

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

TESIS DOCTORAL

TITULO



UMBRAL EPIDÉMICO EN MALARIA

Autor: Oscar Alberto Bernal Acevedo.

Director: Prof. Miguel Martín Mateo.

Barcelona Septiembre del 2006.





Resumen

En el informe anual de malaria 2005, la Organización Mundial de la Salud, estimó que había entre 350 y 500 millones de episodios anuales de malaria. El mismo informe afirma que la malaria por *P. Falciparum* es la causa de más de un millón de defunciones cada año. (WHO, 2005).

En África, la población que vive a riesgo de epidemia de malaria se estima en 110 millones en 23 países (Roll Back Malaria, 2001). Las epidemias de malaria son responsables de 12.4 millones de casos y de 155.000 – 310.000 muertes por año. (Worrall, 2004).

El creciente impacto de la malaria hace que sea una de las consultas más frecuentes en los proyectos de Médicos Sin fronteras (MSF), con más de un millón de casos tratados por año en 40 países. A menudo, MSF se enfrenta al aumento en el número de casos sin poder discernir con claridad si se trata de una verdadera epidemia o de un aumento periódico, lo que genera un problema para adecuar su intervención.

Este estudio pretende establecer umbrales epidémicos que sirvan de referencia para una adecuada toma de decisiones. Para esto, se recuperó información de 7 epidemias en las que MSF ha intervenido en los últimos 5 años y de estas se seleccionaron 4, por contar con suficiente información, en Angola, Etiopía, Tanzania y Burundi.

Luego de una descripción de cada epidemia utilizando diferentes indicadores, se pudo observar que la incidencia semanal y la proporción de la malaria en la consulta externa son indicadores fáciles de recopilar, que detectan de manera temprana un aumento en los casos de malaria y que sirven para ver la evolución de la misma.



Otros indicadores evaluados como la distribución por grupos de edad, letalidad por malaria o proporción de admisiones debido a la malaria, no cumplieron con los requisitos mencionados anteriormente. La proporción de casos confirmados por pruebas rápidas demostró unos niveles elevados durante todas las epidemias, pero estos no se redujeron de manera significativa al terminar la misma. Además las pruebas rápidas para malaria todavía no son un instrumento presente en la mayoría de las estructuras de salud Africanas.

Los umbrales se establecieron mediante las pruebas de normalidad de D'Agostino-Pearson y la curva ROC (Receiver Operating Characteristics), los programas estadístico MedCalc® (Schoonjans, 2006) y el SPSS® 12.0.

Teniendo en cuenta los promedios de estas 4 epidemias hemos establecido unos umbrales sobre la base de una sensibilidad superior al 90% y una especificidad no inferior al 70%. Para la incidencia de malaria el umbral propuesto es de 600 casos por 100.000 habitantes por **semana** y para la proporción de la malaria se estableció en el 50% del total de las consultas en una semana debidas a la malaria.

Los niveles de alerta resultantes nos pueden ayudar a tomar decisiones que deben complementarse con un estudio del contexto, análisis de factores de riesgo, la capacidad de respuesta local y la posibilidad de ayuda externa.

El ideal es contar con un análisis histórico de la enfermedad con datos mensuales de por lo menos 5 años (Nájera, 1999). Estos umbrales solo pueden ser un complemento o una alternativa en caso de ausencia de datos históricos.



Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo de los diferentes equipos de terreno de Médicos Sin Fronteras en los países estudiados, del grupo de trabajo internacional de malaria de MSF y de Epicentre.

Quiero agradecer especialmente a mi director de tesis profesor Miguel Martín, a Jean-Paul Guthmann de Epicentre en Paris , Simone Ladeia Andrade de Fundación Fio Cruz en Brasil y a Yolanda Antin que me han colaborado en todo este proceso.



Índice de contenidos	Página
1. Introducción	6
2. Justificación	7
3. Marco teórico	8
3.1 La malaria en el mundo.	8
3.2 La malaria en Médicos Sin Fronteras	9
3.3. Definición de epidemia	9
3.4. Definición de epidemia de malaria	11
3.5. Factores de riesgo para epidemias	14
3.6. Epidemias de malaria en el mundo.	17
3.7. Detección temprana de epidemias	19
3.8. Diagnóstico y tratamiento de malaria	27
3.9. Medidas preventivas de malaria.	28
4. Materiales y métodos	30
4.1 Objetivos	30
4.2 Hipótesis	30
4.3 Tipo de estudio	30
4.4 Selección de epidemias	31
4.5 Selección de indicadores	32
4.6 Recolección de datos	32
4.7 Control de calidad de los datos	34
4.8 Análisis de datos	35
4.9 Consideraciones éticas	39
5. Resultados	40
5.1 Epidemias seleccionadas	40
5.2 Estudio de caso epidemia de malaria en Tanzania	41
5.3 Estudio de caso epidemia de malaria en Angola	53
5.4 Estudio de caso epidemia de malaria en Burundi.	67
5.5 Estudio de caso epidemia de malaria en Etiopia	81
5.6 Análisis de resultado por indicador	93
6. Discusión.	97
Bibliografía.	99
Índice de figuras.	104
Índice de tablas.	105
Siglas utilizadas.	107



1. Introducción

Con frecuencia, los ministerios de salud y las organizaciones de emergencia sanitaria como Médicos Sin Fronteras (MSF), se enfrentan a episodios de alarmas por aumento de casos de malaria y cada vez surge la pregunta de si estamos o no frente a una epidemia.

Esta pregunta es fácil de responder cuando se trata de enfermedades como Marburg, donde un solo caso es detonante de alarma, o meningitis, donde el aumento de casos de una semana a otra es suficiente para declarar la epidemia.

La malaria cuenta con una presencia durante todo el año y presenta picos relacionados con las épocas de lluvia. En estos casos, la definición más típica de epidemia, el aumento de casos por encima de lo esperado, debe adecuarse a la región y al periodo del año.

Algunos de los instrumentos de alerta temprana o detección de epidemia están basados en el estudio de cambios climáticos o medio ambientales o en el seguimiento de la morbilidad durante por lo menos 5 años. Sin embargo, muchas veces no contamos con esta información y por tanto debemos recurrir a los datos accesibles en las estructuras de salud.

Este estudio ha compilado datos de diferentes epidemias, proponiendo indicadores y posibles umbrales que nos ayuden a evaluar una alerta por incremento de casos de malaria. Los umbrales de alerta nos ayudaran a tomar decisiones que deben complementarse con el conocimiento del contexto, la capacidad de respuesta local y la posibilidad real de intervención.

En este estudio se hace una descripción de la malaria en el mundo, las definiciones de epidemias para diferentes enfermedades y para la malaria, diferentes sistemas de detección de epidemias, descripción de la metodología, análisis de 4 diferentes epidemias en zonas hiper



endémicas, análisis de diferentes indicadores, se establece unos umbrales epidémicos para la malaria y se discute su utilidad y limitaciones.

2. Justificación

En contextos de alta endemicidad de la malaria, necesitamos instrumentos que nos permitan diferenciar entre un aumento periódico de casos y un aumento por encima de lo esperado, para determinar las acciones de emergencia que corresponden a cada situación.

Es necesario contar con indicadores fáciles de medir, fiables y que describan la evolución de una epidemia de malaria. También necesitamos valores de referencia que nos permitan analizar estos datos y darnos una idea sobre la evolución en el número de casos de malaria y la necesidad de intervenciones de emergencia.

Los instrumentos con los que se cuentan actualmente son útiles para tener una idea macro de factores de riesgo y su evolución, pero no son adecuados para predecir en una pequeña zona como puede ser un distrito de salud.

Los instrumentos mas adaptados en el nivel local se basan en una recolección sistemática de datos a 5 años y se asume que la definición de malaria se mantiene constante en el tiempo y a pesar de los cambios en el personal de salud.

El no contar con umbrales de referencia ha llevado a retrasos en las intervenciones aquí estudiadas por la permanente pregunta de si es o no una real epidemia, con el coste en términos de falta de atención y de mortalidad que estos retrasos han podido generar.

Este estudio aporta una metodología para determinar umbrales epidémicos, fácil de utilizar, basada en información recogida sistemáticamente en las estructuras de salud y que requiere cálculos estadísticos simples.



3. Marco teórico

3.1 La malaria en el mundo.

La OMS (Organización Mundial de la salud) estimó que para el 2004 había 107 países y territorios endémicos de malaria, y unos 3.200 millones de personas viven en zonas de riesgo de transmisión del paludismo.

En su reporte anual de malaria 2005, la OMS estimó que había entre 350 y 500 millones de episodios anuales de malaria, la mayoría causados por infección por *P. Falciparum* y *P. Vivax*. La malaria por *P. Falciparum* es la causa de más de un millón de defunciones anuales. (WHO, 2005).

En África sub-sahariana se registran el 60% de todos los casos de malaria del mundo, un 75% de los casos por infección de *P. Falciparum* y más del 80% de las defunciones por malaria. *P. Falciparum* provoca la gran mayoría de las infecciones en esta región. Alrededor del 18% de defunciones de niños menores de 5 años son por la malaria. La malaria también es una causa importante de anemia infantil y en mujeres embarazadas, bajo peso al nacer y partos prematuro.

En los países endémicos de África, la malaria representa del 25 al 35% de las consultas ambulatorias, 20–45% de los ingresos hospitalarios y 15–35% de las defunciones en hospitales, lo que supone una carga muy importante para los sistemas de atención de salud.

Uno de los grandes impedimentos en el control de la malaria en el mundo es el aumento de la resistencia a medicamentos como la cloroquina y el Fansidar®. La resistencia a la cloroquina supera el 20% en la mayoría de los países endémicos, especialmente en África sub-sahariana.

La sinergia del paludismo y el VIH/SIDA contribuye a la morbilidad y la mortalidad en las zonas de alta prevalencia de estas dos infecciones, como es el caso del África sub-sahariana. La



prevención que contempla la lucha anti-vectorial, el uso de mosquiteras y el tratamiento del paludismo resultan en una reducción en el número de casos y en la mortalidad por esta enfermedad.

3.2 La malaria en Médicos Sin Fronteras

La malaria es una de las enfermedades más tratadas en los proyectos de Médicos Sin Fronteras y, con frecuencia, MSF se enfrenta al aumento en el número de casos sin poder discernir con claridad si se trata de una emergencia o forma parte de los picos periódicos de la enfermedad.

MSF trata pacientes con la malaria en África, Asia y América Latina desde 1985. MSF trató a más de un millón de pacientes en 40 países en el año 2005. MSF también ha conducido diferentes estudios de resistencia, adherencia al tratamiento y eficacia con la colaboración de Ministerios de salud y el centro de investigación Epicentre.

MSF tiene una larga experiencia enfrentando epidemias de malaria en contextos diferentes. Algunos ejemplos son: Pokot, Kenya; Papua, Indonesia; Ngozi, Burundi; Akuem, Sudan; Gondar, Etiopía; Muleba, Tanzania. Esta experiencia permite recopilar datos y hacer análisis comparativo con el objetivo de establecer algunos patrones comunes o indicadores más útiles.

3.3. Definición de epidemia

Macdonald ha definido epidemia como es el aumento o aparición de casos superando lo esperado en un momento y una región determinada (Macdonald, 1957).

Para algunas enfermedades como la viruela o el Marburg, esta definición es muy simple de aplicar, porque la aparición de un solo caso se considera una epidemia. Para otras enfermedades, se han establecido diferentes umbrales que determina una epidemia. El siguiente cuadro ofrece algunos ejemplos propuestos por la OMS (PAHO, 2001).



Tabla # 1. Algunas definiciones de epidemias o posibles epidemias de la OMS.

Enfermedad	En zonas no endémicas	En zonas endémicas
Cólera	Un caso indígena confirmado	Notable aumento de la incidencia por encima de lo normal para la estación, particularmente si es multifocal y provoca la muerte de niños menores de 10 años de edad.
Meningitis meningocócica	Una triplicación o cuadruplicación de los casos, en comparación con un periodo de tiempo análogo de años anteriores, puede indicar una epidemia, al igual que una duplicación de los casos de meningitis de una semana a otra durante un periodo de tres semanas.	En los países con tasas elevadas de meningitis endémica, como los del tradicional cinturón de la meningitis, una tasa de 15 casos por 100 000 habitantes por semana en una zona determinada, como promedio de dos semanas consecutivas.
Peste	Un caso confirmado.	a) Un grupo de casos aparentemente vinculados por transmisión por roedores domésticos o transmisión respiratoria, o b) una epizootia de roedores.
Rabia	Un caso confirmado de rabia animal en un país que estaba exento de rabia.	Notable aumento de los casos en animales y seres humanos.

La definición establecida para la meningitis esta basada en una incidencia de 15 casos por 100.000 habitantes durante dos semanas consecutivas para poblaciones de 30.000 a 100.000 habitantes en el cinturón epidémico de África y de 5 casos por 100.000 habitantes en el resto de países. Al alcanzar este umbral se declara una epidemia y comienzan las acciones de vacunación. (Moore 1992, WHO 1995).

El umbral de 15 casos de meningitis por 100 000 fue desarrollado en Burkina Faso y adoptado por otros países de África. Sin embargo, un comité de expertos encontró una serie de limitaciones a este umbral, ya que su incidencia dependía de condiciones climáticas (Chippaux, 1988). Además, se recomendó que cada región estableciera su propio umbral. En caso de no contar con un dato valido de la población, se recomienda utilizar el indicador de un aumento del triple de casos con respecto a la misma semana del año anterior (Chabalier 2000).



Sin embargo, otros estudios demuestran que un umbral de 10 casos por 100.000 habitantes en una semana es igualmente fiable como indicador de epidemia. (Rosamund, 2001)

En el caso de Sarampión, el umbral se establece en 5 casos de sospecha clínica en una semana o 3 casos confirmados por laboratorio (WHO, 2004).

Sin embargo, todos estos umbrales están basados en el reporte de casos que en la mayoría de los casos presenta un sub registro. En un estudio realizado en África, se demostró que por cada persona que visita las estructuras de salud, hay 9 con la misma sintomatología que buscan otros proveedores de salud o se auto medican y 5 de ellos nunca buscaron atención en salud. (Nzioka 2005)

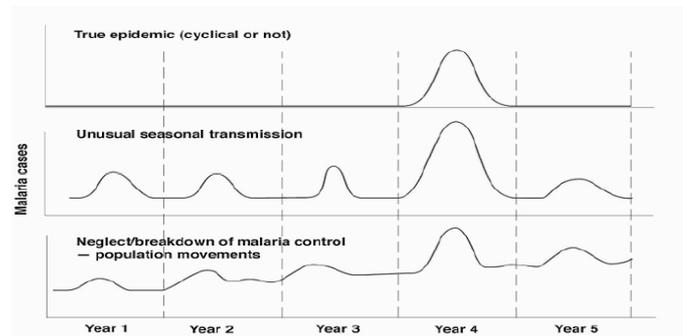
3.4. Definición de epidemia de malaria

No hay una definición universalmente aceptada de epidemia de malaria, pero retomamos la propuesta de Gillies que incluye la aparición abrupta de casos en una zona donde la malaria es desconocida o el aumento abrupto en una zona de moderada endemicidad (Gillies, 1993). Otra definición es la de Bruce basada en el aumento de casos de malaria en una zona donde la enfermedad es poco frecuente o el aumento por fuera de lo normal en zonas de alta endemicidad. (Bruce-Chwatt, 1993).

La epidemia de malaria, debe diferenciarse del aumento periódico de casos durante las épocas de lluvia o el incremento gradual debido a reducción en los programas de prevención.



Gráfico # 1. Diferencia entre verdadera epidemia de malaria y aumento periódico de casos.



(Source: WHO, 2002)

Las epidemias de malaria no sólo se diferencian por la causa que las genera, sino también por su evolución, los grupos de edad afectados, la severidad y el impacto socio económico. Estas características pueden estudiarse en cada epidemia, aunque hay algunos patrones comunes dependiendo de la región afectada, los factores de riesgo involucrados y la capacidad de respuesta del sistema de salud.

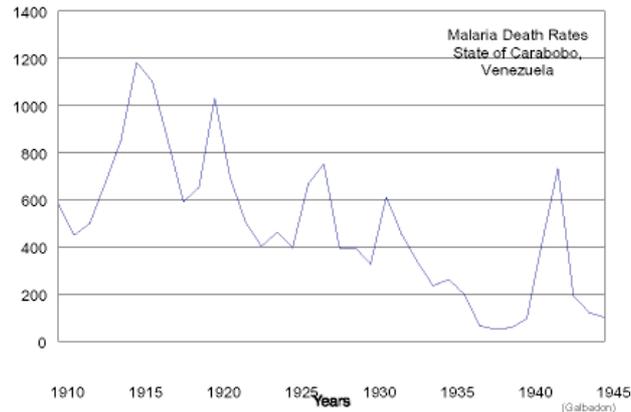
Las epidemias se pueden clasificar dependiendo de causas naturales o humanas. Algunas de las presentaciones típicas de epidemias son:

- Epidemia de malaria abrupta debida a cambios climáticos en zonas de baja endemicidad de la malaria. Esto ocurre en zonas semi desérticas con poca fluctuación durante el año.
- Aumento de la transmisión: un aumento superior al esperado durante un periodo del año por los normales periodos de lluvia.
- Aumento de casos por desplazamiento de población debido a conflictos armados o a desastres naturales. Aquí puede haber un aumento abrupto o una exacerbación de los casos.
- Aumento debido a la reducción de las actividades de control vectorial.



Las epidemias ocurren a menudo en áreas propensas identificables, exhibiendo a menudo, ciclos de 2 a 5 años o bien se asocian a perturbaciones ecológicas y sociales. (MINSA Colombia, 2005).

Gráfico # 2. Periodicidad quinquenal de epidemias de malaria.



Un estudio clásico de Christophers de 1908 en Punjab (India), demostró que las epidemias por malaria en esta región ocurrían cada 8 años y para ello se basó en el cálculo de la mortalidad registrada en la comunidad dividida por la prevalencia de la malaria en la misma (Christophers, 1949).

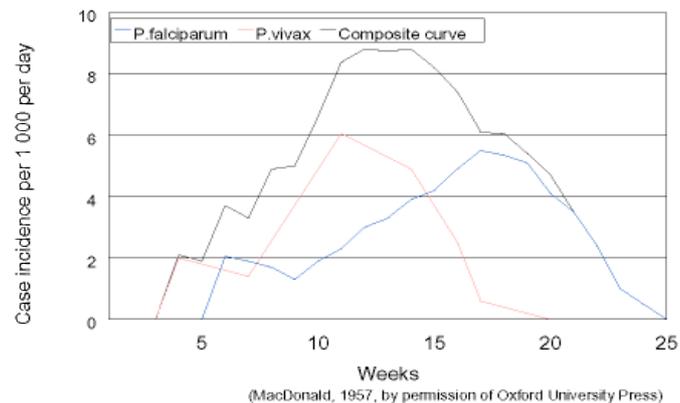
La mayoría de las epidemias cíclicas, se desarrollan en periodos de 5 años. Este es el ciclo quinquenal descrito por Galbad en 1946 (RBM, 1998). Este ciclo refleja periodos de cambios meteorológicos que puede determinar el incremento de la presencia del vector. En algunos países este patrón no se detecta y se pueden presenciar epidemias aisladas o en periodos de cada 10 años.

Macdonald (1957) describió curvas epidémicas típicas para las diferentes especies de Plasmodium, asumiendo un periodo de incubación de 20 días para P. Vivax y de 35 días para P. Falciparum. Esta curva teórica describe la dinámica en poblaciones susceptibles de baja



endemicidad, donde ocurren la mayoría de las epidemias por fenómenos de desplazamiento de población o cambios climáticos.

Gráfico # 3. Curvas epidémicas dependiendo del tipo de Plasmodium.



Por tanto, la definición de epidemia de malaria es muy clara en zonas de baja endemicidad o de ausencia de malaria, pero el problema está en las zonas de alta endemicidad donde la enfermedad está presente todo el año como algo “normal” y hace picos con relación a las épocas de lluvia.

Así pues, la definición de epidemia sólo se puede hacer en un tiempo y en una región determinada, donde se presenta un desequilibrio del comportamiento histórico de la enfermedad (Nájera, 1999).

3.5. Factores de riesgo para epidemias

- Llegada de un grupo de personas con baja inmunidad a la malaria a una zona de alta transmisión y esto se puede deber a:
 - o Colonización de regiones selváticas como en la Amazonia.



