunya de 76,6 % y para Zika de 11,6 %. Sin embargo, el porcentaje de subregistro varía según el año de notificación (o el periodo epidémico) y el sistema de salud (contributivo o subsidiado). Además, otros factores relacionados fueron la edad y el tipo de diagnóstico clínico, especialmente dengue o zika.

Los resultados preliminares indican que el subregistro de arbovirosis es superior a lo esperado y el siguiente paso es identificar los determinantes del subregistro a nivel de paciente y de centro en cada ciudad.

Conclusiones. La identificación de las limitaciones de los datos de vigilancia, es crucial para los análisis de la carga de la enfermedad. La identificación de los determinantes del subregistro contribuye a identificar oportunidades para fortalecer el sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

..... X

Aplicación de las tecnologías globales DNA-seq y RNA-seq al estudio de parásitos en muestras ambientales y clínicas

Juan F. Alzate-Restrepo

El rápido desarrollo de las tecnologías de secuenciación masiva de ácidos nucleicos (ADN o ARN), conocidas comúnmente como *Next-Generation Sequencing* (NGS) o *High Throughput Sequencing* (HTS), han revolucionado el avance del estudio de los seres vivos. La considerable disminución en el último lustro de los costos de la secuenciación masiva y el abundante flujo de nuevos desarrollos computacionales han permitido que estemos presenciando una transición tecnológica sin precedentes en las biociencias.

La tecnología más usada actualmente para la NGS es de la compañía Illumina, la cual se considera de segunda generación, ya que necesita de PCR para amplificar los fragmentos por secuenciar. Estos instrumentos llegan a generar lecturas típicas de 150 bases, aunque algunos modelos pueden llegar a 300 bases, a diferencia de las máquinas de tercera generación que logran ‘leer’ directamente –sin amplificación previa por PCR– los fragmentos de ADN y, además, logran lecturas de decenas de miles de bases, incluso cientos de miles. Las compañías más representativas en el mercado son Pacific Biociencias y Oxford Nanopore.

Posiblemente una de las disciplinas más beneficiadas por el desarrollo del NGS es la parasitología, ya que al estudiar los organismos complejos, no cultivables, algunos intracelulares o heteroxenos, permite análisis genómicos o transcriptómicos practicados directamente sobre muestras ambientales o clínicas sin necesidad de cultivos o

disecciones de estadios macroscópicos de los parásitos. Asimismo, nos permite estudiar los parásitos en su estado virulento natural, sin selección artificial en medios de cultivo axénico o en líneas celulares que muchas veces no son de la misma especie infectada naturalmente.

Otro avance importante que ha mostrado la aplicación de las tecnologías NGS en el estudio de los parásitos ha sido la detección y cuantificación de mezclas de parásitos en un mismo individuo, diferentes especies o genotipos con una sensibilidad que no se lograba con los estudios clásicos de amplificación por PCR y secuenciación capilar. En el caso de parásitos intracelulares, en el mismo experimento se puede estudiar el transcriptoma de la célula huésped y la del parásito. Esta técnica se conoce como transcriptoma dual.

Las bases de datos moleculares –hoy ya abundantemente nutridas con cientos de genomas de parásitos a escala global– han mostrado una gran variación genómica dentro de las especies estudiadas y nuevos perfiles de adaptación a las diferentes poblaciones humanas, ajustando sus mecanismos de transmisión. En este sentido, cada vez es más claro para la comunidad científica internacional que se debe seguir alimentando las bases con nuevos genomas, ya que la variación molecular, incluso dentro de una misma región geográfica, puede ser muy alta.

Otra interesante faceta de los parásitos ha quedado al descubierto, ya que su interacción con otros microorganismos en nichos como el intestino lleva a alteraciones del microbioma. Los recientes trabajos metataxónomicos han demostrado cómo la microbiota intestinal puede ser alterada por parásitos como *Giardia* spp., *Blastocystis* spp., o *Ascaris* sp., entre otros. Los índices de riqueza de las especies bacterianas se ven aumentados en individuos con parásitos intestinales y, también, se han demostrado relaciones negativas y positivas de protistas como *Entamoeba* spp. y *Blastocystis* spp. con ciertos géneros bacterianos.



Análisis ‘multiómicos’ de la enfermedad de Chagas

Clara Isabel González¹, Martha Lucía Díaz¹, Javier Martín², Luis Eduardo Echeverría³, Carlos Robello⁴, Mayra Alejandra Jaimes¹, Elkyn Fabián Estupiñán¹, Ignacio Casal⁵, María Adelaida Gómez⁶, Richard Burchmore⁷

¹ Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Granada, España

³ Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia

⁴ Instituto Pasteur de Montevideo, Uruguay

⁵ Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid, España

⁶ Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, Cali, Colombia

⁷ Glasgow Polyomics, University of Glasgow, United Kingdom

La enfermedad de Chagas producida por la infección con *Trypanosoma cruzi*, es la tercera enfermedad tropical, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la principal causa de cardiopatía infecciosa a nivel mundial. La importancia de esta enfermedad es la alta prevalencia en las zonas endémicas, el no tener tratamiento preventivo, el manejo de las formas graves con implantes cardíacos o trasplantes con los altos costos para los sistemas de salud y la pérdida de vida útil de quienes la padecen, además de los costos personales y sociales.