Umbral epidémico en malaria

- Producción agrícola, como en el caso del plátano y de la palma en zonas de centro América. (PAHO/WHO, 1993,1994)
 - Conflictos armados con desplazamiento interno de población.
 - Refugiados como en Etiopía o Rwanda.
 - En Brasil, la invasión de la selva por mineros ha determinado la aparición de zonas de alta endemicidad entre estos mineros y también entre comunidades indígenas como la Yanomami (Veeken, 1993).
- Reintroducción de la malaria en regiones donde se había eliminado como en Papua New Guinea (Jenkins, 1988).
- Los fenómenos climatológicos son otro factor de riesgo importante para epidemias de malaria, tales como:
- Lluvias prolongadas en zonas desérticas como en el noreste de India y Pakistán.
 - Periodos de inusual sequía en áreas de altitud media como en el sureste de Sri Lanka.
 - Periodos de inundaciones causadas por el desbordamiento de ríos como en el valle del Senegal.
 - El fenómeno del niño (Bouma, 1996) demostrándose su correlación con epidemias de malaria.
 - El aumento de la temperatura relacionado con epidemias de malaria en Rwanda (Loevinsohn, 1994).
- Los cambios medioambientales que pueden aumentar el riesgo de transmisión, tales como la construcción de presas, proyectos agrícolas, e inundaciones o sequías de los márgenes del río. Los cambios medio ambientales se han relacionado con epidemias en Kenya y Burundi (Marimbu., 1993).



Umbral epidémico en malaria

- Bajo estado nutricional de la población o alta incidencia de otras enfermedades que comprometen la salud de la población como el SIDA.

- Áreas hipo o meso endémicas sujetas a un incremento súbito de la capacidad vectorial, causadas por:
 - o Una elevación abrupta en la densidad del anofeles debido a lluvias anormalmente pesadas y a un aumento en la supervivencia de los mosquitos debido a tiempo caluroso y húmedo prolongado.

 - o La aceleración del ciclo esporogónico en el parásito debido a veranos prolongados.

 - o Invasión de vectores eficientes en lugares donde los vectores locales no mantienen una intensa transmisión, o áreas donde no existía previamente el vector.

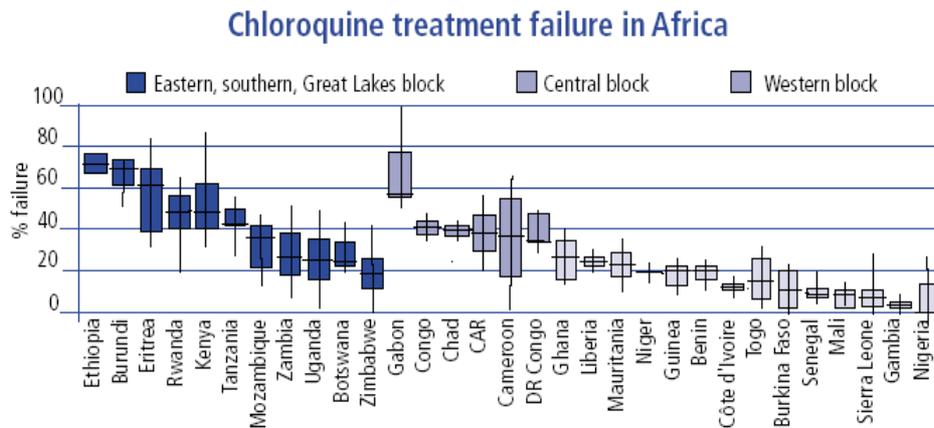
 - o Mal funcionamiento o ruptura de las actividades de control y monitorización de epidemias. Creación de resistencias por parte del parásito

- El aumento de la resistencia a los antimaláricos más comunes como la Cloroquina y el Fansidar también son un factor de riesgo en la aparición de epidemias.

La resistencia a estos medicamentos ha sido documentada en la mayoría de los países de África Sub-Sahariana y de Asia. Esto se ha relacionado con epidemias de malaria en África. (Warsame, 1995); al mismo tiempo, las epidemias son un vehículo de transmisión de cepas resistentes (Sharma, 1996).



Gráfico # 4. Falla terapéutica al tratamiento de malaria con Cloroquina.



WHO has established 126 sentinel surveillance sites in 36 African countries that monitor the efficacy of locally used antimalarial drugs by following up patients in clinics. According to standard protocol (13, 14), results are expressed as i) early treatment failure (ETF); ii) late clinical failure (LCF); in the future, late parasitological failure (LPF) will be considered as well. Treatment failure for policy change as shown here consists of the sum of ETF+LCF.

Note: The box indicates the 25th/75th percentile, the line limits lower/upper values, and where the lines cross, the median.

Figura 2.2

Source: WHO Regional Office for Africa, 1997–2002

3.6. Epidemias de malaria en el mundo.

En los las últimas décadas, se ha registrado un aumento de los casos de malaria y del reporte de epidemias el mundo, especialmente en África sub-sahariana. Diversos factores como fuertes lluvias, aumento de temperatura y humedad, nuevos sistemas de irrigación o presas nuevas han generado nuevas áreas endémicas. Los conflictos armados, con desplazamiento de población han llevado a exponer poblaciones sin previa experiencia a la malaria. Estos desplazamientos favorecen la presencia de epidemias.

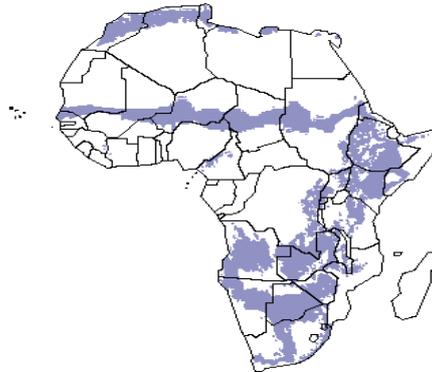
Además, la malaria ha re emergido en zonas donde se había erradicado como Corea y Tadjikistan. También se ha incrementado en países donde se había casi erradicado como Azerbaijan, Iraq y Turquía. (Worrall,2004)

En África, la población que vive a riesgo de epidemia de malaria se estima en 110 millones en 23 países. (Roll Back Malaria,2001), siendo las epidemias de malaria responsables de 12.4 millones de casos y de 155,000-310,000 muertes. (Worrall,2004)



Gráfico # 5. Áreas a riesgo de epidemias de malaria en África.

Areas at risk of epidemic malaria



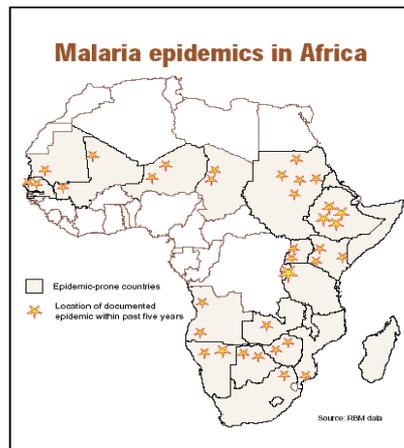
En Sir Lanka entre 1934-1935, se reportó una letalidad del 13% entre mujeres embarazadas (Wickramasuriya, 1937). En Rwanda una epidemia de malaria en 1998, incrementó en 4 veces las admisiones de mujeres embarazadas y en 5 veces la mortalidad materna (Hammerich, 2002)

Epidemias debidas a lluvias posteriores a sequías prolongadas (Connor, 1999), como el caso de Zimbabwe, Botswana, Mozambique, Swaziland y Sudáfrica en 1996 (Najera, 1998). En Sahel, décadas de una prolongada sequía generaron una disminución de la prevalencia de la malaria y la consecuente disminución de la inmunidad en su población (Mouchet, 1998).

Una epidemia de malaria se detectó en una zona semi-desértica de Malí, posterior a fuertes lluvias en 1999 (Bagayoko, 1999).



Gráfico # 6. Epidemias de malaria en África (RBM, 2005).



La mayoría de los países presentan una disminución de sus programas de lucha anti vectorial lo que ha llevado a un aumento del vector. Esto se debe en parte al alto costo de nuevos insecticidas como la Deltametrina y a la prohibición del DDT en la mayoría de los países endémicos por sus efectos negativos contra el medio ambiente. (WHO, 2005)

3.7. Detección temprana de epidemias

Las epidemias deben ser pronosticadas y prevenidas, pero si esto no ocurre, se debe hacer una detección temprana de la misma. El concepto de detección de riesgo debe hacerse en tiempo real para poder tener una adecuada respuesta. Idealmente debemos poder determinar la posible evolución y las áreas afectadas.

Una correcta predicción sólo es posible si:

- Se dispone de datos suficientes de epidemias ocurridas en el pasado.
- Dicha información se puede cuantificar de una manera fácil y sencilla.
- Se supone que dichos eventos del pasado son similares a los futuros.

Para dar apoyo a los países a riesgo epidémico, el Roll Back malaria estableció una red de apoyo técnico en 1998 con los objetivos de la creación de un sistema de alerta temprana



(Malaria Early Warning System - MEWS), estudio retrospectivo de epidemias, detección temprana de epidemias, sistema estándar de reporte en caso de epidemias, guía para el manejo y control de las epidemias y red de apoyo internacional para la respuesta a epidemias.

Sistemas basados en información geográfica

Uno de los mayores problemas para conseguir la detección y prevención de una epidemia es la importante carencia de mapas estratigráficos para delimitar las zonas consideradas como endémicas de malaria, los métodos para realizar estimaciones, así como la población de riesgo que existe en dichas áreas.

Los llamados sistemas de información geográfica (SIG) son cada vez más utilizados en el sector sanitario, con el fin de crear nuevos sistemas de detección de epidemias, a través de delimitar las zonas en riesgo. Estos sistemas de información se basan en tres métodos, de tres organizaciones diferentes, para estratificar el riesgo de malaria y estimar la población en riesgo:

- WHO/AFR o método de la Organización Mundial de la Salud (OMS): con este método se determina la población a riesgo basándose en la incidencia de malaria según datos históricos. Se calcula, en cada país por separado, en función de la población total multiplicándola por la proporción que se piensa que está en riesgo. Así se obtiene una estimación de población en riesgo.
- MARA o proyecto de realización de mapas de riesgo de malaria en África: se tienen en cuenta datos meteorológicos, tales como la época de lluvias, las estaciones climáticas y las temperaturas recogidas en 21 puntos geográficos considerados libres de epidemias de malaria, o donde la transmisión de malaria se considera perenne, estacional, o endémica. Este método se considera poco fiable, ya que es difícil realizar una buena previsión meteorológica a mediano-largo plazo en dichas zonas.



- TSN/ Columbia: En este caso, los mapas se basan en la correlación entre las variaciones climáticas, el aumento de la transmisión de malaria y la variabilidad climática interanual.
- Sistemas basados en seguimiento del vector

Otro método de detección es el aumento de la densidad poblacional del *Anopheles* que se relaciona con anormal periodos de calor o de lluvias excesivas y puede generar epidemias de tipo regional como en el caso de India y Pakistán (Gill, 1928). También puede ocurrir una invasión de tipos más agresivos de *Anopheles* como la que tuvo lugar en el nordeste de Brasil con el *Anopheles Gambiae* durante los años 30 y en Egipto durante los 40. (Christophers, 1949).

El seguimiento de la densidad y longevidad del vector puede ayudar a detectar el riesgo de infección y a tomar medidas preventivas de epidemias, tales como las mosquiteras o la fumigación. Un estudio demostró que es factible incluir la densidad del *Anopheles* como sistema de alerta temprana. (Lindblade, 1999).

- Sistemas basados en estudios retrospectivos de mortalidad

Los estudios retrospectivos de mortalidad constituyen un método fiable para determinar el área que esta afectando la epidemia, así como la mortalidad referida en las comunidades y el acceso a los servicios de salud. El inconveniente esta en la necesidad de mucho personal y que depende de respuestas subjetivas de las personas en la comunidad.

- Sistema basado en el registro histórico de casos

Para obtener información en pequeñas zonas como una provincia o un distrito, se deben usar otros sistemas de monitoreo y alarma más sensibles. El más recomendado por la OMS (WHO, 2003) es el registro histórico de los casos de malaria en los últimos 5 años y la definición por percentiles para establecer un umbral por encima del cual se debe actuar.



Hay diferentes métodos para detectar un aumento anormal de casos en un distrito de salud

- El método Cullen usa la información mensual de los últimos 5 años y calcula las 2 desviaciones estándares como umbral epidémico.
- El método de la OMS es similar al de Cullen, pero utiliza el tercer cuartil como umbral.
- El método del CDC es similar al de Cullen, pero hace un promedio de los últimos tres meses.

En una base de datos de 687.903 casos confirmados de malaria, en 10 distritos de Tanzania durante 10 años, el sistema de alerta por percentiles fue mas eficiente en detectar las epidemias que los otros métodos (Teklehaimanot, 2004).

En el caso de Kenia, durante las epidemias de 2002, el método que demostró una mayor sensibilidad es el de Cullen que utiliza la desviación estándar. Sin embargo este método también dio un número importante de falsas alarmas durante el mismo periodo. El hecho de dar múltiples falsas alarmas, hace que el método no sea muy útil en zonas endémicas como Kenia. (Hay, 2002)

Una evaluación realizada en Madagascar del sistema de alerta propuesto por la OMS demostró que era sensible y permitía dar seguimiento a la evolución de la malaria en las regiones endémicas (Sahondra, 2001)

Este sistema presenta varios problemas prácticos, el primero es contar con 5 años de datos, situación excepcional en muchas zonas endémicas y, aún en el caso de poder contar con ellos, no es posible estar seguros de la calidad en el diagnóstico de la malaria ni del correcto registro de los datos.

El diagnóstico clínico varía mucho, dependiendo de la definición de caso, ya que puede ser tan amplio como que todo caso de fiebre sea diagnosticado como malaria. En la práctica, pocas



veces se toma la temperatura en las estructuras de salud y, por tanto, el diagnóstico de fiebre se basa en la información proporcionada por el paciente.

Otro problema, surge al trabajar con datos históricos de los últimos 5 años. Si en uno de ellos ha habido una epidemia, la línea de alerta se elevaría y no actuaríamos ante importantes aumentos de casos.

- Sistema basado en el seguimiento de casos y mortalidad

En caso de no contar con información de los años anteriores, se puede proceder a describir si hay un aumento en el número de casos, así como en la letalidad, y si la capacidad de las estructuras está desbordada. No obstante, debemos ser muy rigurosos al respecto ya que si cada vez que aumentan los casos de malaria declaramos una epidemia, estaremos casi permanentemente en estado de alerta y estos datos no servirían como instrumento real de alerta. Es igualmente difícil definir si una estructura está desbordada, la limitada capacidad de respuesta y de recursos de la mayoría de las estructuras en zonas endémicas de malaria es tan frecuente que éstas están desbordadas con, o sin epidemia.

- Sistema basado en tamisaje rápido

Otra manera de detectar una epidemia consiste en hacer un tamisaje rápido de casos en una muestra representativa de la comunidad. Aquí, el problema radica en la dificultad para calcular y obtener esta muestra y en la forma de diagnosticar la malaria. Si el diagnóstico se hace clínicamente existe un alto riesgo de sobre diagnóstico. Las pruebas rápidas no son un buen instrumento para tamisaje por presentar falsos positivos en pacientes asintomáticos en zonas endémica y el microscopio es muy difícil de utilizar para tamisaje a gran escala.



- Sistema basado en confirmación parasitológica.

El principal papel de la confirmación de la existencia del parásito en personas afectas es establecer que la malaria es la primera causa de casos de síndrome febril atípico.

Existen diferentes pruebas de diagnóstico rápido para la malaria que son sencillas y altamente sensibles. En la mayoría de los escenarios epidémicos, la utilización de pruebas rápidas para malaria reduce el sobre diagnóstico y es costo-efectiva (Rolland, 2006).

Sin embargo, la OMS no recomienda la utilización de las pruebas rápidas en menores de 5 años en zonas hiper endémicas por un mayor riesgo de falsos negativos (WHO, 2006), ni en caso de epidemia declarada donde la prioridad es tratar a los pacientes.

- Sistema basado en el índice esplénico.

El índice esplénico, definido como el porcentaje de la población con esplenomegalia, ha sido reconocido como un buen indicador de la inmunidad por malaria de una población. En áreas donde un alto porcentaje de la población tiene esplenomegalia las epidemias son infrecuentes.

La conferencia en Kampala en 1950 (WHO, 1951) definió el concepto de índice esplénico, como parte del concepto de hiperendemicidad cuando el índice esplénico en población entre 2 a 9 años es mayor del 75% y de hiperendemicidad cuando esta entre el 50% y 75%.

- Combinación de varios sistemas.

A partir de la monitorización de indicadores climáticos, factores ambientales y migraciones de la población, entre otros, se pueden conocer las condiciones que indican la aparición de una posible epidemia, Pudiendo determinar zona y momento en que se producirá. Por medio de estos indicadores, se puede detectar un brote epidémico con semanas e incluso meses de antelación. Con ello se puede conseguir movilizar los recursos necesarios hacia la zona donde

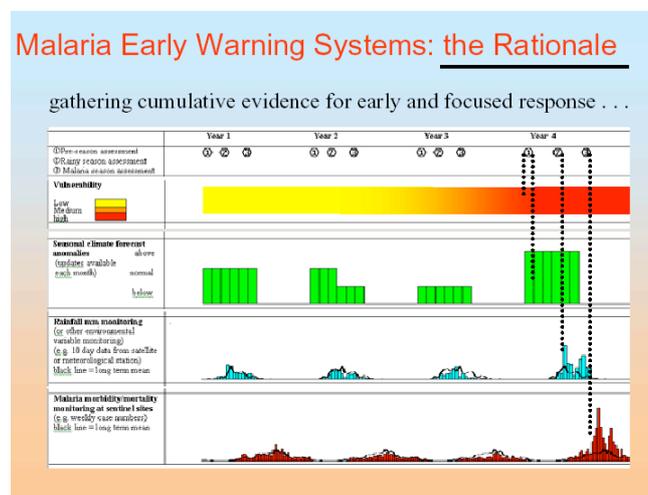


Umbral epidémico en malaria

se prevé que estallará la epidemia, para paliar sus efectos y minimizar con ello sus consecuencias.

Se han diseñado gráficas en las que se proyecta la variación de cada una de las variables enumeradas en este apartado, en función del tiempo. Así se puede deducir qué factores pueden afectar en la aparición de una epidemia.

Gráfico # 7. Sistemas de alerta temprana en Malaria (RBM, 2005).



- Problemas para detectar epidemias de malaria.

La existencia de muchas zonas en las que a día de hoy no se han realizado mapas de población de riesgo.

La relación entre los indicadores de alerta temprana y la malaria resulta en algunas ocasiones complejas debido a las variaciones que existen en las diferentes regiones. Por ese motivo se considera muy importante tomar zonas no muy extensas para la recogida de información.

El hecho de que en muchos de los países donde se producen brotes de la enfermedad carecen de recursos humanos capacitados para recoger, interpretar, utilizar o responder a previsiones en el nivel nacional o local.



La carencia de datos reales acerca de la morbilidad, así como datos representativos sobre el clima y otros factores de riesgo.

En Kenia, el ministerio de salud ha clasificado 14 municipios a riesgo de epidemias. En la mayoría de ellos hay un débil sistema de vigilancia epidemiológica, pobre sistema de reporte de casos, escasez de recursos humanos y problemas de transporte. El sistema de reporte mensual no fue suficiente para detectar una epidemia de malaria que ocurrió en mayo del 2002 (Hay, 2003).

En Uganda los principales problemas son la ausencia de un sistema de vigilancia epidemiológica, poca sensibilización y movilización de la comunidad, escasez de personal formado, inadecuado sistema de transferencia de pacientes.

Estas limitaciones llevan a que la mayoría de las epidemias sean detectadas tardíamente como se puede ver en el cuadro siguiente.

Tabla # 2. Epidemias de malaria identificadas y tiempo de intervención (SAMC, 2002).

País	Epidemias entre 1998-2000	Detectadas en las primeras dos semanas	Intervención luego de dos semanas
Angola	3	0	0
Botswana	2	2	2
Mozambique	3	2	2
Namibia	3	0	1
Sur África	4	4	4
Swaziland	2	2	2
Zimbabwe	3	1	2
Eritrea	4	3	4
Etiopía	102	51	102

La detección de una epidemia de malaria es difícil en el ámbito del distrito. En zonas de baja prevalencia de malaria, es común que un caso de malaria sea diagnosticado como una fiebre tifoidea o como otra enfermedad febril. De la misma manera, epidemias de cuadros febriles que no responden a los antimaláricos mas comunes pueden ser erróneamente diagnosticadas como fiebre tifoidea (Onuigbo, 1990).



De todas maneras, toda epidemia febril requiere una investigación epidemiológica y debemos sospechar la malaria en toda región donde halla la presencia del vector y donde las condiciones ambientales la favorezcan.

3.8. Diagnóstico y tratamiento de malaria

El diagnóstico temprano y el tratamiento precoz son claves en la reducción de la mortalidad y morbilidad por malaria. Sin embargo, durante una epidemia, los laboratorios pueden estar sobre cargados y por tanto se puede dar prioridad al diagnóstico clínico y al tratamiento.

Sin embargo, la confirmación diagnóstica está recomendada para determinar la causa de un aumento de casos febriles y la confirmación del final de la enfermedad, en caso de malaria severa.

Sospecha clínica de malaria

La mayoría de los pacientes presentan fiebre con períodos intermitentes de escalofríos y sudoración. Signos como esplenomegalia y anemia se asocian comúnmente. Otros síntomas comunes aunque no específicos como cefalea, dolor de espalda, escalofríos, sudoración, mialgias, náuseas y vómitos que no se expliquen por otra causa.

Si no se administra tratamiento, la infección por *Plasmodium Falciparum* puede conducir sin tratamiento, puede evolucionar a malaria grave: cualquier tipo de disturbios del SNC, coma, convulsiones generalizadas, anuria, hiperparasitemia, anemia normocítica, perturbaciones de los líquidos, los electrolitos y del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, insuficiencia renal, hipoglucemia, hiperpirexia, hemoglobinuria, colapso circulatorio/choque, hemorragia espontánea (coagulación intravascular diseminada), edema pulmonar y muerte.

Clasificaciones de casos



En áreas sin acceso a diagnóstico de laboratorio:

- Paludismo probable no complicado: una persona con síntomas y/o signos de paludismo que recibe tratamiento antipalúdico.
- Paludismo probable grave: un paciente que requiere hospitalización por síntomas y signos de paludismo grave y recibe tratamiento antipalúdico.
- Muerte por paludismo probable: muerte de un paciente con diagnóstico de paludismo probable grave.

En áreas con acceso a diagnóstico de laboratorio:

- Paludismo asintomático: persona sin historia reciente de síntomas y/o signos de paludismo que muestra y que presenta parasitemia confirmada por laboratorio.
- Paludismo confirmado no complicado: paciente con síntomas y/o signos de paludismo que recibe tratamiento antipalúdico, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
- Paludismo confirmado grave: paciente que requiere hospitalización por síntomas y/o signos de paludismo grave y recibe tratamiento antipalúdico, con diagnóstico confirmado por laboratorio.
- Muerte por paludismo confirmado: muerte de un paciente diagnosticado con paludismo grave, con diagnóstico confirmado por laboratorio. (Paho, 1999).

3.9. Medidas preventivas de malaria.

Control vectorial.

Las opciones para control vectorial son la fumigación con insecticidas en el intra domicilio y el uso de mosquiteras u otros materiales impregnados con insecticidas. El control de larvas o el fumigado aéreo son solo recomendados en casos excepcionales.



Se han utilizado diferentes métodos de lucha anti-vectorial, biológicos, mecánicos y químicos. El método mas utilizado es el químico y para la selección del insecticida más eficaz se debe tener en cuenta: la superficie a fumigar, el efecto residual del insecticida, la susceptibilidad del vector, el tipo de vivienda, facilidad de uso, aceptación por la población.

Los insecticidas deben escogerse entre una lista de 12 recomendada por al OMS (Nájera & Zaim, 2001, 2002) evitando los que se utilizan para la agricultura.

La distribución de mosquiteras impregnadas ha demostrado ser un buen sistema de prevención de la malaria y actualmente consta como una de las recomendaciones de la OMS para grupos a riesgos como mujeres en embarazo o niños menores de 5 años. (WHO, 2005).



4. Materiales y métodos

4.1 Objetivos

Objetivo general

Establecer un umbral epidémico para la malaria.

Objetivos específicos

- Evaluar diferentes indicadores para el seguimiento de epidemias de malaria.
- Proponer umbrales epidémicos como referencia en epidemias de malaria.

4.2 Hipótesis

- Una epidemia de malaria se puede seguir a través de la recolección de datos e indicadores al nivel de distrito.
- Es posible establecer unos umbrales epidémicos que sirvan como referencia para analizar datos de malaria en el nivel de distrito de salud.

4.3 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de epidemias en las que Médicos Sin fronteras ha trabajado en los últimos 5 años y de las cuáles se dispone de suficiente información.

Posteriormente a un acuerdo con los directores médicos de MSF, se solicitaron los informes y bases de datos de todas las epidemias y, a partir de éstos, se creó una base de datos común para el análisis.



Inicialmente se calcularon los indicadores que se describen a continuación y se determinaron si hay elementos comunes entre las diferentes epidemias. Luego se evaluó la utilidad de cada uno de los indicadores. Finalmente, se realizaron pruebas de normalidad, se determinó un umbral de acuerdo a la curva de ROC y se validó con pruebas de concordancia.

4.4 Selección de epidemias

Se recopiló información de las epidemias de malaria reportadas en el periodo 2000 a 2005 que fueron reconocidas como tal por parte del Ministerio de Salud y de MSF y que requirieron una intervención de emergencia. Las fuentes de información principales fueron los informes internos de MSF, visita a los proyectos, reportes de los ministerios de salud y publicaciones sobre estas experiencias.

La información mínima requerida fue el contexto (población, inicio y evolución de la epidemia), base de datos con cifras semanales de número de consultas, casos de malaria, casos de malaria confirmados por laboratorio, admisiones, admisiones por malaria, mortalidad por malaria. Estos datos distribuidos entre menores y mayores de 5 años. La distribución por sexo, no se registró de manera sistemática.

De 7 intervenciones por epidemias de malaria realizadas por parte de MSF en este periodo de tiempo, se logró suficiente información en 4 de ellas que se utilizaron para este estudio. Muchas intervenciones por aumento de casos de malaria se realizaron en otros proyectos pero no fueron clasificadas como epidemias. Por lo tanto, es posible que algunas epidemias no se hallan incluido en este estudio, pero contamos con 4 que nos permitieron analizar su comportamiento.



4.5 Selección de indicadores

Los datos que se obtuvieron en este estudio tuvieron que cumplir las siguientes condiciones:

- Recogidos por semanas epidemiológicas (52 al año) (Paho, 2004).
- Representativos del área y población estudiada.
- Claramente definidos.
- Suficiente información para calcular los indicadores descritos a continuación.

4.6 Recolección de datos

La recolección de datos se realizó con el apoyo de los 4 equipos de terreno de Médicos Sin Fronteras, un equipo internacional de trabajo de MSF en malaria y Epicentre (centro de investigación en epidemiología). En 3 de las 4 epidemias se visitó directamente los lugares para recolectar información y conocer mejor los contextos. Todos los datos fueron incluidos en una base de datos en Excel que incluía las siguientes variables.

- Semana
- Total de consultas en menores o iguales a 5 años.
- Total de consultas en mayores de 5 años.
- Consultas por malaria en menores o iguales a 5 años.
- Consultas por malaria en mayores de 5 años.
- Malaria confirmada por laboratorio en menores o iguales a 5 años.
- Malaria confirmada por laboratorio en mayores de 5 años.
- Total admisiones en menores o iguales a 5 años.
- Total admisiones en mayores de 5 años.
- Admisiones por malaria en menores o iguales a 5 años.
- Admisiones por malaria en mayores de 5 años.
- Total muertes en menores o iguales a 5 años.
- Total muertes en mayores de 5 años.



Umbral epidémico en malaria

- Muertes hospitalarias por malaria en menores o iguales a 5 años.
- Muertes hospitalarias por malaria en mayores de 5 años.
- Letalidad por malaria en menores o iguales a 5 años.
- Letalidad por malaria en mayores de 5 años.
- Incidencia o tasa de ataque por 100.000 habitantes en menores o iguales a 5 años.
- Incidencia o tasa de ataque por 100.000 habitantes en mayores de 5 años.

La información se colectó durante y posterior a las epidemias y partimos de datos colectados en el trabajo diario de MSF y no como un estudio con metodología común y previamente establecida. Esto lleva a un riesgo en la calidad de los datos, pero a unos datos similares a los que podremos conseguir en otras epidemias de malaria.

Los indicadores calculados semanalmente fueron:

- Morbilidad debido a malaria en la consulta externa: $\text{Número de casos de malaria en consulta externa} / \text{Número de consultas externas} * 100$.
- Morbilidad debido a malaria en la consulta externa en menores y mayores de 5 años: $\text{Número de casos de malaria en consulta externa en menores de 5 años} / \text{Número de casos de malaria en consulta externa} * 100$.
- Casos de malaria confirmados por laboratorio: $\text{Número de casos de malaria confirmados por laboratorio (Microscopio o prueba rápida) en consulta externa} / \text{Número de casos de malaria en consulta externa} * 100$.
- Porcentaje de admisiones debido a la malaria: $\text{Número de admisiones por malaria en el hospital} / \text{Número de admisiones en el hospital} * 100$.
- Incidencia (tasa de ataque): $\text{Número de nuevos casos por malaria} / \text{total población diana} * 100,000$.
- Letalidad : $\text{Numero de muertes hospitalarias} / \text{Número de admisiones por malaria en el hospital} * 100$.



Cada una de estas epidemias cuenta con una fecha de declaración que se relaciona con el inicio de la intervención de emergencia. Es posible que la epidemia pueda declararse anteriormente si contamos con sistemas de alerta temprana mencionados anteriormente, pero al no contar con estos, estamos asumiendo la fecha de inicio declarada por MSF.

La fecha de terminación de la epidemia se define como la disminución de casos de malaria por debajo de los números que obligaron a declarar la emergencia. En otras palabras, si en Angola 1654 casos de malaria en una semana determinaron la declaración de epidemia en la semana 9, la reducción de casos por debajo de esta cifra en la semana 24 nos permite establecer el fin de la epidemia.

Posteriormente se evaluó la utilidad de cada indicador. Definimos como indicadores útiles los que detecten rápidamente un cambio importante en el número de casos, que sea fácil de medir con la información adquirida en el terreno, que sea lo más objetivo, sensible en la detección de epidemia y, al mismo tiempo, específico para evitar declarar falsas alarmas.

Los datos analizados incluyen unas semanas antes y después de la epidemia, lo que nos permite analizar mejor la dinámica de la misma. En el caso de la incidencia semanal fue posible conseguir información de 50 semanas. Solo en Tanzania pudimos encontrar información de 5 años anteriores para tener una mejor idea de la evolución de la malaria en esta región.

4.7 Control de calidad de los datos

Los datos fueron contrastados en por lo menos dos fuentes diferentes y fueron incluidos en dos bases de datos separadas por dos diferentes personas. Luego se realizó una comparación entre las dos bases de datos y se corrigieron las inconsistencias.



4.8 Análisis de datos

Cada indicador fue analizado teniendo en cuenta los criterios antes mencionados y utilizando el programa estadístico SPSS®, versión 12.0.

El índice semanal fue analizado utilizando la prueba de normalidad de D'Agostino-Pearson y posteriormente la curva ROC (Receiver Operating Characteristics) para determinar un umbral con la mejor sensibilidad y especificidad posible. Para esto se utilizó el programa estadístico MedCalc® (Schoonjans, 2006).

Análisis de normalidad

Las curvas ROC parten de una hipótesis de normalidad y aunque no es indispensable, he considerado importante realizar una prueba de normalidad. La prueba de D'Agostino, es una prueba para medir la normalidad, que se adapta a grupos pequeños de datos y se basa en la falta de asimetría. Los datos pueden demostrar una distribución simétrica, aunque tengan variancias diferentes. Esto quiere decir que aunque los datos no cumplan la prueba de Skewness, se debe tener en cuenta la prueba de kurtosis y el histograma para determinar si se da una distribución normal.

Análisis de sensibilidad y especificidad

El análisis de sensibilidad y especificidad de una prueba se basa en la comparación de sus resultados con otra prueba estándar y permite definir que tan fiables es para la detección de una enfermedad (Daly, 1991). Esto se basa en la comparación entre los positivos y negativos detectados por cada una de las pruebas. Sin embargo, muchas pruebas diagnosticas o datos como la glicemia o colesterol se reportan en escalas continuas o discretas y necesitan otro tipo de análisis (Goldstein1987).



En el caso de epidemias de malaria, no existe una prueba o una definición estándar y por tanto hemos seleccionado

epidemias que han requerido una intervención de emergencia por parte de MSF, organización médica con larga experiencia en el manejo de emergencias. Las epidemias seleccionadas cuentan con una fecha de declaración de la epidemia que se considera el criterio para comparar los datos.

El cálculo de sensibilidad y especificidad se realizó de la siguiente manera:

Tabla # 3. Definición de sensibilidad y especificidad en el marco de este estudio.

	Epidemia declarada	Epidemia No declarada
Encima del punto de cohorte	Verdadero Positivo (VP)	Falso positivo (FP)
Abajo del punto de cohorte	Falso negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)

- Sensibilidad: probabilidad de detectar una semana epidémica teniendo en cuenta un punto de cohorte determinado. $(VP/VP+FN)*100$
- Especificidad: probabilidad de detectar una semana NO epidémica teniendo en cuenta un punto de cohorte determinado. $(VN/VN+FP)*100$

Curva de ROC (Receiver Operating Characteristics)

Para datos continuos hemos utilizado la curva ROC (Metz 1978, 1998), que es una representación gráfica de las diferentes sensibilidades y especificidades de acuerdo a los puntos de cohortes establecidos. (Norman, 1994). Las curvas ROC se comenzaron a utilizar en la toma de decisiones en radares y en radiología (Black, 1990 y Berry 1990) y se ha extendido a múltiples dominios (Blaned, 1986), entre ellos el de la psicología (Bacallao, 1992),



comparación de instrumentos diagnósticos (McNeil BJ, 1982) y selección de factores de riesgo (Erdreich, 1981).

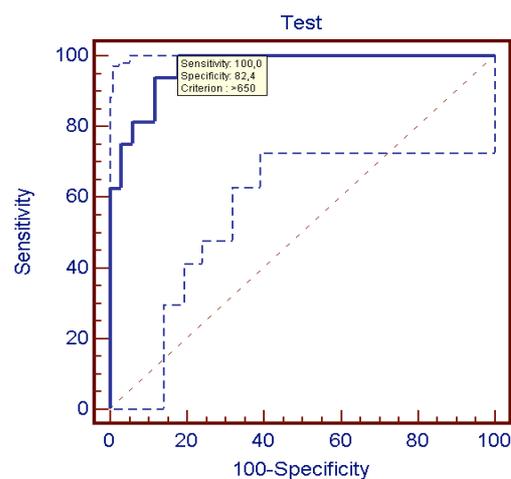
Las curva ROC da un listado de puntos de corte con sus respectivas sensibilidad, especificidad y selecciona el punto de corte con mejor combinación entre sensibilidad y especificidad.

Tabla # 4. Ejemplo de umbrales de acuerdo a la sensibilidad y especificidad.

Incidencia	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
> 545	100	(79,2-100,0)	73,5	(55,6- 87,1)
> 546	100	(79,2-100,0)	76,5	(58,8- 89,2)
> 565	100	(79,2-100,0)	79,4	(62,1- 91,3)
> 650	100	(79,2-100,0)	82,4	(65,5- 93,2)
> 684	93,7	(69,7- 99,0)	82,4	(65,5- 93,2)
> 763	93,7	(69,7- 99,0)	85,3	(68,9- 95,0)
> 858	93,7	(69,7- 99,0)	88,2	(72,5- 96,6)
> 906	87,5	(61,6- 98,1)	88,2	(72,5- 96,6)

Luego se puede ver gráficamente, con los múltiples puntos de corte y sus respectivas sensibilidad y especificidad.

Gráfico # 8. Sensibilidad y especificidad de acuerdo con diferentes umbrales.





Si la prueba fuera perfecta, en todo punto de corte la sensibilidad y especificidad sería 100% y sino sirviera para nada, la sensibilidad y especificidad sería cero. La mayoría de las pruebas se mueven en rangos intermedios y la definición del punto de corte óptimo buscará la mayor sensibilidad y especificidad posible, pero dependerá también del objetivo de la prueba. Por ejemplo, si la utilizaremos como prueba de tamisaje, vamos a priorizar la sensibilidad y si es como prueba diagnóstica la especificidad.

Validación de los umbrales.

Para validar los dinteles establecidos se han clasificado las diferentes semanas teniendo en cuenta si predice y si declara la epidemia dependiendo del dintel establecido. Por ejemplo, si una semana tiene 700 casos por 100.000 habitantes y el dintel establecido es de 650 durante el periodo en que si se ha declarado la epidemia considero que SI predice y SI declara. Si una semana tiene 700 casos por 100.000 habitantes y el dintel establecido es de 650 durante el periodo en que NO se ha declarado la epidemia considero que SI predice pero NO declara. En la siguiente tabla hay un ejemplo.

Grafico # 30. Ejemplo de validación de umbrales.

Tanzania		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	38	2	40
	1	3	8	11
Total		41	10	51

Las pruebas estadísticas realizadas para analizar el grado de concordancia fueron las pruebas de Kappa que analiza la concordancia, valorando si ambos métodos son independientes desde un punto de vista estadístico (Azzimonti, 2005) y la prueba de Mc. Nemar (Mc. Nemar 1947), un test no paramétrico, que analiza discordancia entre dos variables dicotómicas, comparando dos proporciones apareadas, La hipótesis nula de trabajo es que no hay diferencia entre las discordancias ($b - c = 0$).



El valor obtenido del índice Kappa se compara con los criterios siguientes (Guyat 2002):

- Si es nulo se dice que la concordancia es pobre
- Si está entre 0 y 0,2 la concordancia es muy leve
- Si está 0,2 y 0,4 la concordancia es leve
- Si está entre 0,4 y 0,6 la concordancia es moderada
- Si está entre 0,6 y 0,8 la concordancia es substancialmente bueno
- Y entre 0,8 y 1,0 la concordancia es casi perfecta

4.9 Consideraciones éticas

Los datos corresponden a intervenciones realizadas por MSF y se ha obtenido la autorización por parte de esta organización para su uso. El estudio no ha requerido la evaluación por parte de un comité ético ya que esta basado en el análisis de datos retrospectivos y en ningún momento se ha utilizado el nombre o cualquier otra información confidencial de los pacientes

Durante el estudio no se ha realizado ninguna intervención que pueda afectar a los pacientes, ni se ha realizado ningún tipo de prueba diagnostica a pacientes.



5. Resultados

5.1 Epidemias seleccionadas

Los cuatro países seleccionados se encuentran en zona tropical, con alto riesgo de malaria, son de renta baja, la esperanza de vida no llega a los 50 años, siendo mas baja en Angola, país que al mismo tiempo presenta la mortalidad infantil más alta, a pesar de tener el mayor PIB (Producto Interno Bruto). Esto puede explicarse, en parte, por su baja inversión en salud comparada con los otros países.

Tabla # 5. Indicadores de los 4 países con epidemias de malaria estudiadas. (UNDP, 2003).

País	Angola	Tanzania	Burundi	Etiopia
Población:	15,941,000	38,329,000	7,548,000	77,431,000
Producto interno bruto (USD)	1,942	732	507	381
Esperanza de vida (hombres / mujeres)	38.0/42.0	47.0/49.0	42.0/47	49.0/51
Esperanza de vida al nacer m/f	31.6/35.1	40.0/40.7	33.4/36.8	40.7/41.7
Mortalidad infantil m/f (por 1000):	276/243	134/117	196/184	175/158
Gastos en salud (Intl \$, 2003):	49	29	15	20
Gasto en salud con relación al producto interno bruto	2.8	4.3	3.1	5.9

La malaria representa en todos estos países una de las principales causas de morbilidad e incapacidad, solo superada por las diarreas que continúan a ser la principal causa y por el SIDA que está devastando muchos de estos países.

Tabla # 6. Enfermedades y sus años ajustados de incapacidad o DALYs. (Worrall, 2004)

	Angola	Burundi	Etiopía	Tanzania
DALYs	10.757	4.052	36.287	20.235
Tuberculosis	133	101	1.058	507
ITS excluyendo SIDA	99	35	821	437
HIV/SIDA	641	787	3.707	4.869
Diarrea	1.608	306	2.100	1.059
Malaria	681	184	1.251	2.063



5.2 Estudio de caso epidemia de malaria en Tanzania

La malaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Tanzania. Con un estimado de 16 millones de casos por año y 100.000 muertes, de las cuales 39.000 son en niños menores de 5 años. La malaria es responsable del 30% de la morbilidad y del 43% de las hospitalizaciones y 32% de la mortalidad hospitalaria en los menores de 5 años. En términos económicos, se estima que Tanzania pierde 3,4% de su producto interno bruto (\$121 millones de dólares) como resultado directo de la malaria. (Mwita,2004)

En Agosto del 2001, Tanzania abandonó la cloroquina y adoptó el SP (Sulfadoxina Pirimetamina) como primera línea y Amodiaquina como segunda línea en malaria no complicada. En 1999, el gobierno instauró un servicio de seguimiento de resistencia en 8 centros de salud considerados como representativo de todo el país. EANMAT (East African Network for Monitoring Antimalarial Treatment) esta apoyando al gobierno de Tanzania para hacer un control anual de resistencia. En 2002, la resistencia al SP se estimó entre 10% a 15%, pero algunas zonas como Mzuku in Tanga, la resistencia alcanzó el 34%.