Su principal forma clínica es la cardiomiopatía chagásica crónica, que desarrollan décadas después de la infección cerca del 30 % de los pacientes infectados, la cual cursa con peor pronóstico y mayor mortalidad que otras cardiopatías. Esto, unido al hecho de su manejo expectante y sintomático, hacen necesario identificar a la población susceptible y en riesgo en las etapas tempranas de la enfermedad.

Las tecnologías ‘-ómicas’ son tecnologías de alto rendimiento que permiten tener en un ensayo una mirada global de genes, ARN mensajeros, proteínas o metabolitos, que facilitan el entendimiento de los mecanismos asociados con el desarrollo de múltiples enfermedades.

Por ello, el Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular de la Universidad Industrial de Santander, con el uso de estas tecnologías y su integración está en la búsqueda de aportar conocimiento para el entendimiento de los mecanismos que subyacen al desarrollo del fenotipo clínico de la cardiomiopatía chagásica crónica y, así, no sólo identificar biomarcadores diagnósticos y pronósticos, sino posibles blancos terapéuticos que permitan modular la respuesta del huésped y prevenir las formas clínicas y graves de la enfermedad.

En un estudio del genoma completo en la población de las zonas endémicas del departamento de Santander con cerca de 1.550 pacientes, en el cual se analizaron 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido, aunque no se identificó ninguna variante a nivel del genoma ($p < 5 \times 10^8$) se pudieron identificar 24 variantes independientes sugestivas con valores de $p < 5 \times 10^5$ para susceptibilidad a la infección y 21 para cardiomiopatía chagásica crónica, algunas de ellas relacionadas con la inflamación y con el desarrollo cardíaco embrionario.

En un análisis 'transcriptómico' comparando células mononucleares de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y pacientes en fase indeterminada retadas con *T. cruzi*, se identificaron vías relacionadas con el metabolismo de lípidos, la señalización de receptores de la superficie celular, la migración de fibroblastos y la quimiotaxis de neutrófilos.

Entre los receptores de la superficie celular se encuentran las integrinas que podrían participar en las vías relacionadas con el remodelado cardíaco y la cardiomiopatía dilatada, características propias de la cardiomiopatía chagásica crónica.

En un análisis proteómico y metabolómico de 'explantes' cardíacos de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y pacientes con cardiopatía dilatada no chagásica se identificaron diez proteínas sobreexpresadas en los pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, en su mayoría relacionadas con citoesqueleto y remodelado de la matriz extracelular, y siete metabolitos involucrados en actividad proinflamatoria y fibrosis. Algunas de estas moléculas han sido identificadas como posibles biomarcadores de enfermedades cardiovasculares como falla cardíaca, enfermedad isquémica e infarto del miocardio.

Estos resultados preliminares son prometedores, sin embargo, deben ser validados en estudios posteriores que involucren mayor número de muestras y confirmación con estudios funcionales.

Lecturas recomendadas

- Deng X, Sabino EC, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Ianni B, Mady C, *et al.* Genome wide association study (GWAS) of Chagas cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* seropositive subjects. *PLoS One*. 2013;8(11):e79629.
- Guedes PM, De Andrade CM, Nunes DF, De Sena Pereira N, Queiroga TB, Machado-Coelho GL, *et al.* Inflammation enhances the risks of stroke and death in chronic Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):e0004669.
- Han S, Kim-Howard X, Deshmukh H, Kamatani Y, Viswanathan P, Guthridge JM, Thomas K, *et al.* Evaluation of imputation-based association in and around the integrin-alpha-M (ITGAM) gene and replication of robust association between a non-synonymous functional variant within ITGAM and systemic lupus erythematosus (SLE). *Hum Mol Genet*. 2009;18(6):1171-80.
- Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(Database issue):D353-61.
- Laugier L, Frade AF, Ferreira FM, Baron MA, Teixeira PC, Cabantous S, *et al.* Whole-genome cardiac DNA methylation fingerprint and gene expression analysis provide new insights in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1103-11.
- Vannucchi V, Tomberli B, Zammarchi L, Fornaro A, Castelli G, Pieralli F, *et al.* Chagas disease as a cause of heart failure and ventricular arrhythmias in patients long removed from endemic areas: An emerging problem in Europe. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(12):817-23.
- Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic origins of heart failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(3):297-310.
- Wishart DS, Tzur D, Knox C, *et al.* HMDB: The Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Database issue):D521-6.
- World Health Organization. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-44.

.....✘.....

Esfuerzo multisectorial para avanzar hacia la eliminación de la malaria en el Litoral Pacífico colombiano

Juan Sebastián Ramírez, María Fernanda Pedreros, Andrés Hoyos, Myriam Arévalo, Sócrates Herrera
Centro de Investigación Científica Cauceseco, Cali, Colombia

Según la Organización Mundial de la Salud, durante el 2017 se reportaron ~219 millones de casos clínicos y más de 435.000 muertes por malaria a nivel mundial; de éstos solo 776.000 se registraron en el continente americano, donde Venezuela, Brasil, Perú y Colombia aportaron el ~92 % de los mismos. En 2018, en Colombia se reportaron ~62.000 casos, de los cuales el 60 % provienen de la región del Litoral Pacífico. A pesar de esta alta incidencia nacional, la cifra actual corresponde a menos del 30 % de la incidencia de hace dos décadas, lo que indica una reducción notable de la transmisión.

Con el interés de contribuir a la iniciativa global de eliminar la malaria para el año 2050, y de apoyar los esfuerzos nacionales de control, el Centro de Investigación Científica Cauceseco ha venido desarrollando un proyecto de investigación que aborda la malaria de manera integral y multidisciplinaria, por medio del proyecto "Implementación del programa multisectorial para la disminución de la carga de malaria en el Litoral Pacífico colombiano" financiado por el Sistema General de Regalías de los departamentos de Cauca y del Valle.

Este proyecto ha involucrado entidades y personas naturales de diferentes sectores y disciplinas en el desarrollo de cuatro objetivos específicos, que se han venido analizando desde el 2017, en aspectos como el diagnóstico, los vectores y la vigilancia epidemiológica y un componente transversal de educación.

En diagnóstico, se ha adelantado un análisis sobre la aplicabilidad en campo de las técnicas clásicas como la microscopía y las pruebas rápidas, así como las pruebas moleculares; además, se ha llevado a cabo un estudio de las principales enfermedades febriles de la zona, con el fin de generar un algoritmo que logre un diagnóstico confiable para un adecuado tratamiento en la región del síndrome febril.

En el área de vectores, se vienen analizando los factores entomológicos y epidemiológicos en las comunidades endémicas, para definir los riesgos de la población expuesta y el diseño de estrategias para fortalecer los programas de control y eliminación de la malaria.

Por medio de las alternativas informáticas, se viene diseñando un instrumento de vigilancia epidemiológica en tiempo real y con visualización en línea de los registros, el cual funciona directamente desde las zonas endémicas, reduciendo los tiempos de reporte.

Por último, se adelanta un programa de educación a los diferentes actores involucrados en la problemática de la malaria, como el personal de salud, la comunidad científica y las comunidades expuestas.

El proyecto busca guiar el desarrollo socioeconómico de las comunidades del Litoral Pacífico en el marco de entornos saludables, y contribuir con los esfuerzos del Ministerio de Salud para la eliminación de la malaria a nivel nacional.

..... X

El uso de herramientas moleculares para la definición de las unidades de control de malaria en Guapi, Cauca

Vladimir Corredor-Espinel

Laboratorio de Parasitología, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Un obstáculo para los programas de control de malaria comprometidos con la estrategia de eliminación, en regiones ecológica y socialmente complejas, es la definición de las unidades espaciales claramente circunscritas, donde el control de malaria sea factible y se puedan comprometer recursos de manera costo-efectiva.

Se presenta la definición de una unidad espacial de control de malaria para la región de Guapi, Cauca, basados en el alcance espacial del sistema de control, la heterogeneidad de la transmisión, la conectividad de las poblaciones parasitarias medida con parámetros genéticos y epidemiológicos, y la importación de casos mediada por migraciones.

Además, se ilustran algunos de los problemas relacionados con la efectividad del control de la malaria como son con la magnitud del reservorio asintomático, la naturaleza de los genotipos asociados a la resistencia a los antimaláricos que circulan en el área, y la efectividad de las pruebas de diagnóstico rápido medida por la presencia de deleciones en los genes que codifican para los antígenos HRP2/3.

.....X.....

Manejo del paciente crítico con dengue grave

Norton Pérez-Gutiérrez

Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia; Grupo de Investigación de Villavicencio; Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Departamental de Villavicencio y Corporación Clínica Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia

Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa frecuente en la región, que causa un número importante de consultas al servicio de urgencias. En algunos casos, las formas graves (0,4 %) requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos, con alto riesgo de mortalidad (11,6 %) (1). El antecedente de dengue es un factor de riesgo de gravedad, lo cual es frecuente en regiones de la Orinoquia. En un estudio realizado en Villavicencio por el grupo del autor, se encontró que el 44 % de los casos de dengue eran de tipo secundario, es decir, de riesgo (2). De aquí, la utilidad de la prueba rápida para el diagnóstico clínico, independientemente de la evaluación de la seroconversión de la IgM luego de 5 días mediante la prueba ELISA de captura que se requiere en el seguimiento epidemiológico (3).

El objetivo de esta revisión es presentar las alternativas de manejo y explorar las novedades y discusiones en su enfoque clínico.

Desarrollo

El síntoma principal del dengue suele ser la fiebre y puede ser causante de hasta el 60 % de las consultas de urgencias en las zonas endémicas (4). Aun así, en las formas graves suele presentarse baja de la fiebre, asociada al choque por la pérdida de volumen efectivo.