La mayoría del país tiene una transmisión estable, con picos estacionales. Aunque 20% de los distritos están en zonas altas o desérticas, el 25% de su población esta expuesta al riesgo de malaria y se presentan epidemias cada 4 o 5 años. Plasmodium Falciparum representa el 95% de los casos de malaria. (Mwita,2004)

El distrito de Muleba es una zona de riesgo de epidemia de malaria con una transmisión inestable. La epidemia más importante ha sido entre 1997 y 1998 durante el fenómeno del niño. Muleba es uno de los 14 distritos bajo el sistema de detección temprana de epidemias de malaria. Este sistema se basa en el registro semanal de casos de malaria y el establecimiento de umbrales epidémicos (línea de alerta y línea de acción) de acuerdo con la metodología de percentiles de la OMS.



El distrito tiene 3 hospitales, 2 centros de salud y 29 puestos de salud. Los centros de salud y los hospitales tienen el sistema de monitoreo semanal de casos de malaria, tanto en la consulta externa como en la hospitalización.

En la pediatría, el número de admisiones en Enero del 2005 fue de 1063, muy superior a las admisiones en el mismo mes de los dos años anteriores (520 y 719). Ya en Enero, el sistema de alerta detectó un aumento mayor de los esperados en el número de casos, pero solo en la semana 13 del 2005 el umbral de alerta fue superado en el hospital y un centro de salud y la epidemia fue declarada. La epidemia tardó mucho en declararse la epidemia tanto por el parte del ministerio de salud como de MSF, que no tenía claro si podía definirse como tal y si requería una intervención de urgencia. Esto retrasó la intervención hasta el mes de abril, a pesar de que el número de casos seguía en aumento.

Gráfico # 9. Diferentes umbrales epidémicos en Malaria Muleba Tanzania.

Durante el periodo comprendido entre la semana 11 y 31 del 2005, se realizaron 28 942 consultas externas y se diagnosticaron 17 193 casos de malaria (60%). La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 29,6% de los casos. Los menores de 5 años representaron el 60% de los pacientes.

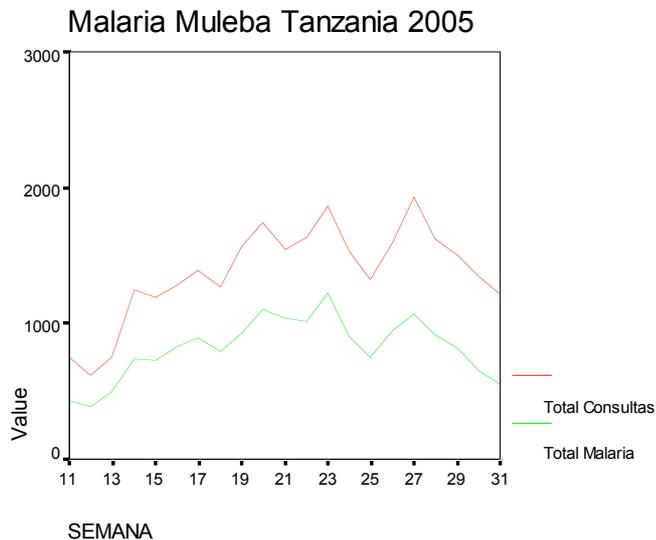


Tabla # 7. Consulta externa, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
Consultas	15 545	54%	13 397	46%	28 942
Malaria	10 281	60%	6 912	40%	17 193
Malaria confirmada	2 769	54%	2 322	46%	5 091
Proporción de malaria confirmada	26,9		33,6		29,6

La consulta externa aumentó gradualmente desde la semana 11 del 2005. La epidemia presentó 3 picos sucesivos en las semanas 20,23 y 27. El aumento fue gradual durante todo el inicio de la epidemia y el mayor aumento ocurrió entre la semana 13 y 14 con un 67% de aumento.

Gráfico # 10. Consulta externa y consultas por malaria, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.

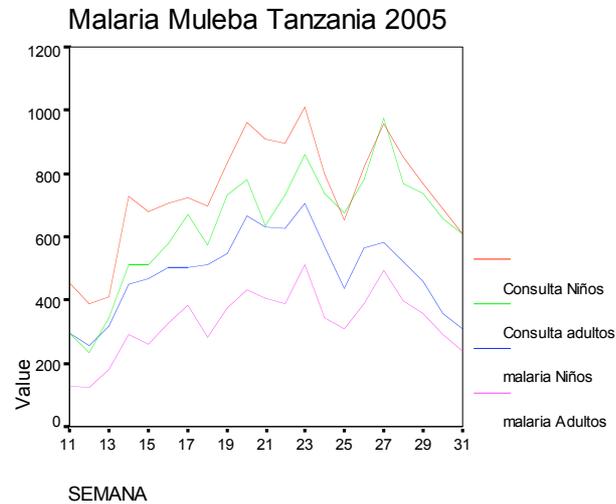


Adultos y niños consultaron de manera similar durante el periodo epidémico, pero los menores de 5 años representaron el 60% de los diagnósticos de malaria. La consulta de ambos grupos de edad tuvo una tendencia al aumento, pero el diagnóstico de malaria presentó una disminución desde la semana 27 en ambos grupos. En ningún momento se da una inversión en la proporción de casos de malaria con relación a los dos grupos de edad.



Gráfico # 11. Consulta externa en diferentes grupos de edad, semanas 11 al 31 del 2005

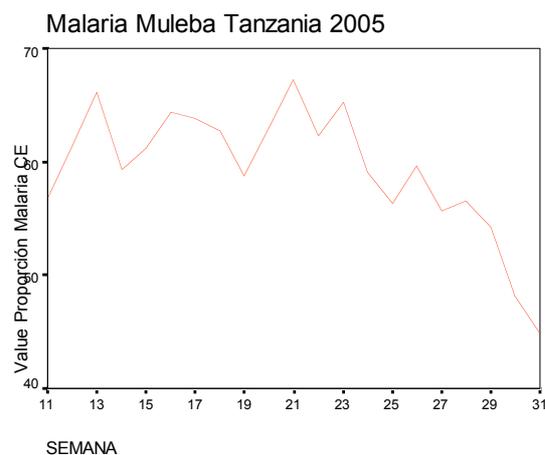
Muleba Tanzania.



La malaria representó en promedio el 60% de toda la consulta, llegando a representar el 67% de la misma en el momento pico de la epidemia. La proporción de casos de malaria sigue un patrón similar al aumento de casos e igualmente reduce con el paso del pico epidémico.

Gráfico # 12. Proporción de malaria en Consulta externa, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba

Tanzania.

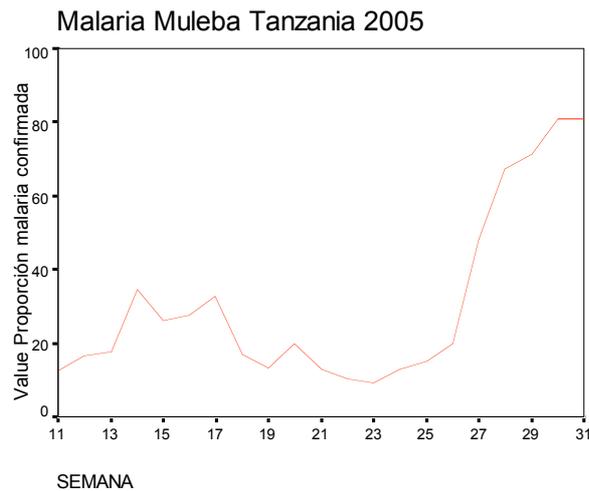


La malaria confirmada solo representó el 30% de los casos ya que las pruebas rápidas fueron introducidas muy tardíamente por problemas de importación del producto. Inicialmente solo se



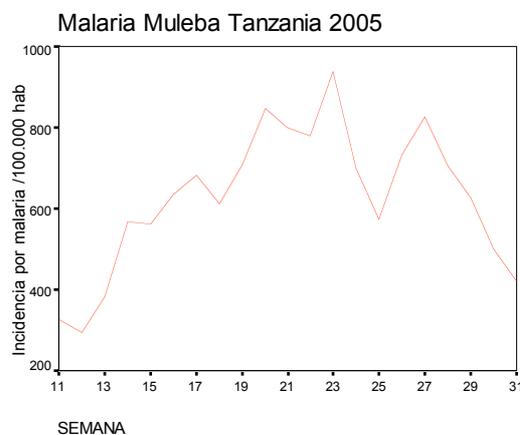
dependía de confirmación por gota gruesa. Desde el momento en que ya estaba introducido la prueba rápida, la malaria confirmada representó el 60% de los casos de malaria y no disminuyó con la reducción de casos de malaria.

Gráfico # 13. Malaria confirmada en consulta externa. Semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.



La incidencia semanal presentó un promedio de 392 por 100.000 antes de la epidemia y aumentó hasta un pico de 939 por 100.000. Posterior a la epidemia esta incidencia se redujo de nuevo llegando a un promedio de 450 casos de malaria / 100.000 habitantes / semana.

Gráfico # 14. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.





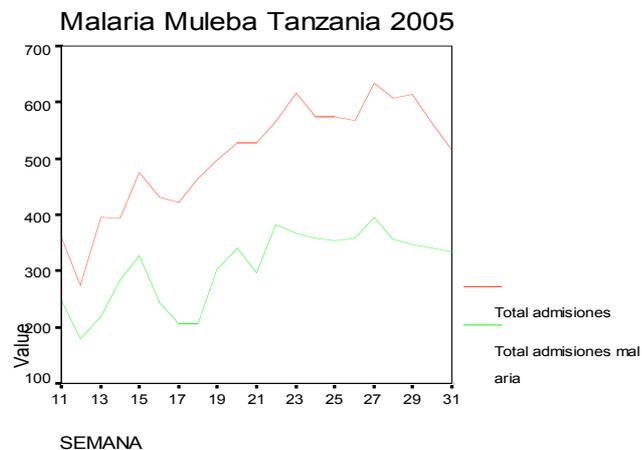
Durante el mismo periodo, se realizaron 10.597 admisiones; de estas 6.442 fueron por malaria (60%). La mayoría de estas admisiones se presentó en menores de 5 años (74%). La malaria representó más de la mitad de las muertes hospitalarias (71,9%) y las muertes por malaria con respecto a las admisiones representaron el 2,0%.

Tabla # 8. Admisiones, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
ADMISIONES	6573	68%	4024	32%	10.597
ADMISIONES POR MALARIA	5063	74%	1379	26%	6.442
MUERTES	126	75%	56	25%	182
MUERTES POR MALARIA	106	86%	25	14%	131
LETALIDAD POR MALARIA	2,0%		1,8%		2,0%
MORTALIDAD POR MALARIA	84,1%		44,6%		71,9%

Las admisiones debidas a malaria, presentaron un aumento importante desde la semana 15, previa al aumento en la consulta externa y previo a la declaración de la epidemia. Esta tendencia al aumento se mantuvo constante durante toda la epidemia y continuo aun 2 semanas después de la reducción de los casos en la consulta externa.

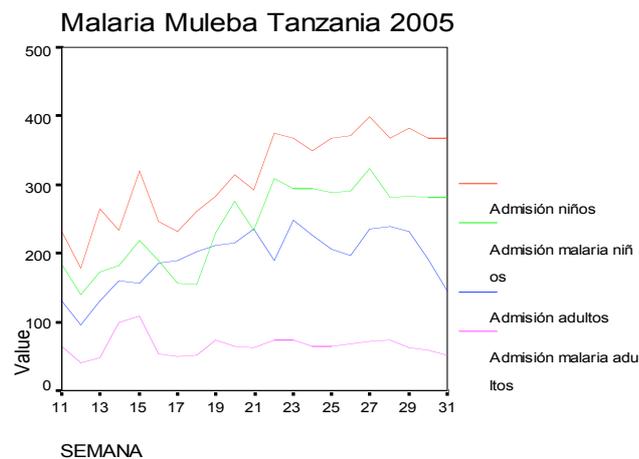
Gráfico # 15. Admisiones y admisiones por malaria, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.





Con respecto a los grupos de edad, los niños fueron los que más fueron hospitalizados debido a la malaria. La hospitalización por malaria en niños tuvo una tendencia permanente al aumento, mientras que en los adultos mostró unos niveles mas altos en la semana 14 y 15, para luego estabilizarse durante toda la epidemia.

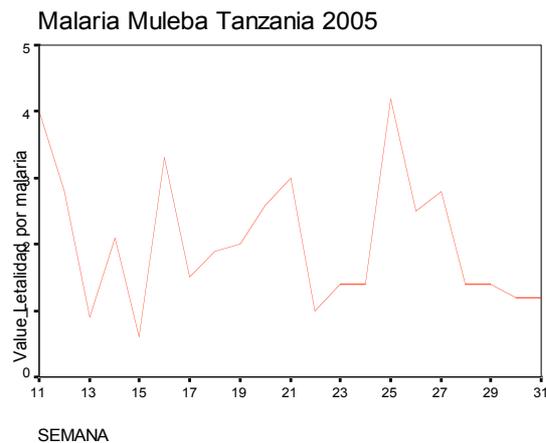
Gráfico # 16. Admisiones por malaria por grupos de edad, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.



La malaria representó el 71% de todas las muertes y el 2,0% de los pacientes que ingresaron por malaria murieron en el hospital. Los niños fueron los mas afectados con una letalidad del 2,0% comparada con 1,8% de los adultos. La mortalidad por malaria alcanzó sus niveles mas altos antes del aumento de admisiones y consulta externa por malaria, además, mucho antes de la declaración de la epidemia. La letalidad tiene picos en las semanas 20 y 25, que coinciden con un aumento de los casos diagnosticados en consulta externa.



Gráfico # 17. Letalidad por malaria, semanas 11 al 31 del 2005 Muleba Tanzania.



Curva ROC de incidencia de malaria Tanzania

El umbral mas adecuado es de 736 con una sensibilidad del 100% (62,9-100,0) y una especificidad del 83,7% (69,3-93).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener valores de incidencia entre 635 y 736 casos de malaria/100.000 habitantes por semana.

La incidencia en la epidemia de Tanzania, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.

Tabla # 9. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.

Incidencia	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
561	100	62,9-100,0)	62,8	46,7-77
567	100	62,9-100,0)	67,4	51,5-80
613	100	62,9-100,0)	69,8	53,9-82
635	100	62,9-100,0)	74,4	58,8-86
649	100	62,9-100,0)	76,7	61,4-88
683	100	62,9-100,0)	79,1	64,0-89
709	100	62,9-100,0)	81,4	66,6-91
736 *	100	62,9-100,0)	83,7	69,3-93
745	87,5	47,4- 97,9)	83,7	69,3-93
888	87,5	47,4- 97,9)	86	72,1-94
900	87,5	47,4- 97,9)	88,4	74,9-96

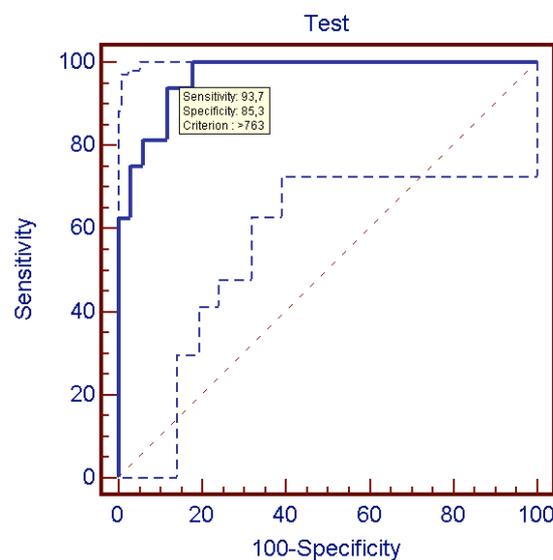


Área bajo la curva de ROC = 0,972, error estándar = 0,041, 95% Intervalo de confianza = 0,883 a 0,996, P (Area=0.5) < 0,0001

Coeficiente de Skewness=0,4962 (P=0,1318), Coeficiente de Kurtosis=-0,8978 (P=0,1773)

D'Agostino-Pearson : Se acepta la hipótesis de distribución normal. (P=0,1293)

Gráfico # 18. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.



Curva de ROC de proporción de malaria Tanzania

El umbral mas adecuado es de 60% con una sensibilidad del 87,5% (47,4- 97,9) y una especificidad del 76,9% (46,2- 94,7).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener el porcentaje de malaria en la consulta externa entre 59% y 60%.

La proporción de casos de malaria en la consulta externa en la epidemia de Tanzania, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.



Tabla # 10. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa, Tanzania.

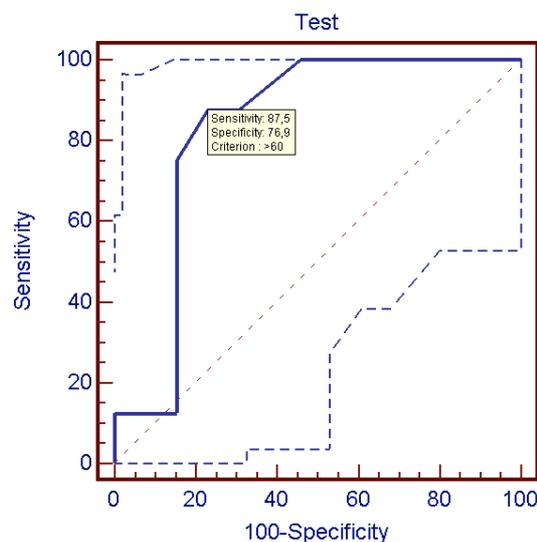
Morbilidad por malaria	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
44	100	(62,9-100,0)	0	(0,0- 24,9)
44	100	(62,9-100,0)	7,7	(1,3- 36,1)
48	100	(62,9-100,0)	15,4	(2,4- 45,5)
54	100	(62,9-100,0)	23,1	(5,3- 53,8)
56	100	(62,9-100,0)	38,5	(14,0- 68,4)
57	100	(62,9-100,0)	53,8	(25,2- 80,7)
59	87,5	(47,4- 97,9)	69,2	(38,6- 90,7)
60 *	87,5	(47,4- 97,9)	76,9	(46,2- 94,7)
61	75	(35,0- 96,1)	84,6	(54,5- 97,6)
62	62,5	(24,7- 91,0)	84,6	(54,5- 97,6)
63	37,5	(9,0- 75,3)	84,6	(54,5- 97,6)
64	12,5	(2,1- 52,6)	84,6	(54,5- 97,6)
65	12,5	(2,1- 52,6)	92,3	(63,9- 98,7)
66	12,5	(2,1- 52,6)	100	(75,1-100,0)

Coeficiente de Skewness = -1,1971 (P=0,0220) , Coeficiente de Kurtosis = 1,6958 (P=0,1143),

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,0208)

Área sobre la curva de ROC = 0,832, error standard = 0,100, 95%. Intervalo de confianza = 0,606 a 0,956, P (Área =0.5) = 0,0009.

Gráfico # 19. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Tanzania.





Validación de los umbrales basados en incidencia en Tanzania.

En Tanzania el 90% de las semanas mostraron datos concordantes, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 10% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,7 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 1,0, lo que demuestra que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.

Tabla # 11. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la incidencia semanal.

Tanzania		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	38	2	40
	1	3	8	11
Total		41	10	51

Validación de los umbrales basados en proporción de malaria en Tanzania.

En Tanzania el 90% de las semanas mostraron datos concordantes en la proporción de consultas por malaria, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 10% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,78 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 1,0, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.



Tabla # 12. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa.

Tanzania		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	13	1	14
	1	1	6	7
Total		14	7	21

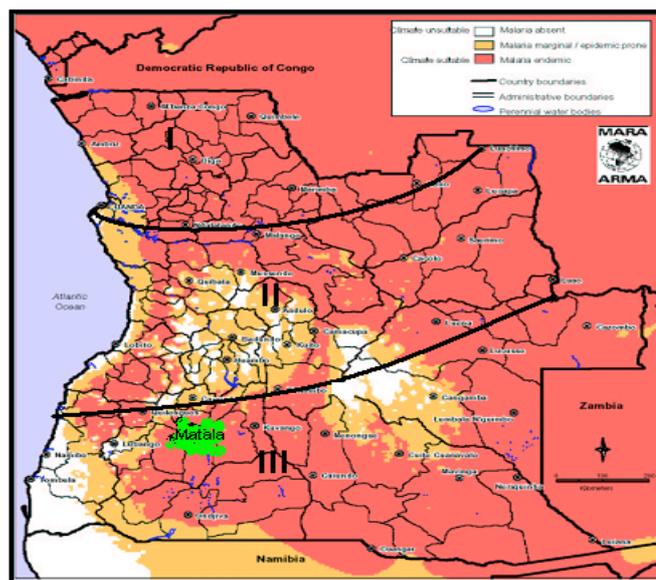


5.3 Estudio de caso epidemia de malaria en Angola

La malaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en Angola, con diferentes niveles de endemidad y 5 áreas a riesgo epidémico. El Programa Nacional de Lucha contra la Malaria ha centrado sus esfuerzos en tratamiento de casos, control vectorial, distribución de mosquiteras, preparación para epidemias y seguimiento epidemiológico.