Ciertos tipos de pacientes con riesgo de gravedad deben ser tenidos en cuenta para el seguimiento y la intervención temprana, entre ellos: los niños, principalmente menores de 2 años, los mayores de 65 años, las mujeres embarazadas, los hipertensos, los obesos, los diabéticos y los que sufren de otras enfermedades crónicas o con incapacidades de autocuidado o falta de cuidador.

La búsqueda de los factores de riesgo es esencial para el seguimiento y la intervención temprana. Aun así, los estudios demuestran demoras y deficiencias en la calidad de la atención en los casos graves.

El manejo en la unidad de cuidados intensivos (plan C) suele ir acompañado de reanimación volumétrica con cristaloides (5), preferiblemente líquidos balanceados (6). Para ello, se requiere una monitorización estricta con indicadores que permitan determinar el momento en que se han alcanzado las metas y evitar el progreso a la sobrecarga hídrica, el edema pulmonar y más fuga plasmática. No se ha demostrado ningún beneficio con el uso de coloides (3).

Las terapias hiperinmunes en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves, como en el dengue, son motivo de investigación aún, para evaluar su impacto clínico (7). Por otro lado, los esteroides no han demostrado beneficio alguno (8). En situaciones especiales, como el embarazo, el reto es mayor al momento de decidir la vía y el momento del parto (9)

Los niños suelen tener afección importante (66 %), y en las formas graves (10). En estos casos, la monitoría no invasiva, fotopletiomográfica de la onda de pulso se ha empleado para evaluar la proporción del índice de reserva compensatorio como indicador del choque (11).

Conclusión

El dengue es una infección viral con dos formas de presentación. La más grave puede conducir a fuga plasmática lo que conlleva disfunción de órganos y riesgo de letalidad. El manejo de la reposición volumétrica debe ser cuidadosa a fin de evitar el exceso de hidratación y sus complicaciones.

Referencias

- González LVS. Caracterización clínica de diagnósticos de pacientes pediátricos con dengue. *Rev Cienc Multidiscip CUNORI*. 2019;3(1):29-41.
- Sánchez Lerma L, Pérez Gutiérrez N, Pavas Escobar NC. Dengue: una causa frecuente de síndrome febril agudo en el departamento del Meta, Colombia. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2017;16(2):1-15.
- Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, *et al*. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):204-13.
- Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. *Biomédica*. 2006;3:22-30.
- Wills BA, Dung NM, Loan HT, Tam DTH, Thuy TTN, Minh LTT, *et al*. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877-89.
- Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LCP, Martins IDS, Kellum JA, Libório AB. Lactated Ringer is associated with reduced mortality and less acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2163-70.
- Bozzo J, Jorquera JI. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: The experience so far and their possible re-emerging role. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(6):585-604.
- Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(1):67-78.
- Bopeththa BVKM, Hemapriya S, Gayan Niranga KK, Kotigala DSK. A case report of dengue haemorrhagic fever during the peripartum period: Challenges in management and a case of vertical dengue transmission. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):427.
- Dias Júnior J de J, Branco M dos RFC, Queiroz RC de S, Santos AM dos, Moreira EPB, Silva M do S da, *et al*. Analysis of dengue cases according to clinical severity, São Luís, Maranhão, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2017;59:1-0.
- Moulton SL, Mulligan J, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S, Grudic GZ, Green S, *et al*. State-of-the-art monitoring in treatment of dengue shock syndrome: a case series. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):233.



Retos para la eliminación de la malaria en Colombia: control de vectores

Martha L. Quiñones

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Entre los años 2000 y 2015 se vio una reducción del 37 % en la incidencia de malaria y del 60 % en las tasas de mortalidad por malaria a nivel global. Esta reducción se atribuye principalmente a los incrementos en las medidas de control de los vectores como son la distribución masiva de toldillos tratados con piretroides y el rociado residual intradomiciliario, principalmente en la región del África subsahariana.

Se ha calculado que el 80 % de los casos que se han evitado se explican por las medidas antivectoriales (69 % por los toldillos y 10 % por los rociados) y el 20 % por el uso de los derivados de la artemisinina para el tratamiento de los pacientes.

El éxito de las intervenciones del control vectorial depende del conocimiento de la biología de los vectores, en aspectos como su distribución, comportamiento y sensibilidad a los insecticidas, y de las coberturas de las intervenciones de control vectorial, principalmente en las áreas de mayor riesgo.

En Colombia, se registran alrededor de 47 especies de *Anopheles*, de las cuales 10 se consideran vectores, 3 principales y 7 secundarios, y otras 6 especies requieren confirmación. Teniendo en cuenta la actividad de picadura de los diferentes vectores y el comportamiento de las personas, se ha cuantificado que entre el 20 y el 38 % del contacto humano-vector ocurre cuando las personas no están protegidas por los toldillos, es decir, antes de que las personas duerman bajo los toldillos.

Algunos grupos son particularmente vulnerables, como los pescadores, ya que se ha encontrado que aun a 200 metros de las orillas, en las canoas, hay un importante contacto entre humanos y vectores. Esto indica la necesidad de realizar medidas complementarias de control para lograr un mayor impacto sobre la transmisión de la malaria, como, por ejemplo, intervenciones en los hábitats larvarios o la utilización de repelentes espaciales o personales.