A pesar de que el Programa Nacional de Control de la Malaria en Angola define tres áreas de transmisión: alta : zona norte, moderada estable : central y moderada inestable: Sur. En el mapa abajo anexo, se puede ver que estas áreas en el país son difusas y heterogéneas.

Gráfico # 20. Regiones con diferente endemidad por Malaria (MARA, 2001)



Matala según el Ministerio de Salud de Angola podría pertenecer a estas zonas potencialmente epidémicas, aunque las estadísticas nos demuestran que se comporta como un área de alta endemidad y transmisión (durante todo el año 2003 el paludismo representó un promedio el 45.7 % de las consultas con un rango entre el 32.5% y 54.6 %).

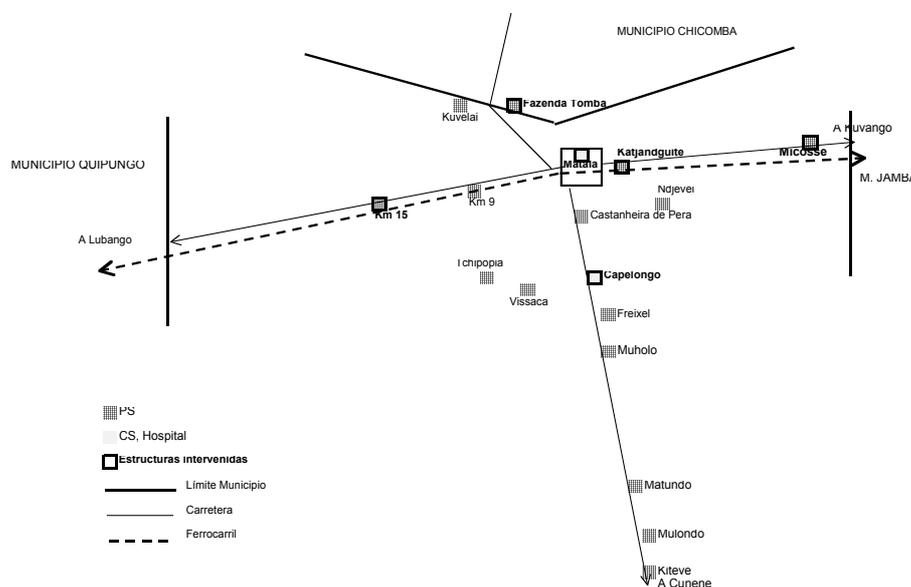


La población de Matala está construida alrededor de una represa hidroeléctrica y creció rápidamente ya que era un lugar bien protegido y por tanto relativamente seguro tras vivir una guerra civil por más de 30 años.

MSF ha trabajado intermitentemente en el municipio de Matala desde el año 1990. En esta última fase, la intervención comenzó en noviembre del año 1999, con un apoyo a los campos de desplazados de Vissaca y Tchipopia.

En Octubre de 2001 se empezó la intervención en los Puestos de Salud de dos nuevos campos de desplazados, y a su vez, los resultados del tamisaje nutricional efectuados a los niños < 5 años en los campos declararon una situación de emergencia nutricional, por lo que se inició un programa de nutrición (CNS y CNT).

Gráfico # 21. Estructuras de salud en Matala Angola 2004.



Nota: Gráfico tomado de reportes internos con autorización de MSF.

Aunque el equipo en el terreno detectó un aumento de casos desde la semana 49 del 2003, solo en la semana 9 del 2004 se declaró la epidemia al presentarse un aumento marcado en el número de pacientes con malaria, admisiones y muertes debido a esta enfermedad. Durante



estas semanas fue difícil definir si se estaba en una epidemia ante la falta de datos retrospectivos en los últimos años y la ausencia de unos criterios claros para detectar una epidemia. La epidemia duró hasta la semana 24 del 2004, ósea 15 semanas.

Durante el periodo comprendido entre la semana 49 del 2003 y la semana 30 del 2004, se realizaron 73.617 consultas externas y se diagnosticaron 33.998 casos de malaria (46,2%). La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 68,7% de los casos. Los menores de 5 años representaron el 46% de los pacientes.

Tabla # 13 Consulta externa Matala Angola semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
Consultas	28.461	39%	45.156	61%	73.617
Malaria	18.193	54%	15.806	46%	33.998
Malaria confirmada	14.550	62%	8.820	38%	23.368
Proporción de malaria confirmada	80,0%		55,8%		68,7%

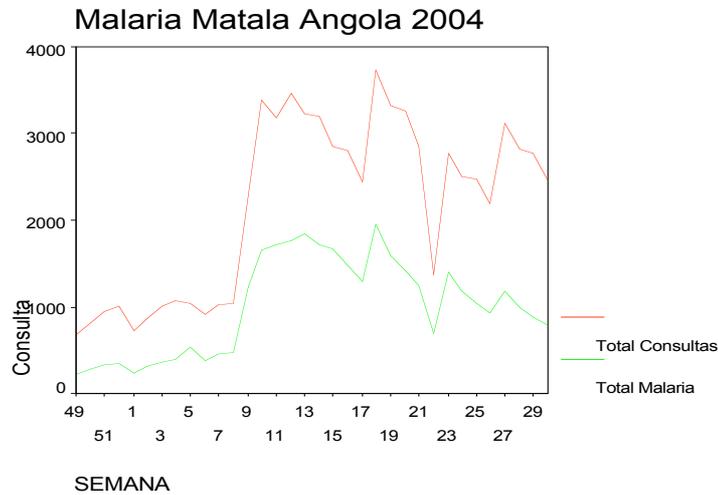
La consulta externa aumentó gradualmente desde la semana 49 del 2003, en gran medida debido al aumento de casos de malaria y en la semana 9 del 2004 sufrió un incremento marcado que se mantuvo durante 15 semanas. Entre la semana 8 y la 9, la malaria se incrementó en 258% y entre esta semana y la 10 en un 76%.

La evolución de la epidemia esta marcada por un gran ascenso hacia la semana 9, un aumento hasta un pico epidémico en la semana 11, un nuevo pico en la semana 19 y un posterior descenso que comienza en la semana 24.



Gráfico # 22. Consulta externa y casos de malaria. Semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004

Matala Angola.

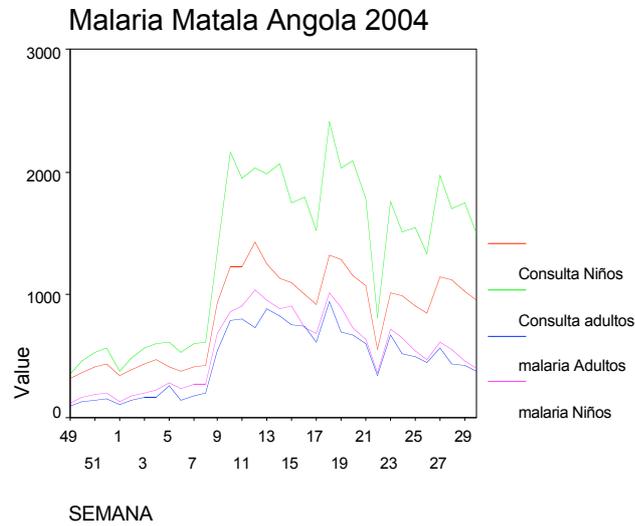


Los adultos realizaron mas consultas durante este periodo, pero aunque los niños consultaron menos, el diagnostico de malaria en este grupo de edad fue proporcionalmente mayor. Los niños y adultos tuvieron un número similar de casos, pero el porcentaje de adultos al que se le diagnostico una malaria fue de 35% en contraste con 63% de los niños. Durante toda la epidemia no se percibió un cambio en el grupo de edad que más consulta o resultó más afectado por la malaria.



Gráfico # 23. Consulta externa por grupos de edad semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004

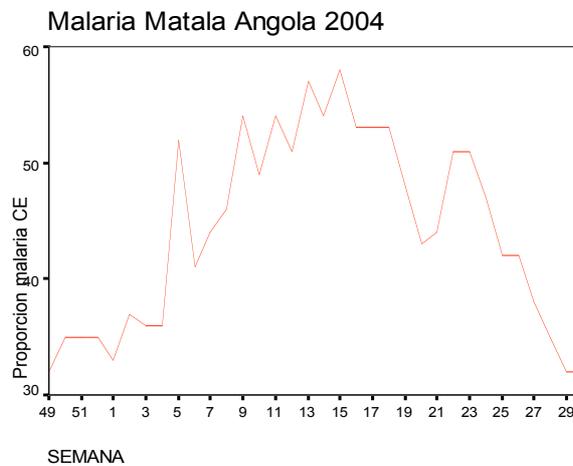
Matala Angola.



La malaria representó en promedio el 44% de toda la consulta, llegando a representar el 58% de la misma en el momento pico de la epidemia. La proporción de casos de malaria sigue un patrón similar al aumento de casos e igualmente reduce con el paso del pico epidémico.

Gráfico # 24. Proporción de malaria en consulta externa semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004

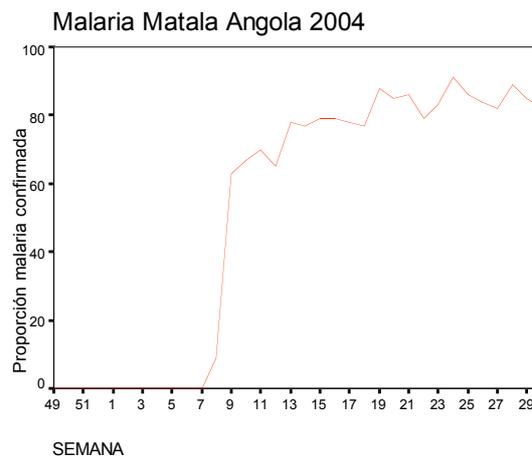
Matala Angola.





La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 79% de los casos desde el momento de su introducción en la semana 9 del 2004. La proporción de casos confirmados se mantuvo en un 80%. La proporción de casos confirmados se mantuvo estable durante toda la epidemia y no descendió a pesar de la reducción en los casos.

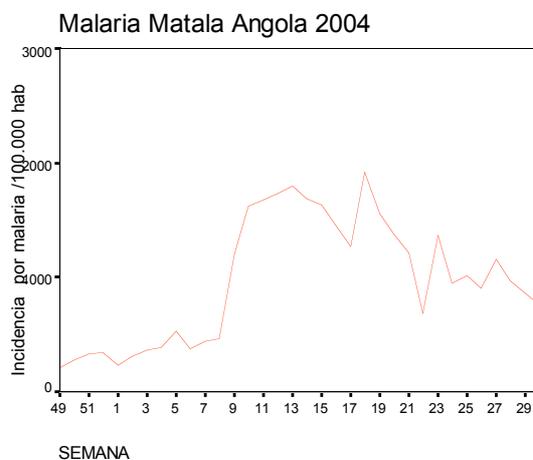
Gráfico # 25. Proporción de malaria confirmada en la consulta externa. Semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.



La incidencia semanal (nuevos casos por 100.000 habitantes), presentó un promedio de 354 antes de la epidemia y aumentó hasta un pico de 1.918 y mantuvo un promedio de 1.400 durante la epidemia. Posterior a la epidemia esta incidencia se redujo de nuevo, aunque manteniendo unos niveles superiores a los del inicio del periodo descrito (600 casos semanales por 100.000 habitantes).



Gráfico # 26. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.



Durante el mismo periodo, se realizaron 1.606 admisiones; de éstas 1.184 fueron por malaria (73%). La mayoría de estas admisiones se presentó en menores de 5 años (74%). La malaria representó más de la mitad de las muertes hospitalarias (66%) y las muertes por malaria con respecto a las admisiones representaron el 12,2%.

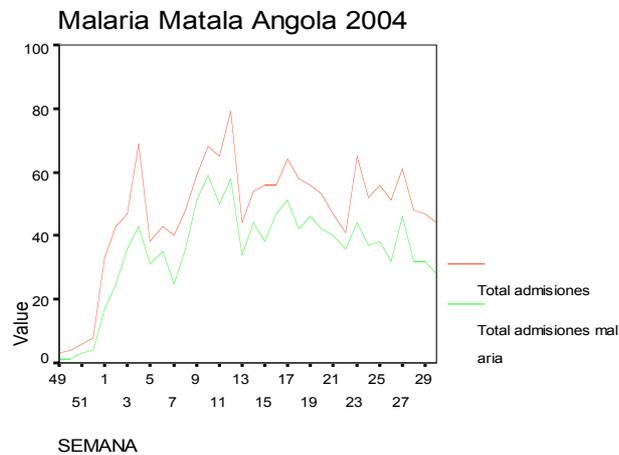
Tabla # 14. Admisiones en Matala Angola semana 49 del 2003 a 30 del 2004.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
ADMISIONES	1092	68%	514	32%	1.606
ADMISIONES POR MALARIA	873	74%	311	26%	1.184
MUERTES	162	75%	55	25%	217
MUERTES POR MALARIA	125	86%	19	14%	144
LETALIDAD POR MALARIA	14,3%		6,1%		12,2%
MORTALIDAD POR MALARIA	77,0%		3,03%		66,0%

Las admisiones por malaria, presentaron un aumento importante previo al incremento en la consulta externa y previo a la declaración de la epidemia. Luego mostró un descenso en las semanas 7 y 8 para volver a aumentar de nuevo en la semana 9 y mantener unos niveles elevados durante toda la epidemia, disminuyendo al final de la misma, aunque no tan rápidamente como la consulta externa.

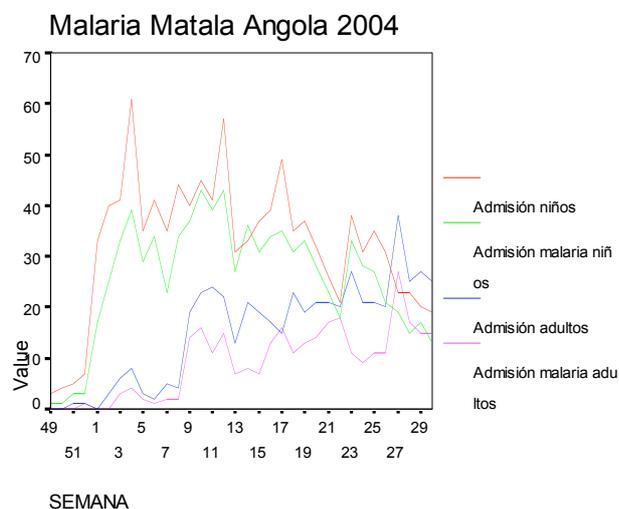


Gráfico # 27. Admisiones totales y por malaria semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.



Con respecto a los grupos de edad, los niños fueron los más hospitalizados debido a la malaria. Durante la evolución de la epidemia se constata una reducción en el número de niños hospitalizados por malaria y un aumento progresivo del número de adultos hospitalizados por la misma causa. Hacia le semana 21 el número de hospitalizados en cada grupo de edad fue similar.

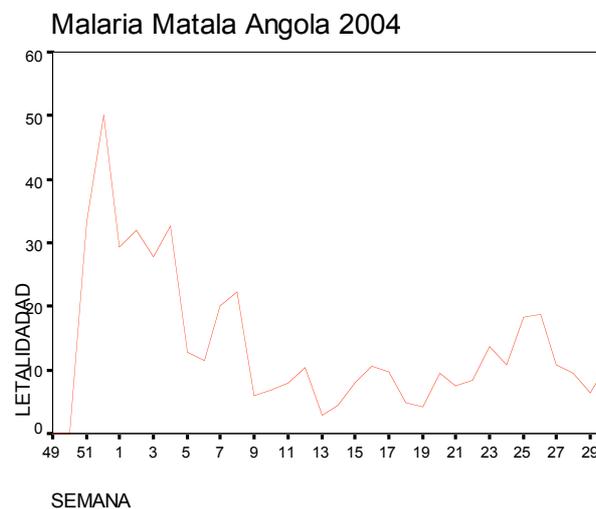
Gráfico # 28. Admisiones por grupo de edad semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala, Angola.





La malaria representó el 66% de todas las muertes y el 12,2% de los pacientes que ingresaron por malaria murieron en el hospital. Los niños fueron los mas afectados con una letalidad del 14,3% comparada con 6,1% de los adultos. La mortalidad por malaria alcanzó sus niveles mas altos antes del aumento de admisiones y consulta externa por malaria, además, mucho antes de la declaración de la epidemia. La disminución de la mortalidad ocurre desde la semana 9, momento del inicio de la intervención de MSF con mas personal y medicamentos adecuados para el tratamiento de la enfermedad.

Gráfico # 29. Letalidad por malaria semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.



Curvas ROC en incidencia de malaria semanal Angola

El umbral mas adecuado es de 650 con una sensibilidad del 100% (79,2-100,0) y una especificidad del 82,4% (65,5- 93,2). Como se ve en la tabla, la sensibilidad se reduce si aumentamos el punto de corte a 1019 por ejemplo, aunque la especificidad se incrementa hasta 94%.

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener valores de incidencia entre 540 y 858 casos de malaria/100.000 habitantes por semana.



La incidencia en la epidemia de Matala, Angola, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.

Tabla # 15. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Matala Angola.

Incidencia	Sensibilidad	95% C.I.	Especificidad	95% C.I.
450	100	79,2-100,0	52,9	35,1- 70,2
456	100	79,2-100,0	58,8	40,7- 75,3
468	100	79,2-100,0	61,8	43,6- 77,8
500	100	79,2-100,0	64,7	46,5- 80,2
529	100	79,2-100,0	67,6	49,5- 82,6
540	100	79,2-100,0	70,6	52,5- 84,9
545	100	79,2-100,0	73,5	55,6- 87,1
546	100	79,2-100,0	76,5	58,8- 89,2
565	100	79,2-100,0	79,4	62,1- 91,3
650 *	100	79,2-100,0	82,4	65,5- 93,2
684	93,7	69,7- 99,0	82,4	65,5- 93,2
763	93,7	69,7- 99,0	85,3	68,9- 95,0
858	93,7	69,7- 99,0	88,2	72,5- 96,6
906	87,5	61,6- 98,1	88,2	72,5- 96,6
950	81,2	54,3- 95,7	88,2	72,5- 96,6
969	81,2	54,3- 95,7	91,2	76,3- 98,0
1019	81,2	54,3- 95,7	94,1	80,3- 99,1
1155	75	47,6- 92,6	94,1	80,3- 99,1
1205	75	47,6- 92,6	97,1	84,6- 99,5

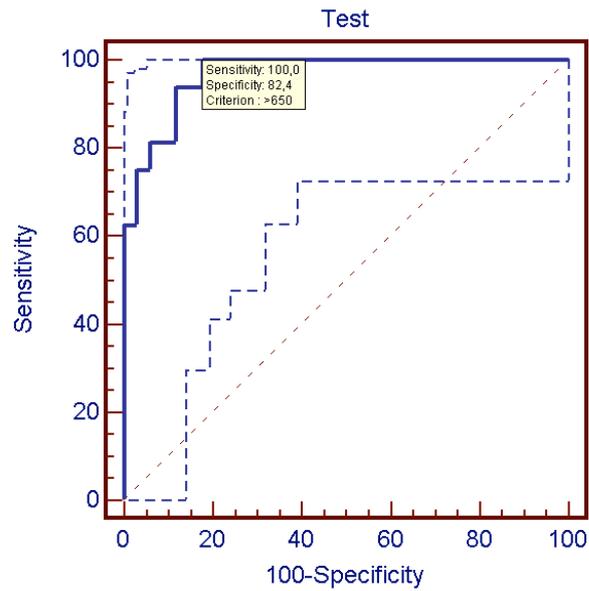
Coeficiente de Skewness = 0,6867 (P=0,0445), Coeficiente de Kurtosis = -0,9267 (P=0,1709).

D'Agostino-Pearson test for Se acepta la hipótesis de distribución normal. (P=0,0520).

Área debajo de la curva de ROC = 0,967. Error estándar = 0,032, 95% Intervalo de confianza = 0,873 a 0,996 P (área =0.5) < 0,0001.



Gráfico # 30. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Matala Angola.



Curvas ROC de la proporción de malaria en la consulta externa en Angola

El umbral mas adecuado es de 41% con una sensibilidad del 100% (76,7-100,0) y una especificidad del 65% (40,8- 84,5).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener el porcentaje de malaria en la consulta externa entre 41% y 44%.

La proporción de casos de malaria en la consulta externa en la epidemia de Matala, Angola, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.



Tabla # 16. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria, Angola.