La resistencia a los insecticidas es otro reto, y en las áreas con riesgo de transmisión de malaria en Colombia se han detectado algunas poblaciones de vectores con resistencia, principalmente, a los insecticidas piretroides, resistencia hasta el momento catalogada como de baja intensidad.

Es necesario mantener la vigilancia de la resistencia y la implementación de estrategias para su manejo siempre que se utilicen insecticidas, aun si no ha sido detectada. Los nuevos métodos de control dirigidos a los vectores están en investigación, para los cuales se requieren estudios con los vectores locales.

Aunque se ve un incremento en las coberturas con los métodos de control de vectores existentes (toldillos y rociados) en las áreas de alto riesgo en los últimos 10 años en Colombia, éstas no superan el 25 %, situación que es uno de los principales retos para la eliminación de la malaria en el país.

..... X

El proceso de la eliminación del paludismo en Argentina, 1886-2019

Mario Zaidenberg

Ex jefe del Programa Nacional de Paludismo, 1994-2017
Ministerio de Salud de la Nación
Buenos Aires, Argentina

Introducción. La presentación tiene como objetivo describir las etapas sucesivas que comprendió el proceso de la eliminación del paludismo en Argentina desde sus orígenes hasta la obtención de la certificación de su eliminación.

Materiales y métodos. Esta descripción se realiza con base en el análisis y la revisión de la documentación existente en el Programa Nacional de Paludismo, documentos, informes, memorias, publicaciones, y en fuentes secundarias.

Resultados. Primera etapa: 1886-1939, está caracterizada por la aplicación de conceptos de la ingeniería sanitaria italiana en el tratamiento físico de las colecciones de agua, relleno de pantanos, desecamiento de lagunas y la administración de quinina en centros urbanos.

Segunda etapa: 1940-1950, caracterización epidemiológica del área endémica y actualización de los métodos de control; aplicación de DDT en forma sistemática en las viviendas de las provincias afectadas.

Tercera etapa: 1951-2009, se caracterizó por un control sostenible con afianzamiento de la metodología de prevención y control y la reducción progresiva del área endémica.

Cuarta etapa: 2010-2018, eliminación del paludismo. Comprende el último año (2010), en que se presentaron casos autóctonos y la permanencia en este estado durante 9 años. El proceso de la certificación de la eliminación de la transmisión autóctona ante la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud.

Conclusiones. En mayo de 2019, en Ginebra, la Organización Mundial de la Salud reconoció el status de Argentina como país libre de paludismo.

..... X

Identificación de nuevas moléculas que se unen a la enzima dihidrofolato reductasa de *Mycobacterium tuberculosis*

Gerardo Andrés Libreros-Zúñiga, João Augusto Ribeiro, Alex Hammer, Sair Maximo Chávez-Pacheco, Jamal El Bakali, Petros Tyrakis, Gabriel Stephani de Oliveira, Mauricio Sforça, Silvana Rocco, Roberto Parise-Filho, Anthony Coyne, Tom Blundell, Chris Abell, Marcio Vinicius Bertacine Dias

La tuberculosis es una de las principales enfermedades infecciosas y causa de muerte en el mundo, situación que se ha agravado en los últimos años debido a la aparición de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los antibióticos. Con el fin de combatir la tuberculosis resistente a los fármacos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la necesidad de buscar nuevos fármacos o estrategias terapéuticas contra esta enfermedad.

La dihidrofolato reductasa es una enzima esencial para la biosíntesis de tetrahidrofolato, un cofactor para la producción de nucleótidos y aminoácidos. La dihidrofolato reductasa ha sido tradicionalmente un blanco farmacológico contra el cáncer y algunas enfermedades infecciosas; sin embargo, en la actualidad, no se conoce ningún fármaco con

actividad contra la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis*, debido probablemente a la baja afinidad de los antifolatos por la enzima o a la impermeabilidad de la pared celular de *M. tuberculosis* a los antifolatos.

Este trabajo pretende identificar fragmentos que unan a la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* y sirvan como punto de partida para el desarrollo de nuevos antifolatos contra *M. tuberculosis*.

Metodología. Se aplicó la estrategia de descubrimiento de fármacos basado en fragmentos y se probaron 1.250 fragmentos de la librería Maybridge RO3 por termofluor contra la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* recombinante. Los *hits* iniciales fueron validados por espectroscopía RMN de diferencia de transferencia de saturación (*Saturation Transfer Difference Nuclear Magnetic Resonance*, STD-NMR) y calorimetría de titulación isotérmica (*Isothermal Titration Calorimetry*, ITC). Las interacciones entre los fragmentos y la enzima fueron caracterizadas por cristalografía de rayos X. Una serie de derivados químicos a partir de uno de los fragmentos fue sintetizada y caracterizada por ITC y cristalografía de rayos X.

Resultados. Se determinaron 35 de 1.250 (2,5 %) moléculas que incrementaron la T_m de la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* por DSF y fueron considerados *hits*. Treinta de esos *hits* fueron evaluados por STD-NMR y 21 de ellos también interaccionaron con la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* por esta técnica. Dieciséis compuestos evaluados por ITC mostraron K_D entre 14,8 y 0,095 mM y eficiencia de unión entre 0,19 y 0,34. Se obtuvieron nueve complejos cristalográficos de fragmentos de la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* a resoluciones entre 2,5 y 1,7Å, grupo espacial P212121 y dos moléculas en la unidad asimétrica.

Los fragmentos interaccionaron, principalmente, con Gln28, Phe31, Arg60, Leu50 y Leu57 que conforman la entrada del sitio activo y los sitios de unión a PABA y glicerol. La síntesis de una nueva serie de compuestos a partir del fragmento 1, demostró compuestos que incrementaron 40 veces su afinidad por la enzima (K_D 17 μ M), debido principalmente a la presencia del grupo propanamida que forma un puente de hidrógeno con Gln28.

Conclusión. Este trabajo utilizó con éxito la estrategia descubrimiento de fármacos basado en fragmentos para la enzima dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis*. Se identificaron 21 fragmentos que interactuaron con la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis* y se reveló el modo de interacción de estas moléculas con la enzima.

Esta es la primera campaña de descubrimiento de fármacos basado en fragmentos contra cualquier dihidrofolato reductasa, y la mayoría de los compuestos identificados corresponden a moléculas que nunca fueron reportadas interactuando con esta enzima. El crecimiento de un fragmento seleccionado incrementó la afinidad de 600 mM a 17 mM y se espera que estos nuevos compuestos puedan ser selectivos contra la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis*.

.....X.....

Actividad biológica de nuevos compuestos heterocíclicos sintéticos contra microorganismos resistentes

María P. Crespo-Ortiz, Rodrigo Abonía-González, Braulio Insuasty-Obando, Jairo Quiroga

Departamento de Microbiología, Grupo Heterocíclicos, Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introducción. En el 2014, la Organización Mundial de la Salud declaró la resistencia microbiana como una amenaza mundial, a la cual se le atribuyeron 700.000 muertes a nivel global. Se considera que sin intervención las muertes pueden aumentar a un millón para el 2050. Una de las estrategias para el control de la resistencia microbiana es el desarrollo de nuevas moléculas para la terapia. Los compuestos heterocíclicos sintéticos y sus derivados han demostrado gran actividad biológica contra bacterias, hongos y parásitos, además de propiedades antitumorales.

El objetivo de nuestra investigación es identificar moléculas líder en una colección de compuestos heterocíclicos novedosos y sus derivados. Esta colección está conformada por moléculas de síntesis simple, utilizando pocos materiales de bajo costo.

Metodología. Se diseñaron y sintetizaron 570 compuestos que incluían derivados de quinolinas, chalconas, piridinas, sulfonamidas, pirazolininas, prolinas, isobenzofurazonas e indazoles. Los compuestos fueron sometidos a pruebas para determinar si tenían actividad inhibitoria sobre bacterias sensibles y resistentes a los antibióticos convencionales.

Las bacterias probadas fueron: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 sensible a la meticilina (MSSA), *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 resistente a la meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* intermedio a vancomicina (VISAQ), *Klebsiella pneumoniae* BAA 1705 (positiva para carbapenemasa), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (positiva para betalactamasas de espectro extendido), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 31426 (positiva para betalactamasa).

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) en aquellos compuestos que demostraron actividad inhibitoria reproducible en las pruebas de tamización. En el caso de *N. gonorrhoeae*, se utilizó la técnica de microdilución en agar.

Resultados. Los compuestos heterocíclicos derivados de la piridina y la pirazolina fueron los compuestos más activos de la colección que causan inhibición en el crecimiento de MSSA, MRSA y *N. gonorrhoeae*. Particularmente, las chalconas con sustituciones de fluorofenilpiridina mostraron CIM para MRSA de 2 µg/ml y para MSSA de 16 µg/ml al igual que las fenilpiridin-chalconas con CIM para MRSA de 16 µg/ml y MSSA de 31,25 µg/ml. Un derivado indolín-pirazol fue selectivamente activo contra VISA (CIM=3,9 µg/ml) y otro pirazol inhibió el crecimiento de MRSA (CIM=3,9 µg/ml) y *N. gonorrhoeae* (CIM=2.9 µg/ml). *Escherichia coli* fue inhibida por dos derivados de piridina (CIM=7,8 y 15 µg/ml) y tres derivados de prolina inhibieron el crecimiento de *N. gonorrhoeae* (CIM=3.9 µg/ml).

Conclusiones. Los compuestos de la colección presentaron mayor actividad contra *S. aureus* y actividad escasa o nula contra bacterias gramnegativas. La mayoría de los compuestos biológicamente activos fueron 4-cloro-chalconas, dos de ellas con efecto antibacteriano contra VISA.



Modelo epidemiológico para la evaluación de la eficacia de la infección por la bacteria *Wolbachia* en *Aedes aegypti* en el control de la transmisión de arbovirus en Medellín y Bello, Antioquia, Colombia

María Patricia Arbeláez-Montoya

El *World Mosquito Program* es una institución internacional sin fines de lucro que utiliza *Wolbachia* como control biológico contra las enfermedades arbovirales transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*.