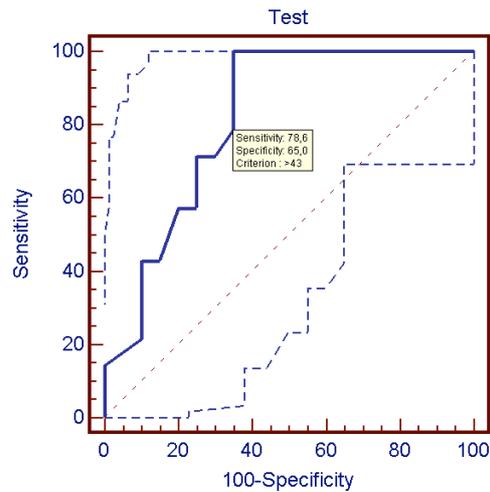
Indice	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
32	100	(76,7-100,0)	0	(0,0- 17,0)
32	100	(76,7-100,0)	15	(3,4- 37,9)
33	100	(76,7-100,0)	20	(5,9- 43,7)
35	100	(76,7-100,0)	40	(19,2- 63,9)
36	100	(76,7-100,0)	50	(27,2- 72,8)
37	100	(76,7-100,0)	55	(31,6- 76,9)
38	100	(76,7-100,0)	60	(36,1- 80,8)
41 *	100	(76,7-100,0)	65	(40,8- 84,5)
42	85,7	(57,2- 97,8)	65	(40,8- 84,5)
43	78,6	(49,2- 95,1)	65	(40,8- 84,5)
44	71,4	(41,9- 91,4)	70	(45,7- 88,0)
46	71,4	(41,9- 91,4)	75	(50,9- 91,2)
47	64,3	(35,2- 87,1)	75	(50,9- 91,2)
48	57,1	(28,9- 82,2)	75	(50,9- 91,2)
49	57,1	(28,9- 82,2)	80	(56,3- 94,1)
51	42,9	(17,8- 71,1)	85	(62,1- 96,6)
52	42,9	(17,8- 71,1)	90	(68,3- 98,5)
53	21,4	(4,9- 50,8)	90	(68,3- 98,5)
54	14,3	(2,2- 42,8)	100	(83,0-100,0)

Coeficiente de Skewness = -0,0321 (P=0,9327), Coeficiente de Kurtosis = -1,4351 (P=0,1050)

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,2678).



Gráfico # 31. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Angola.



Validación de umbrales basados en la incidencia de malaria Angola

En Angola el 86% de las semanas mostraron datos concordantes, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 14% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,68 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 0,45, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000. 8.

Tabla # 17. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la incidencia semanal.

Angola		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	30	2	32
	1	5	13	18
Total		35	15	50

Validación de umbrales basados en la proporción de malaria Angola

En Angola el 87% de las semanas mostraron datos concordantes en la proporción de consultas por malaria, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de



Umbral epidémico en malaria

epidemia y 13% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,76 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 0,62, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.

Tabla # 18. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa

Angola		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	17	1	18
	1	3	13	16
Total		20	14	34



5.4 Estudio de caso epidemia de malaria en Burundi.

Burundi es un pequeño país de África Central, con tres diferentes niveles de transmisión del paludismo, una zona hiper-endémica con altitud menor de 1.400 mts, zona hypo endémica entre 1.400 y 1.750 mts y una zona no endémica a una altitud superior de 1.750 mts. El paludismo viene ganando zonas de mayor altitud en Burundi.

Kayanza es una de las provincias de Burundi situada al norte de Bujumbura, entre 1400 y 1750 metros de altitud. Es una zona de transmisión inestable de malaria con potencial riesgo epidémico. *P. Falciparum* es la especie mas prevalente con un 90% de los casos, *P. Malarie* 8% y *Ovale* 2%.

Kayanza está dividida en 2 sectores, sector sur (Musema) y el norte (Kayanza). La población es de 482.275 habitantes. MSF trabajó en la provincia de Kayanza desde 1993, apoyando un programa quirúrgico y 6 centros de salud. A finales de septiembre del 2000 un aumento de casos de malaria se detectó en el sector de Musema. Cada comuna esta dividida por colinas y atravesadas por una red de ríos. Desde 1985, estos ríos han sido drenados para crear un sistema de riesgo para cultivar arroz.

La intervención se realizó en el sector de Musema, zona sur de la provincia. La población diana fue de 200.427 personas, de ellas 30,064 eran niños menores de 5 años. El sector esta dividido en 4 comunas (Gahombo, Muhanga, Rango y Butaganzwa).

Los centros de salud del sector son 11; de éstos, 5 eran apoyados por MSF, 2 sin hospitalización (Muhanga, Gikoméro) y 2 con hospitalización (Rukago, Rango).

El sistema de vigilancia nacional funciona con la recogida y análisis de datos mensuales en todos los centros de salud de la provincia. 40 enfermedades son seguidas y entre ellas las de riesgo epidémico como la malaria. Desde la semana 40, un aumento del numero de consultas



por fiebre y un aumento del consumo de medicamentos contra la malaria se notó en los centros. Por esta razón se instaló un sistema de registro semanal.

Desde Septiembre del 2000 a Mayo del 2001, 9 de las 16 provincias de Burundi fueron afectadas por una epidemia de Malaria. La intervención de MSF tenía como objetivo tratar adecuadamente a los pacientes con malaria y reducir la mortalidad. Para esto se instalaron clínicas móviles, reforzó las estructuras existentes, se introdujeron pruebas de diagnóstico rápido (Paracheck) y se garantizó tratamiento adecuado.

Durante el periodo comprendido entre la semana 41 del 2000 y la semana 24 del 2001, se realizaron 275.877 consultas externas y se diagnosticaron 220.525 casos de malaria (46,2%). La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 50% de los casos. Los menores de 5 años representaron el 13% de los pacientes. La epidemia se declaró en la semana 41 del 2000.

Tabla # 19. Consulta externa por Malaria semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.,

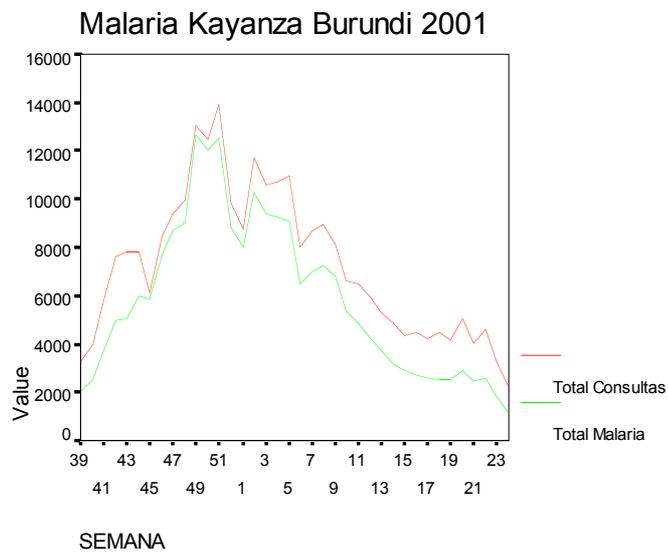
	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
Consultas	44697	16%	231180	84%	275.877
Malaria	28973	13%	191552	87%	220.525
Malaria confirmada	10796	10%	101238	90%	112.034
Proporción de malaria confirmada	37,3		52,9		50,8

La consulta externa aumentó gradualmente desde la semana 40 del 2000, en gran medida debido al aumento de casos de malaria. Entre la semana 48 y la 49, la malaria se incrementó en un 66%.

La evolución de la epidemia está marcada por un gran ascenso desde la semana 47, un aumento hasta un pico epidémico en la semana 49, un descenso entre la semana 50 y 2 del 2001 y un nuevo pico en la semana 3 del 2001.



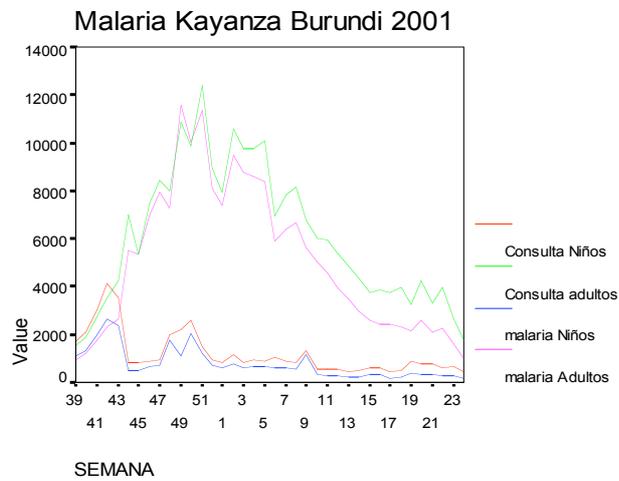
Gráfico # 32. Consulta externa por Malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



Los adultos realizaron más consultas durante todo el periodo y la malaria representó su principal motivo de consulta. 62% de los niños y 82% de los adultos que consultaron fueron diagnosticados con malaria durante este periodo. Durante la evolución de la epidemia, los niños y adultos redujeron los casos y no se presentó un cambio en la proporción por grupos de edad.

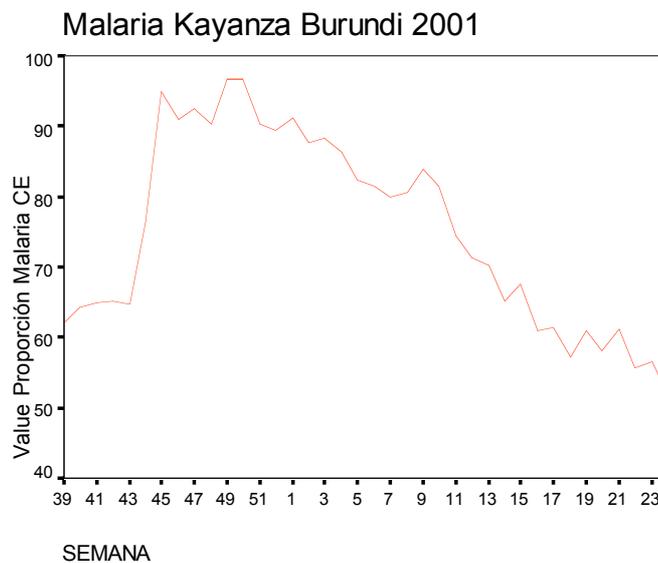


Gráfico # 33. Consulta por malaria en diferentes grupos de edad, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



La malaria representó en promedio el 79% de toda la consulta, llegando a representar el 96% de la misma en el momento pico de la epidemia (semana 50 del 2000). La proporción de casos de malaria sigue un patrón similar al aumento de casos e igualmente se reduce con el paso del pico epidémico.

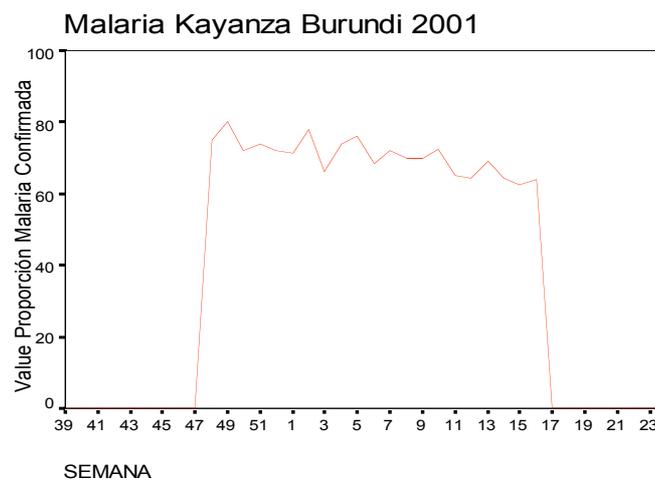
Gráfico # 34. Proporción de malaria en consulta externa, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.





La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 70% de los casos desde el momento de su introducción en la semana 48 del 2000 (antes las estructuras de salud no contaban con pruebas rápidas). La proporción de casos confirmados se mantuvo estable durante toda la epidemia y no descendió a pesar de la reducción en los casos.

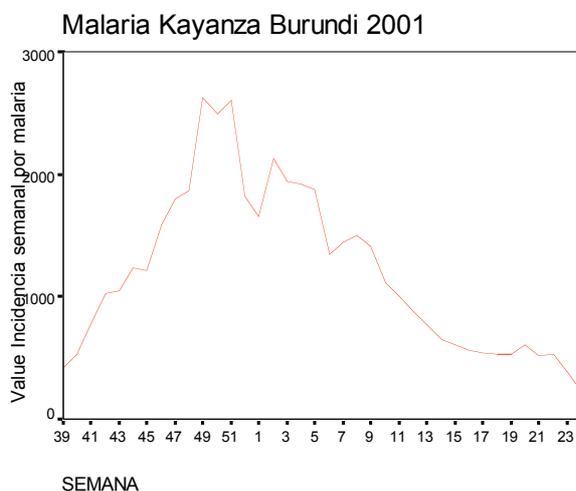
Gráfico # 35. Proporción de malaria confirmada, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



La incidencia semanal presentó un promedio de 1200 casos por 100.000 habitantes durante toda la epidemia, antes de la epidemia tenía unos valores de 420 – 520 y durante la epidemia llegó a tener un pico máximo de 2600 casos de malaria por 100.000 habitantes en la semana 51 del 2000. Posterior a la epidemia esta incidencia se redujo de nuevo, alcanzando un promedio semanal de 560 casos de malaria por 100.000 habitantes.



Gráfico # 36. Incidencia semanal de malaria por 100.000 habitantes, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



Durante el mismo periodo, se realizaron 7.651 admisiones; de éstas 5.910 fueron por malaria (77%). La mayoría de estas admisiones se presentaron en menores de 5 años (74%). La malaria representó mas de la mitad de las muertes hospitalarias (73,8%) y la letalidad fue del 2,1%.

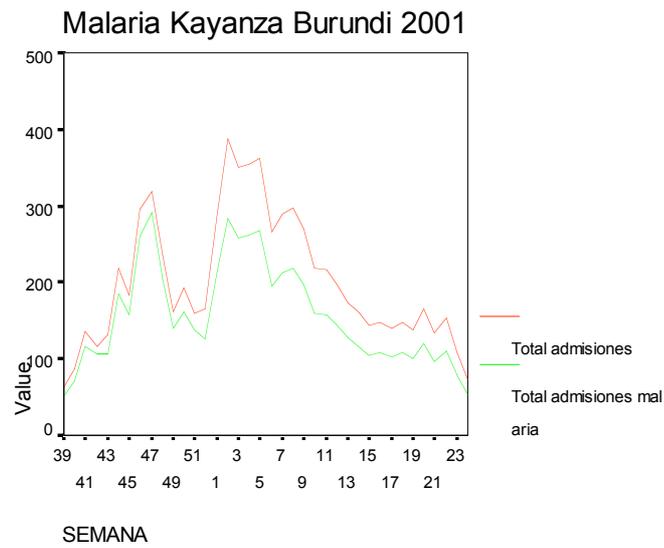
Tabla # 20. Admisiones por Malaria semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
ADMISIONES	1151	15,0	6500	85,0	7.651
ADMISIONES POR MALARIA	901	15,2	5009	84,8	5.910
MUERTES	64	37,2	108	62,8	172
MUERTES POR MALARIA	55	43,3	72	56,7	127
LETALIDAD POR MALARIA	6,10%		1,44%		2,15%
MORTALIDAD POR MALARIA	85,94%		66,67%		73,84%

Las admisiones debido a malaria, presentaron un aumento importante previo al aumento en la consulta externa y presentaron dos picos, uno en la semana 50 del 2000 y otro en la semana 3 del 2001, a la par con el aumento de casos en la consulta externa.



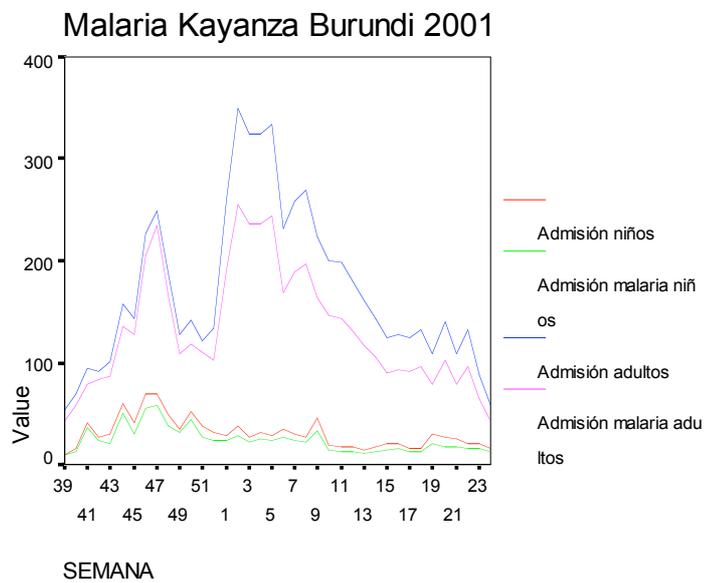
Gráfico # 37. Admisiones por Malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



Con respecto a los grupos de edad, los adultos fueron los más hospitalizados debido a la malaria. Durante la evolución de la epidemia se mantuvo esta tendencia. Hacia le semana 21 el número de hospitalizados en cada grupo de edad fue reduciéndose progresivamente.

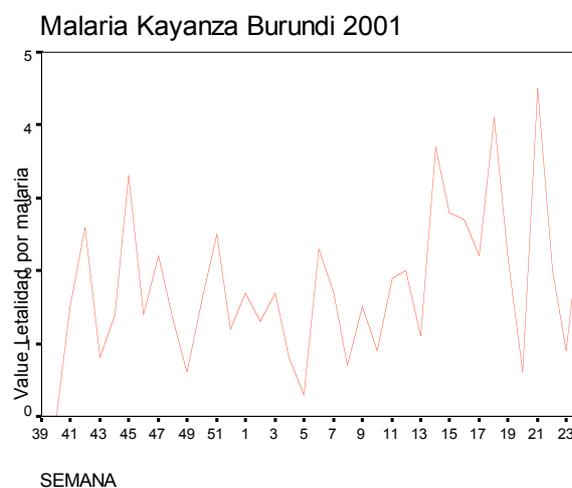


Gráfico # 38. Admisiones por Malaria Musema, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.



La malaria representó el 73% de todas las muertes y el 2,1% de los pacientes que ingresaron por malaria murieron en el hospital. Los niños fueron los mas afectados con una letalidad del 6,1% comparada con 1,4% de los adultos. La mortalidad tuvo niveles inferiores a epidemias como la de Angola y varió de manera importante entre una semana y otra, aunque manteniéndose siempre por debajo del 5%.

Gráfico # 39. Letalidad por malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.





Curvas ROC de incidencia de malaria en Burundi

El umbral mas adecuado es de 704 con una sensibilidad del 94,1% (71,2- 99,0)y una especificidad del 100% (89,3-100,0).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener valores de incidencia entre 497 y 704 casos de malaria/100.000 habitantes por semana.

La incidencia en la epidemia de Burundi, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.



Tabla # 21. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Burundi.

Incidencia	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
497	100	80,3-100,0)	75,8	57,7- 88,9)
506	100	80,3-100,0)	78,8	61,1- 91,0)
563	100	80,3-100,0)	81,8	64,5- 93,0)
602	100	80,3-100,0)	84,8	68,1- 94,8)
608	100	80,3-100,0)	87,9	71,8- 96,5)
627	94,1	71,2- 99,0)	87,9	71,8- 96,5)
646	94,1	71,2- 99,0)	90,9	75,6- 98,0)
658	94,1	71,2- 99,0)	93,9	79,7- 99,1)
669	94,1	71,2- 99,0)	97	84,2- 99,5)
704 *	94,1	71,2- 99,0)	100	89,3-100,0)
774	88,2	63,5- 98,2)	100	89,3-100,0)
865	82,4	56,6- 96,0)	100	89,3-100,0)
904	76,5	50,1- 93,0)	100	89,3-100,0)
926	70,6	44,1- 89,6)	100	89,3-100,0)

Disease prevalence (%) = 79,0, Area under the ROC curve = 0,993, Standard error = 0,015

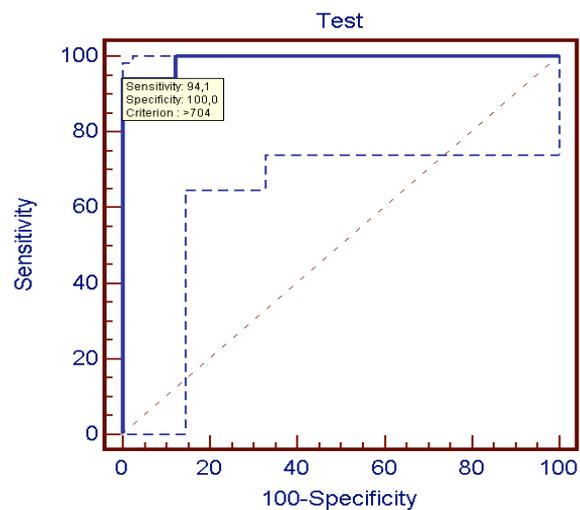
95% Intervalo de confianza = 0,915 to 1,000, P (Area=0.5) < 0,0001

Coeficiente de Skewness=0,7594 (P=0,0282), Coeficiente de Kurtosis= -0,6276 (P=0,2888)

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,0512)



Gráfico # 40. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Burundi.