En la implementación de campo, el enfoque funciona mediante la instalación de poblaciones de mosquitos silvestres con *Wolbachia* mediante liberaciones controladas de mosquitos infectados con esta bacteria, hasta que la mayoría de los mosquitos en la zona logran la infección con la bacteria.

Los efectos de interferencia viral de *Wolbachia* afectan un amplio rango de arbovirus, incluyendo los cuatro serotipos DENV, Zika, chikungunya, fiebre amarilla y Mayaro (1). El *World Mosquito Program* viene adelantando estudios en doce países del mundo entre los que se encuentran hasta ahora México, Brasil y Colombia en las Américas. Como 'evidencias' internacionales, ya en Australia se ha interrumpido la transmisión de casos autóctonos de dengue en los últimos siete años en las ciudades intervenidas (2). En Indonesia, se ha empezado a generar 'evidencia' del control de la enfermedad.

En Colombia, el proyecto piloto se ha estado llevando a cabo desde el 2015, comenzando en el Barrio París del municipio de Bello y subsecuentemente en Medellín, Antioquia, donde un equipo multidisciplinario ha trabajado en forma conjunta con las autoridades locales de salud y de educación para realizar este proyecto. El objetivo inicial fue evaluar el establecimiento de la bacteria *Wolbachia* en mosquitos *A. aegypti* bajo condiciones de laboratorio y de campo.

Para determinar el grado de reducción de la carga de las enfermedades producidas por arbovirus con el establecimiento de *Wolbachia* en las poblaciones locales de *A. aegypti* en los municipios de Bello y Medellín, se están analizando las series de tiempo por medio de los registros del sistema de vigilancia epidemiológica hasta el año 2025 y la eficacia de la intervención mediante un estudio de casos y controles de pruebas negativas en una zona demostrativa de Medellín, en la zona nororiental de la ciudad entre los años 2019 y 2021 (3).

Como avances en el desarrollo de la propuesta, la infección con *Wolbachia* en *A. aegypti* se encuentra establecida entre el 90 y el 100 % en la comuna del barrio París del municipio de Bello en los últimos tres años después de las

liberaciones realizadas, y se está culminando en este año la liberación masiva de estos mosquitos en Medellín a excepción de las comunas que hacen parte de la zona demostrativa del estudio epidemiológico, que tendrán una liberación tardía de acuerdo con el protocolo del estudio epidemiológico. A la fecha, no se han vuelto a registrar brotes epidémicos de arbovirosis. Las acciones de control de las enfermedades transmitidas por vectores en ambos municipios se han continuado de manera regular.

En la tercera fase del proyecto se están evaluando diferentes estrategias de transferencia de la tecnología y sus costos para análisis posteriores de escalamiento como medida potencial de los programas de salud pública en los municipios de Itagüí y Sabaneta en el área metropolitana del Valle del Aburrá y en Cali.

Referencias

1. Ferguson NM, *et al.* Modeling the impact on virus transmission of *Wolbachia*-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. *Sci Transl Med.* 2015;7:279.
2. O'Neill, *et al.* Scaled deployment of *Wolbachia* to protect the community from dengue and other *Aedes* transmitted arboviruses. *Gates Open Research.* 2019.
3. Vélez ID, *et al.* The impact of city-wide deployment of *Wolbachia*-carrying mosquitoes on arboviral disease incidence in Medellín and Bello, Colombia: Study protocol for an interrupted time-series analysis and a test-negative design study. *F1000 Research.* 2019;8:1327.



VECTOS, un sistema integrado para el monitoreo de factores de riesgo asociados a la transmisión de arbovirus urbanos

Clara B. Ocampo^{1,2}, Neila J. Mina¹, María I. Echavarría^{1,2}, Ana L. Estrada¹, Neal Alexander^{1,2}, Miguel Acuña³, Jorge I. Ramírez³, Alexi Caballero³, Andrés Navarro², Andrés Aguirre², Secretarías de Salud de Girón, Yopal y Buga

¹ Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, Santiago de Cali, Colombia

² Universidad ICESI, Santiago de Cali, Colombia

³ Corporación para la Investigación de la Corrosión, Piedecuesta, Colombia

Introducción. En Colombia, como en muchos países de Latinoamérica, la toma de decisiones y el desarrollo de estrategias efectivas para el control de vectores de enfermedades urbanas, como el dengue, el Zika y el chikungunya, representan un desafío para las autoridades sanitarias municipales. La heterogeneidad de las áreas urbanas hace que sea necesario diseñar un enfoque más racional y adecuado para las acciones de control, de tal manera que se orienten de acuerdo con los riesgos de transmisión, que pueden variar incluso dentro de la misma ciudad.

Objetivo. Para fortalecer el sistema de vigilancia de arbovirus a nivel de municipio, se desarrolló un modelo integrado de análisis de los datos epidemiológicos, entomológicos y demográficos (VECTOS) que permite estratificar los niveles de riesgo y determinar las variables asociadas a la transmisión a nivel de barrio.