Curva ROC de proporción de malaria en Burundi

El umbral mas adecuado es de 70% con una sensibilidad del 94,1% (71,2- 99,0) y una especificidad del 77,3% (54,6- 92,1).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener el porcentaje de malaria en la consulta externa entre 67% y 74%.

La proporción de casos de malaria en la consulta externa en la epidemia de Burundi, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.



Tabla # 22. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa, Burundi.

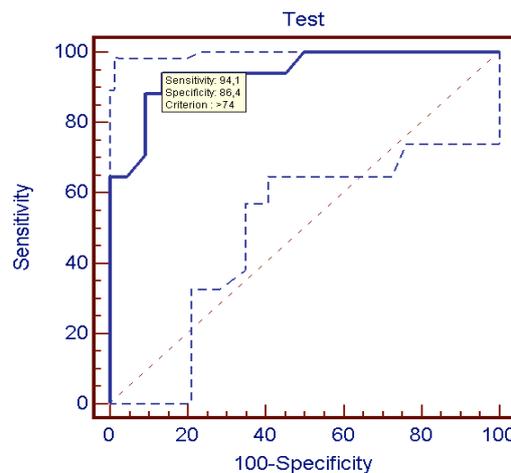
Indice	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
> 58	100	(80,3-100,0)	27,3	(10,8- 50,2)
> 61	100	(80,3-100,0)	40,9	(20,7- 63,6)
> 62	100	(80,3-100,0)	50	(28,2- 71,8)
> 64	94,1	(71,2- 99,0)	54,5	(32,2- 75,6)
> 65	94,1	(71,2- 99,0)	68,2	(45,1- 86,1)
> 67	94,1	(71,2- 99,0)	72,7	(49,8- 89,2)
> *70	94,1	(71,2- 99,0)	77,3	(54,6- 92,1)
> 71	94,1	(71,2- 99,0)	81,8	(59,7- 94,7)
> 74	94,1	(71,2- 99,0)	86,4	(65,1- 96,9)
> 76	88,2	(63,5- 98,2)	86,4	(65,1- 96,9)
> 78	88,2	(63,5- 98,2)	90,9	(70,8- 98,6)
> 80	82,4	(56,6- 96,0)	90,9	(70,8- 98,6)
> 81	70,6	(44,1- 89,6)	90,9	(70,8- 98,6)
> 82	64,7	(38,4- 85,7)	95,5	(77,1- 99,2)

Coefficiente de Skewness = 0,0881 (P=0,8058), Coeficiente de Kurtosis = -1,3978 (P=0,0976).

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,02461)

Área bajo la curva de ROC = 0,944, error estándar= 0,041, 95% Intervalo de confianza = 0,820 a 0,991, P (Área =0.5) < 0,0001.

Gráfico # 41. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Burundi.





Validación del umbral basado en incidencia de malaria en Burundi

En Burundi el 94% de las semanas mostraron datos concordantes, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 6% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,86 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 1,0, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.

Tabla # 23. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la incidencia semanal.

Burundi		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	31	1	32
	1	2	16	18
Total		33	17	50

Validación del umbral basado en proporción de malaria de malaria en Burundi.

En Burundi el 89% de las semanas mostraron datos concordantes en la proporción de consultas por malaria, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 11% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,79 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 0,63, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.



Tabla # 24. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa

Burundi		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	19	1	20
	1	3	16	19
Total		22	17	39



5.5 Estudio de caso epidemia de malaria en Etiopia

La malaria es un problema de salud pública en Etiopia, aproximadamente 48 millones de personas ósea 68% de la población vive en zonas endémicas de malaria. En 2002-2003, malaria representó el 16% de las consultas, 20% de las admisiones y 27% de las muertes hospitalarias.

La malaria es inestable y se caracteriza por frecuentes epidemias. En 2003 se reportaron 565,273 casos confirmados de malaria y 1,500.000 diagnosticados clínicamente, 3000 muertes, en 211 distritos. *P. Falciparum* representa 60% y *Vivax* 40% de los casos de malaria.

El número de casos de malaria está en aumento, en el 2001 fue de 2,6 millones, en el 2002 de 2,5 millones y se dio un incremento alarmante para el año 2003, llegando a una cifra de 6,5 millones.

Las admisiones por malaria también aumentaron, pasando de 14,868 en el 2001 a 22,118 en el 2002 y a 37,913 en el 2003. En Etiopía hay un incremento en los casos de malaria y las razones que lo pueden explicar son los movimientos de población, incremento en las lluvias, resistencia a los anti-maláricos, y las pocas actividades en prevención de malaria. (Kassahun, 2004).

En Octubre del 2003 se realizó un estudio en 11 centros centinelas que demostró una resistencia media del 35,9% al día 14 y de 71,8% al día 28, el gobierno cambió su protocolo a artemether-lumefantrine (Coartem®) como primera línea de tratamiento en malaria no complicada en niños mayores de 5 Kg, con excepción de las mujeres en embarazo. Quinina es el tratamiento de elección en menores de 5 Kg, embarazadas y casos complicados de malaria.

Algunas de las epidemias declaradas de malaria en Etiopía y los distritos afectas se resumen en la siguiente tabla.

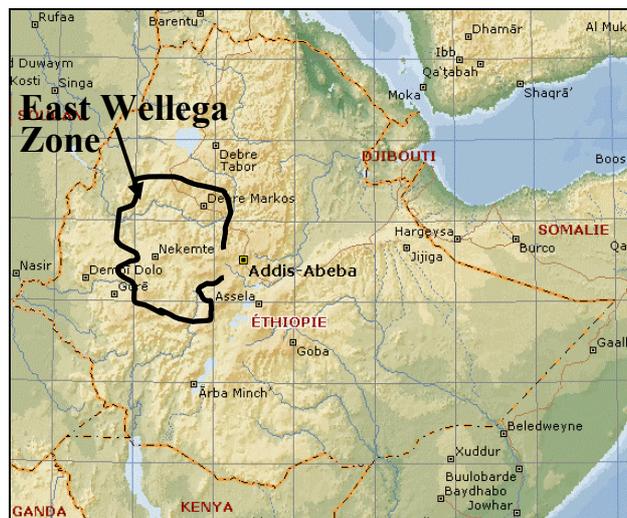


Tabla # 25. Epidemias declaradas entre 2001 y 2003, Etiopía.

Años	Distritos	Localidades	Casos	Muertes
2001	107	367	117997	55
2002	113	769	601687	389
2003	203	2238	1927310	2619

La zona de East Wellega esta localizada en el plató de Etiopía, es parte de la región de Oromya, esta dividida en 21 distritos y 476 veredas con una población total de 1.5 millones de personas. La distribución geográfica incluye 11% de tierras altas y 40% bajas. La altitud esta entre 1200 y 2400 metros. La capital de la zona es Nekemte donde esta localizado el hospital de referencia.

Gráfico # 42. Mapa de Etiopía y localización de la zona East-Wellega.



El trabajo de MSF se realizó en la población de Gutten, con una población de 45,000 habitantes y una altitud de 1700 mts. MSF estableció un centro temporal de tratamiento de malaria en Gutten y amplió su zona de intervención en Andode (10 km North) y Fitebako (18 km oeste) en la semana 47 y mas tarde en Site 10 (18 km Sur) and Site 24 (20 km al este).



Se coordinó el trabajo con las autoridades locales y los líderes comunitarios y los promotores de salud cumplieron un importante papel en la educación y promoción en la población. La epidemia se declaró en la semana 47 del 2003.

Durante el periodo comprendido entre la semana 46 del 2003 y la semana 9 del 2004, se realizaron 44.271 consultas externas y se diagnosticaron 28.938 casos de malaria (65%). La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 64% de los casos. Los menores de 5 años representaron el 20% de los pacientes.

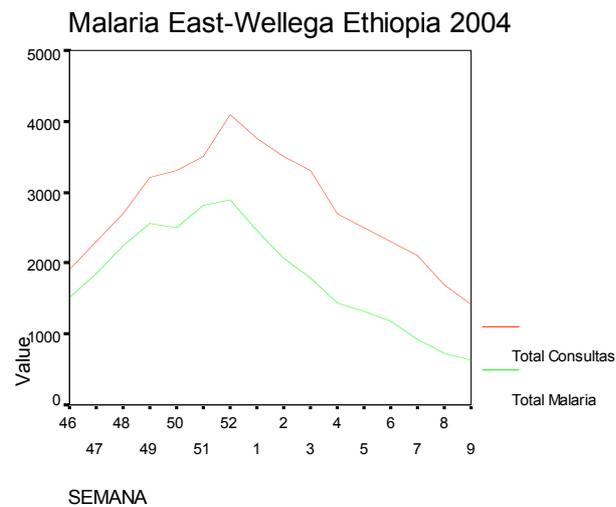
Tabla # 26. Consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
Consultas	8870	20%	35401	80%	44.271
Malaria	5899	20%	23039	80%	28.938
Malaria confirmada	3110	17%	15440	83%	18.550
Proporción de malaria confirmada	52,7		67,0		64,1

La consulta externa aumentó gradualmente desde la semana 46 del 2003, en gran medida debido al aumento de casos de malaria, la epidemia se declaró en la semana 47 y presentó un pico en la semana 52. Entre la semana 47 y 48 se da un aumento del 82%. Luego comenzó a descender hasta encontrarse por debajo de los casos en los que se había declarado la epidemia en la semana 6 del 2004.

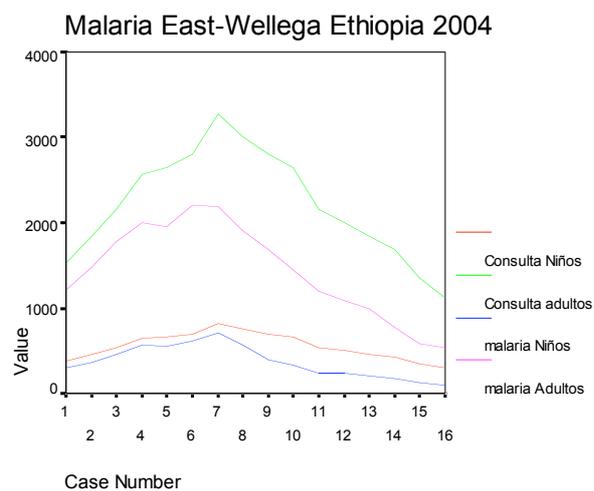


Gráfico # 43. Consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.



Los adultos representaron una proporción mayoritaria de la consulta externa y de los casos de malaria durante toda la epidemia y ambos grupo de edad tuvieron una disminución gradual en el número de consultas y casos de malaria. En ambos grupos de edad, la malaria representó el 65% de todas las consultas.

Gráfico # 44. Consulta externa por grupos de edad, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.



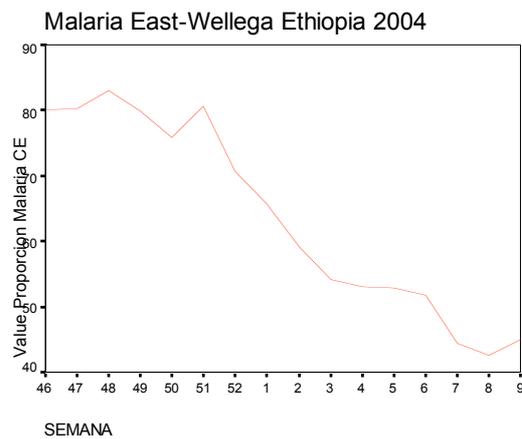
La malaria representó en promedio el 63% de toda la consulta, llegando a representar el 80% de la misma en el momento pico de la epidemia. La proporción de casos de malaria tiene



niveles elevados desde el inicio de la epidemia, descendiendo después de forma gradual con la disminución de los casos de malaria.

Gráfico # 45. Proporción de malaria en consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004

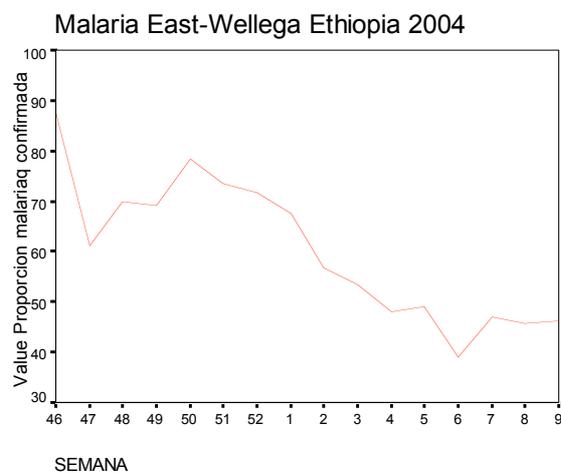
East-Wellega Etiopía.



La malaria confirmada con pruebas rápidas representó el 60% de los casos. La proporción de casos confirmados se mantuvo en un 80%. La proporción de casos confirmados disminuyó durante la epidemia pasando del 70% al 40% en la semana 6 del 2004.

Gráfico # 46. Proporción de malaria confirmada, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-

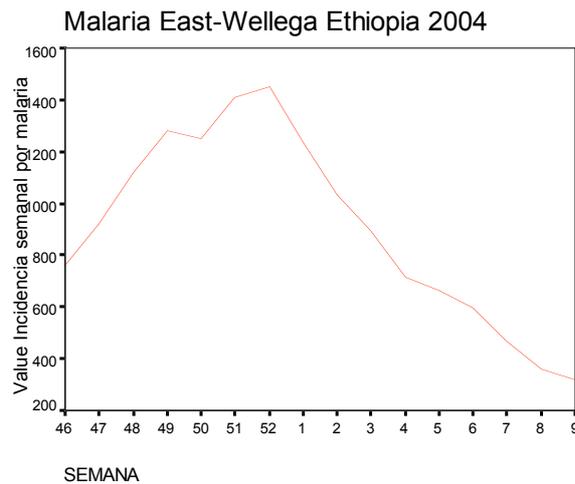
Wellega Etiopía.





La incidencia semanal presentó un promedio de 760 por 100.000 antes de la epidemia y aumentó hasta un pico de 1410, manteniendo un promedio de 1254 durante la epidemia y descendiendo a un promedio de 480 por 100.000 luego de la epidemia.

Gráfico # 47. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.



Durante el mismo periodo, se realizaron 3.574 admisiones, de estas 3.499 fueron por malaria (97%), la mayoría de estas admisiones se presentó en menores de 5 años (74%). La malaria representó casi el total de las muertes hospitalarias (93%) y las muertes por malaria con respecto a las admisiones representó el 1,6%.

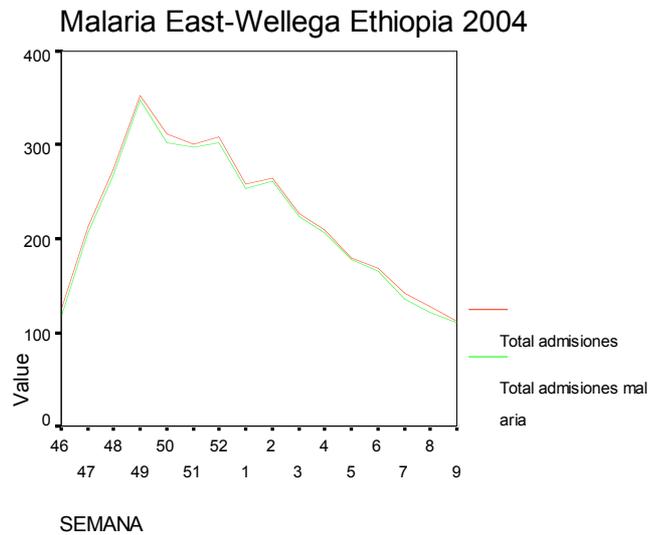
Tabla # 27. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

	Menores de 5 años	%	Mayor o igual a 5	%	Total
ADMISIONES	2899	68%	675	32%	3.574
ADMISIONES POR MALARIA	2869	74%	630	26%	3.499
MUERTES	49	75%	14	25%	63
MUERTES POR MALARIA	45	86%	14	14%	59
LETALIDAD POR MALARIA	1,57%		2,22%		1,69%
MORTALIDAD POR MALARIA	91,84%		100,00%		93,65%



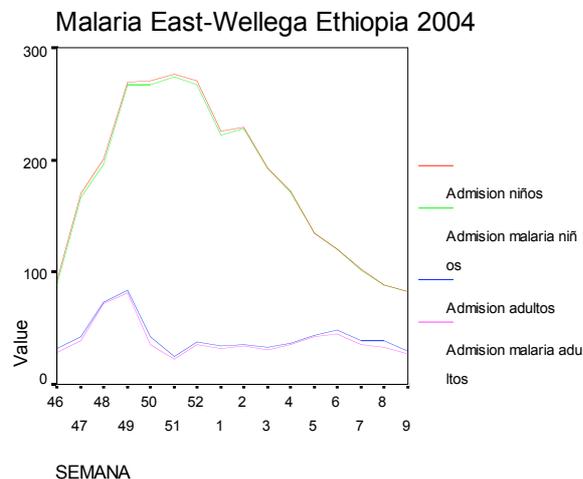
Las admisiones debido a malaria presentaron un aumento importante a la par con el aumento en la consulta externa. Luego se detectó un descenso sostenido desde la semana 2 del 2004 que se mantiene hasta la semana 6 del 2004.

Gráfico # 48. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.



Con respecto a los grupos de edad, los niños fueron los que más fueron hospitalizados debido a la malaria. Durante la evolución de la epidemia la distribución en ambos grupos de edad se mantiene constante y el número de adultos hospitalizados por malaria tiene un pico al principio de la epidemia en la semana 47 y luego se mantiene constante durante le resto de la epidemia.

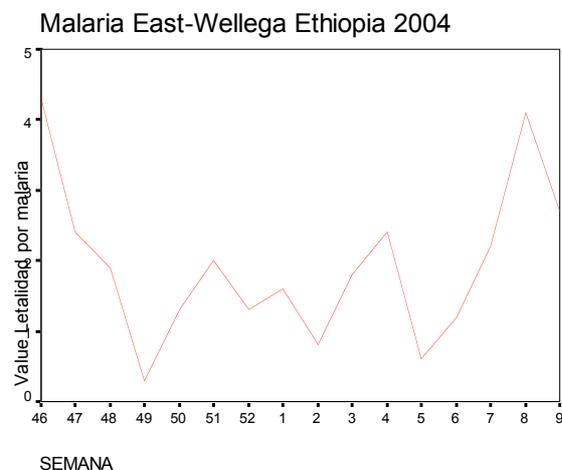
Gráfico # 49. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.





La malaria representó el 97% de todas las muertes y el 1,6% de los pacientes que ingresaron por malaria murieron en el hospital. Los adultos fueron los más afectados, con una letalidad del 2,2% comparada con 1,5% de los niños. La mortalidad por malaria tuvo sus niveles mas altos antes del aumento de admisiones y consulta externa por malaria y antes de la declaración de la epidemia. La letalidad mantiene picos durante toda la epidemia, pero en ningún caso supera el 4%.

Gráfico # 50. Letalidad por malaria, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.



Curva ROC de incidencia de malaria Etiopía

El umbral mas adecuado es de 780 con una sensibilidad del 100% (66,2-100,0) y una especificidad del 85,4% (70,8- 94,4).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, podemos retener valores de incidencia entre 550 y 780 casos de malaria/100.000 habitantes por semana.

La incidencia en la epidemia de Etiopía, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.



Tabla # 28. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Etiopía.