Metodología. Un equipo multidisciplinario con experiencia en epidemiología, entomología, antropología e ingeniería de sistemas trabajó junto con funcionarios de la Secretaría de Salud de los municipios de Girón, Yopal y Buga, en el diseño de un sistema de información integrado llamado: VECTOS.

Haciendo uso de las tecnologías de la información y la comunicación, se desarrollaron dos aplicaciones móviles (para la captura de información entomológica y social) y un sistema web que permite la recopilación, georreferenciación y análisis integrado de la información utilizando un *software* geoespacial gratuito. El sistema facilita la captura y el análisis de la información del sistema de vigilancia nacional colombiano (Sivigila), las encuestas entomológicas periódicas (larvas y pupas) y las encuestas sociales (Conocimientos, Actitudes y Prácticas), en un contexto espacial y temporal a nivel de barrio.

Se identificaron variables comunes para estratificar el riesgo de transmisión teniendo en cuenta cuatro componentes: epidemiología, entomología, medio ambiente y demografía. Estos factores de riesgo se utilizaron para identificar barrios de alto riesgo (*hot spots*) mediante: 1) la generación de cuantiles de las variables seleccionadas (previamente estandarizadas); 2) el cálculo de los puntajes Z de Getis-Ord (G_i^*), y 3) el modelo bayesiano *Integrated Nested Laplace Approximation* (INLA) para modelar el efecto de los factores sobre la incidencia del dengue por barrio.

Resultados. La información recopilada periódicamente permitió visualizar los datos en el mapa local y crear informes gráficos utilizando análisis estándar para los datos recopilados, que son fáciles de entender para los funcionarios locales de la Secretaría de Salud.

Las variables en las categorías de epidemiología (incidencia acumulada, casos graves, meses con más de 5 casos), entomología (índice de Breteau, pupas por persona), demografía (densidad de población y número de sitios con alta movilidad humana) y medio ambiente (sitios de reproducción por 1.000 habitantes), generalmente mostraron autocorrelación espacial.

El análisis estandarizado permitió estratificar el nivel de riesgo, asignando el quintil más alto a los barrios de mayor riesgo. El análisis G_i^* en las variables agregadas mostró 6 puntos calientes en Buga y 15 en Yopal, entre los cuales 4 y 7 barrios, respectivamente, coincidieron en los diferentes análisis. El modelo INLA permitió predecir los valores de incidencia esperados para cada barrio, relacionando la ocurrencia de dengue con las variables entomológicas y demográficas.

Conclusiones. El uso de la herramienta de información VECTOS facilita el análisis y la comprensión de los resultados del monitoreo.

..... X

Hotspots of dengue transmission in Santiago de Cuba: retrospective analysis and prospective validation

María Eugenia Toledo-Romani¹, Mayelin Mirabal², Veerle Vanlerberghe³, Tania Gómez-Padrón⁴, Julio C. Popa-Rosales⁴, Luis Valdés⁴, Rosa María Castillo⁴, Patrick van der Stuyff⁵

¹ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

² Instituto Finlay de Vacunas, La Habana, Cuba

³ Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

⁴ Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba

⁵ Ghent University, Ghent, Belgium

Introduction: Current arbovirus control strategies need to be rethought taking into consideration a multitude of conditions that drive the transmission dynamics.

Aim: To describe and validate the dengue hotspot identification in Santiago de Cuba combining epidemiological, entomological, demographic and environmental components.

Methods: The model for hotspot identification is built based on historical cumulative data over a period of 5 years (2010-2014) of selected indicators in each of the above mentioned components. Models were elaborated using different approaches: a scoring analysis (aggregation of data within a component), standardized analysis (z score standardization) and a principle component analysis. The latter derived weights for each variable and components. Thematic maps were generated for spatial visualization of each component. The local Getis-Ord G statistics was used to test for statistically significant local autocorrelation. The prospective validation of the hotspot identification model was based on 2016 epidemiological data of Zika to explore the consistency among spatial patterns (Getis-Ord G statistics).

Results: The annual number of dengue cases in Santiago during the 2010-2014 period ranges between 6,064 and 8,461. The hotspots for dengue transmission in Santiago de Cuba are located in 5 Popular Councils, located in the central-southern part of the municipality.

The different approaches for modelling resulted in very similar results. The maps with the highest risk areas were very different for the epidemiological, entomological and demographic component separately. Which was confirmed by the principle component analysis, where the first component was mainly entomological indicators, and the second component was the epidemiological related indicators. Both components explained each about 30% of the variance (0.309 and 0.300, respectively) of dengue risk.

Spatial pattern analysis demonstrated that the distribution of the affected Popular Council was spatially auto-correlated across the study period, 2010-2014 ($p=0.045$). In the prospective validation with Zika cases, it was observed

that Zika cases clustered within the dengue transmission hotspots. The Getis-Ord gave the best results considering a distance of 300 m.

Conclusions: Dengue spatio-temporal diffusion patterns and hotspot detection may provide useful information to support public health decision on arbovirus control and to predict the spread over critical areas.