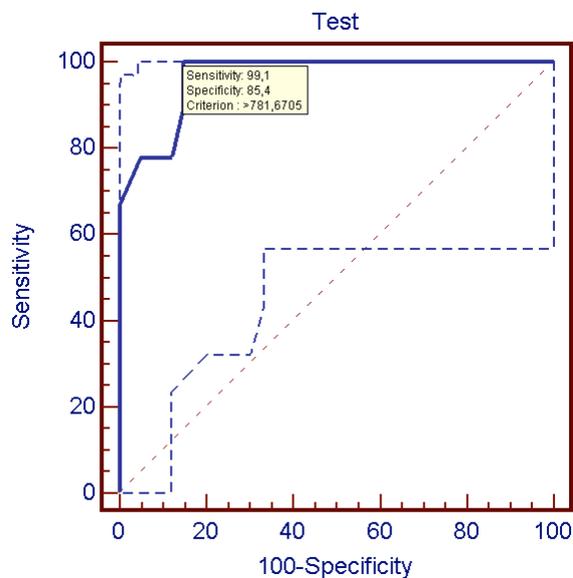
Incidencia	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
> 480	100	(66,2-100,0)	53,7	(37,4- 69,3)
> 500	100	(66,2-100,0)	65,9	(49,4- 79,9)
> 550	100	(66,2-100,0)	70,7	(54,5- 83,9)
> 600	100	(66,2-100,0)	73,2	(57,1- 85,8)
> 650	100	(66,2-100,0)	75,6	(59,7- 87,6)
> 700	100	(66,2-100,0)	80,5	(65,1- 91,2)
> 750	100	(66,2-100,0)	82,9	(67,9- 92,8)
> 780 *	100	(66,2-100,0)	85,4	(70,8- 94,4)
> 800	88,9	(51,7- 98,2)	85,4	(70,8- 94,4)
> 950	77,8	(40,1- 96,5)	87,8	(73,8- 95,9)
> 1010	77,8	(40,1- 96,5)	90,2	(76,9- 97,2)
> 1050	77,8	(40,1- 96,5)	95,1	(83,4- 99,3)
> 1100	66,7	(30,1- 92,1)	100	(91,3-100,0)

Área sobre la curva de ROC = 0,966, error estandard = 0,043, 95% Intervalo de confianza = 0,872 a 0,995, P (Area=0.5) < 0,0001

Coeficiente de Skewness=0,6953 (P=0,0422), Coeficiente de Kurtosis=-0,3922 (P=0,4347)

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,0936).

Gráfico # 51. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.





Curva ROC de proporción de malaria en Etiopía

El umbral mas adecuado es de 52% con una sensibilidad del 90% (55,5- 98,3) y una especificidad del 66,7% (22,7- 94,7).

Buscando una sensibilidad de por lo menos 90% y una especificidad de por lo menos 70% para utilizarlo como método de tamisaje de epidemia, solo podemos retener el porcentaje de malaria en la consulta externa en 52%.

La proporción de casos de malaria en la consulta externa en la epidemia de Etiopía, demostró una distribución normal de acuerdo al test de D'Agostino-Pearson.

Tabla # 29. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa, Etiopía.

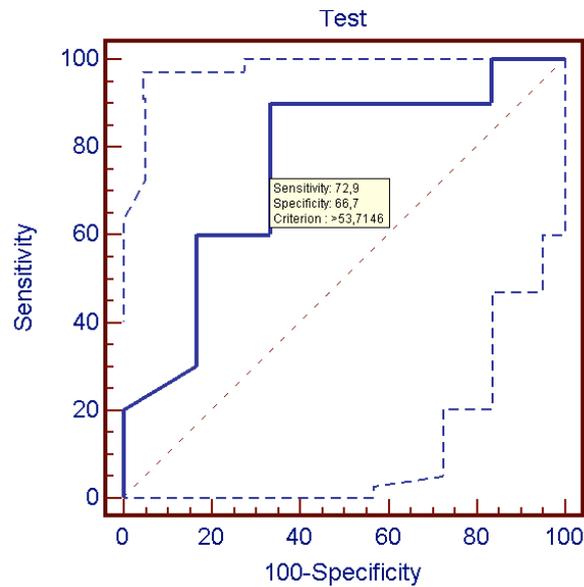
Índice	Sensibilidad	95% C.I.)	Especificidad	95% C.I.)
>=42	100	(69,0-100,0)	0	(0,0- 45,9)
> 42	100	(69,0-100,0)	16,7	(2,8- 63,9)
> 43	90	(55,5- 98,3)	16,7	(2,8- 63,9)
> 44	90	(55,5- 98,3)	33,3	(5,3- 77,3)
> 45	90	(55,5- 98,3)	50	(12,4- 87,6)
> *52	90	(55,5- 98,3)	66,7	(22,7- 94,7)
> 53	80	(44,4- 96,9)	66,7	(22,7- 94,7)
> 54	70	(34,8- 93,0)	66,7	(22,7- 94,7)
> 59	60	(26,4- 87,6)	66,7	(22,7- 94,7)
> 60	60	(26,4- 87,6)	83,3	(36,1- 97,2)
> 66	50	(18,9- 81,1)	83,3	(36,1- 97,2)
> 71	40	(12,4- 73,6)	83,3	(36,1- 97,2)
> 76	30	(7,0- 65,2)	83,3	(36,1- 97,2)

Coefficiente de Skewness = 0,1206 (P=0,8211), Coeficiente de Kurtosis = -1,5769 (P=0,1608)

D'Agostino-Pearson: se acepta la hipótesis de distribución normal (P=0,3646).



Gráfico # 52. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Etiopía.



Validación del umbral basado en incidencia semanal Etiopía

En Etiopía el 86% de las semanas mostraron datos concordantes, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 14% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,62 que lo coloca en un nivel moderado, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 0,45, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.

Tabla # 30. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la incidencia de malaria en la consulta externa.

Etiopía		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	34	2	36
	1	5	9	14
Total		39	11	50



Validación del umbral basado en la proporción de malaria en Etiopía

En Etiopía el 87% de las semanas mostraron datos concordantes en la proporción de consultas por malaria, entre la predicción realizada con base en el dintel epidémico y la declaración de epidemia y 13% mostraron datos discordantes. El valor Kappa de concordancia es 0,73 que lo coloca en un nivel substancialmente bueno, con una significancia de 0,000. La prueba Mc.Nemar de discordancia es de 1,0, lo que hace pensar que la diferencia no es debida al azar, con una significancia a dos colas de 0,000.

Tabla # 31. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa

Etiopia		Declara		Total
		0	1	
Predice	0	5	1	6
	1	1	9	10
Total		6	10	16



5.6 Análisis de resultado por indicador

Morbilidad debido a malaria en la consulta externa

En todas las epidemias, es un buen indicador de su evolución y da una idea del peso que tiene la malaria en la morbilidad. Es el indicador más fácil de conseguir ya que se recoge de manera sistemática en la mayoría de los centros de salud, pero tiene el problema de estar basado en el diagnóstico clínico y no en la confirmación por laboratorio, lo que puede dar un margen de error debido al sobre diagnóstico..

En todas las epidemias se demostró un incremento marcado de los casos, pero no se ha logrado establecer un patrón, en algunos casos aumentó el doble o casi el triple de una semana a otra como en Angola, pero en otros aumento mas lentamente, entre un 60% a 70% entre las semanas de ascenso de la epidemia y por tanto no encontramos un patrón común en el aumento de casos.

El número de casos varió de manera importante con relación a la población cubierta por las estructuras de salud y por tanto no nos sirve para proponer un valor común de referencia. Sin embargo, es la base para el calculo de la incidencia o tasa de ataque semanal que si podría servir como un valor de referencia común.

Morbilidad debido a malaria en la consulta externa en menores y mayores de 5 años

El comportamiento de la malaria en relación con la edad tuvo un comportamiento diferente en las epidemias, mientras que en Angola los niños representaron el 54% de los casos de malaria, en Burundi solo representaron el 14%. En general la distribución por grupos de edad tuvo un comportamiento estable en toda las epidemias, aunque en Angola el número de casos en los mayores de 5 años tendió a aumentar al final de la epidemia y el de menores de 5 años a disminuir.



En estas cuatro epidemias estudiadas, no se ve un patrón de inversión en el grupo de edad más afectado con la malaria.

Proporción de malaria en la consulta externa:

Este indicador en las 4 epidemias estudiadas, mostró un incremento con el ascenso de casos durante la epidemia y disminuyó en periodo de descenso de la misma. Puede ser un buen indicador de la carga que implica la malaria con respecto al conjunto de patologías, al mismo tiempo depende de la calidad de diagnóstico que se haga de malaria y por tanto tiene el mismo riesgo de sobre estimación que otros indicadores antes mencionados.

Casos de malaria confirmados por laboratorio

Los casos confirmados tienen un problema de interpretación, ya que la mayoría de las estructuras de salud intervenidas no contaban con pruebas de laboratorio antes de la intervención. Durante el tiempo en que se contaba con pruebas rápidas para malaria se pudo constatar un alto índice de diagnósticos confirmados, entre el 60% y 70%. Sin embargo, este nivel de casos positivos no disminuyó con la reducción de casos y aunque puede ser un indicador indirecto de alta prevalencia de malaria, no es un buen indicador de la evolución de la epidemia.

Admisiones debido a malaria

Las admisiones por malaria aumentaron en epidemias como la de Angola, antes del aumento de los casos en consulta externa y ello podría ser un buen indicador de alerta temprana. Sin embargo, su comportamiento durante la epidemia no sigue la evolución de la misma y no se da una disminución muy clara en las admisiones en el momento de descenso de la epidemia.



Porcentaje de admisiones por malaria

La malaria representa la mayoría de la hospitalización y esta proporción llega hasta el 90% durante el transcurso de la epidemia en Etiopía, por lo tanto no es un buen indicador de la evolución o para detectar un aumento importante en la enfermedad.

Incidencia (tasa de ataque):

La incidencia semanal detecta el inicio y la evolución de las epidemias y nos permite comparar diferentes poblaciones diana. Se muestra como un buen indicador del peso que implica la malaria en una región. El problema está en la dificultad para tener datos fiables de la población, la llegada de nuevos grupos poblacionales y el acceso de las personas a las estructuras de salud.

Letalidad

La letalidad varía de manera importante de una epidemia a otra y muestra un comportamiento también variable en cada una de las epidemias estudiadas. Este indicador no parece seguir la evolución de la epidemia o estar en proporción con la dimensión de la misma. A modo de ejemplo, Burundi tuvo una incidencia más alta de malaria, pero su letalidad fue mucho menor que la de Matala en Angola. La letalidad describe más la calidad de la atención médica y la adecuación en medicamentos y protocolos de tratamiento, que la evolución de la epidemia.

La incidencia y la proporción de malaria con respecto a la consulta externa son los indicadores retenidos para realizar los cálculos de normalidad y curva de ROC ya que cumplen con los requisitos de fácil consecución, detectan el incremento y el descenso de la epidemia y nos pueden servir para establecer dinteles de referencia en epidemia de malaria.

Los indicadores más fáciles de registrar y que describieron de mejor manera la evolución de la epidemia de malaria han sido el número de casos de malaria, la incidencia semanal de malaria y la proporción de consultas debido a malaria. Las admisiones por malaria fue un indicador



temprano del inicio de las epidemias, pero no nos permitió describir su evolución, especialmente en el momento de la reducción de casos.

La distribución por edad no mostró un patrón común en estas 4 epidemias y no se observó un cambio en la proporción de adultos que consultaron por malaria durante estas epidemias. La confirmación por laboratorio no se realizó durante toda la epidemia y de manera sistemática, por lo tanto no puede establecerse conclusiones en este estudio.

El porcentaje de admisiones debido a malaria fue muy alto antes y durante la epidemia y por tanto no es un buen indicador de alerta temprana. La letalidad por malaria varía mucho entre cada contexto y entre las semanas sin mostrar patrones claros en estos 4 casos estudiados.

El umbral mas adecuado para la incidencia en Tanzania fue de 736 casos de malaria/100.000 con un Kappa de concordancia es 0,7 y Mc.Nemar de 1,0. En Angola fue de 650 con un Kappa de concordancia es 0,68 y Mc.Nemar de 0,45. En Burundi fue de 704 con un Kappa de concordancia es 0,86 y Mc.Nemar de 1,0. En Etiopía fue de 780 casos de malaria/100.000 en Burundi con un Kappa de concordancia es 0,62 y Mc.Nemar de 0,45.

El umbral mas adecuado para la proporción de malaria en Tanzania fue de 60% con un Kappa de concordancia es 0,78 y Mc.Nemar de 1,0. En Angola fue de 41% con un Kappa de 0,76 y Mc.Nemar de 0,62. En Burundi fue de 70% con un Kappa de 0,79 y Mc.Nemar de 0,63. En Etiopía fue de 52% con un Kappa de 0,73 y Mc.Nemar de 1,0

Como se puede ver, los umbrales varían de un país a otro, pero podemos proponer unos umbrales con una sensibilidad superior al 90% y una especificidad no menor del 70% sobre la base de estas 4 experiencias. Para la incidencia de malaria el umbral sería 600 casos por 100.000 habitantes por semana y para la proporción de malaria sería de 50% del total de las consultas en una semana son debidas a malaria.



6. Discusión

Este estudio se basa en datos retrospectivos de morbilidad y no cuenta con otra información sobre condiciones climáticas, entomológicas, cambios en contexto, que permitan un análisis más integral de estas epidemias. (Checchi F, 2006)

El porcentaje de pruebas rápidas positivas se ha propuesto en otros estudios (Warsame, 1990) como un buen indicador de epidemias, pero en este estudio no se contó con suficiente información de las pruebas rápidas y el laboratorio para evaluar este indicador.

El umbral de incidencia propuesto en este estudio de 600 casos por semana por 100.000 habitantes es inferior al del Ministerio de Salud de Bostwana que establece 800 casos por semana en distritos de aproximadamente 100.000 habitantes como alerta y 1.200 casos por semana como epidemia de malaria (Roll Back Malaria, 2001).

En otras patologías como la meningitis, un comité de expertos ha recomendado establecer umbrales en cada región ya que los niveles de endemidad y factores de riesgo varían (Chippaux, 1988). Por lo tanto estos umbrales solo pueden considerarse como una referencia.

Un limitante de estos indicadores es la poca confiabilidad en los datos, ya que el diagnóstico clínico de malaria no tiene una definición única y cambia de manera importante dependiendo de la persona que realice la consulta. Esta falta de confiabilidad se debe a un sobre diagnóstico de malaria como se ha demostrado en Tanzania donde se ha calculado un sobre diagnóstico del 54% de los casos (Kitua, 2004).

Igualmente, los datos de población diana son difíciles de conseguir en zonas rurales de África y pueden variar debido a desplazamiento de poblaciones, retorno de refugiados, movimientos por



sequías, etc. Esto hace que el indicador de incidencia semanal deba analizarse con cuidado, ya que se basa en la población diana.

Al mismo tiempo, una buena parte de la población no consulta en los centros de salud o no son registrados. Esto se ha demostrado en el sistema de registro en Mozambique con bases de datos de baja calidad y donde el sistema de salud recibe la notificación de solo una fracción de los casos que en realidad ocurren en la comunidad (Jani, 2006).

Una solución al sub-registro es la realización de estudios rápidos de prevalencia de malaria que pueden representar de mejor manera la situación en la comunidad. (Checchi F, 2003).

Hay regiones de diferente endemicidad para malaria que deben analizarse separadamente (Bruce-Chwatt, 1993), por lo tanto los umbrales propuestos en este estudio pueden ser un valor de referencia en zonas de alta endemicidad. Lo ideal, es establecer umbrales para cada zona, para lo cual se puede utilizar los indicadores analizados y la metodología utilizada en este estudio. Esta recomendación de establecer umbrales en cada región ha sido aprobada para otras patologías como la meningitis (Chippaux, 1988).

Los datos retrospectivos con los que se ha realizado este estudio, dificulta su confiabilidad, pero al mismo tiempo es el tipo de información que sistemáticamente se recolecta y por tanto esta disponible en la mayoría de las zonas endémicas de malaria. Es recomendable realizar un estudio prospectivo que valide estos umbrales.

Lo ideal es contar con un análisis histórico de la enfermedad con datos mensuales de por lo menos 5 años (Nájera, 1999). Estos indicadores y umbrales de epidemia en malaria son solo una herramienta de referencia y deben analizarse dentro de cada contexto, teniendo en cuenta factores de riesgo, gravedad del problema y capacidad de respuesta. (WHO 2001).



Bibliografía

1. Azzimonti, J C. La concordancia entre dos tests clínicos para casos binarios: problemas y solución. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* [online]. sept./dic. 2005, vol.39, no.4 [citado 04 Septiembre 2006], p.435-444. Disponible en la World Wide Web: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572005000400004&lng=es&nrm=iso. ISSN 0325-2957.
2. Bacallao J, Aneiros R, Rodríguez E, Romillo MD. Pronóstico y evolución del rendimiento académico en un ensayo pedagógico controlado. *Educ Med Sup* 1992;2:91-9.
3. Bagayoko, Connor, S. J., Flasse, S. J., Toure, Y. T. and Thomson, M. C. Forecasting and real-time management of malaria epidemic in the sahelian band of Africa using satellite data. Liverpool School of Tropical Medicine: Liverpool. (1999) *Medical & Veterinary Entomology* Volume 14 Page 227 - September 2000
4. Berry CC. A tutorial on confidence intervals for proportions in diagnostic radiology. *AJR* 1990; 154:477-480.
5. Black WC, Ling A. Is earlier diagnosis really better? The misleading effects of lead time and length biases. *AJR* 1990; 155:625-630.
6. Bouma MJ et al. (1996). Malaria control using permethrin applied to tents of nomadic Afghan refugees in northern Pakistan. *Bulletin of the World Health Organization*, 74:413-421.
7. Bruce-Chwatt's Essential Malariology. A Hodder Arnold Publication. ISBN: 0340677139.
8. Chabalier, F. d., Hassane, A. and Chippaux, J. P. (2000) Evaluation of surveillance thresholds for prediction of meningitis epidemics using ongoing surveillance data at the district level, in Niger. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 94, 233-352.
9. Checchi F, Cox J, Balkan S, Tamrat A, Priotto G, Alberti K, Zurovac, Guthmann JP. Malaria Epidemics and Interventions, Kenya, Burundi, Southern Sudan, and Ethiopia, 1999-2004. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 12, No. 10, October 2006 1477.
10. Connor S. Map of epidemic risk areas in Africa. New York, International Research Institute for Climate Prediction, The Earth Institute at Columbia University, 2003 . [online]. [citado 04 Enero 2006], p.435-444. Disponible en la World Wide Web: <http://edcsnw4.cr.usgs.gov/adds/>.
11. Connor SJ, Thomson MC, Flasse SP, Perryman AH. Environmental information systems in malaria risk mapping and epidemic forecasting. *Disasters*. 1998;22:39-56.
12. Connor, S., Thomson, M. and Molyneux, D. (1999) Forecasting and prevention of epidemic malaria: new
13. Cox et al. Mapping malaria risk in the highlands of Africa. London, MARA/London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1999.
14. Cox J, Craig M, Le Sueur D, Sharp B. Mapping malaria risk in the highlands of Africa. Technical report. Durban: Mapping Malaria Risk in Africa (MARA)/Highlands Malaria (HIMAL) Project; 1999.
15. Cullen JR, Chitprarop U, Doberstyn EB, Sombatwattanangkul K. An epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand. *Bull World Health Organ*. 1984;62:107-14.
16. D'Agostino R. B. and Stephens M. A., editors. Goodness-of-Fit Techniques. Marcel Dekker, Inc., 1986.
17. Daly LE, Bourke GJ, McGilvray J. Interpretation and uses of Medical Statistics. 4ed. Blackwell Scientific Publ., Boston 1991.
18. Erdreich LS, Lee ET. Use of relative operating characteristic analysis in Epidemiology. *Am J Epidemiol* 1981;114:649-62.
19. Gallestey J. Las curvas ROC y las medidas de detectabilidad para la validación de predictores del rendimiento docente *Rev Cubana Educ Med Sup* 1997;10(1)
20. Gillies, H. M. (1993) Epidemiology of malaria. In: Bruce-Chwatt's Essential Malariology, pp. 124-163. Ed. H. M. G. D. A. Warrell. Arnold: London.



21. Goldstein B.J., Mushlin A.I.. (1987) Use of single thyroxine test to evaluate ambulatory medical patients for suspected hypothyroidism. *Journal of General Internal Medicine*, 2: 20-24.)
22. Goddard L, Mason S, Zebiak S, Ropelewski R, Basher R, Cane M: Current approaches to seasonal to interannual climate predictions. [online]. [citado 04 Marzo 2005], Disponible en la World Wide Web: iri.columbia.edu/outreach/publication/report/00-01/index.html
23. Hammerich A, Campbell OMR, Chandramohan D, 2002. Unstable malaria transmission and maternal mortality-experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 7: 573–576.
24. Hay SI, Simba M, Busolo M, Noor AM, Guyatt HL, Ochola SA, et al. Defining and detecting malaria epidemics in the highlands of western Kenya. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:555–62.
25. Hay SI, Were EC, Renshaw M, Noor AM, Ochola SA, Olusanmi I, et al. Forecasting, warning, and detection of malaria epidemics: a case study. *Lancet*. 2003;361:1705–6.
26. Hay Simon, Simba Milka, Busolo Millie, Noor Abdisalan M, Guyatt Helen, Ochola Sam , Snow Robert . Defining and Detecting Malaria Epidemics in the Highlands of Western Kenya. *Emerging Infectious Diseases Journal*. Vol. 8, No. 6 June 2002.
27. Jani Jagrati , Jani Ilesh, Araújo Carolina, Sahay Sundeep, Barreto Jorge, Bjune Gunnar Assessment of routine surveillance data as a tool to investigate measles outbreaks in Mozambique. *BMC Infectious Diseases* 2006, [online]. Dic. 2005, [citado 04 Julio 2006], Disponible en la World Wide Web: 6:29 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/29>
28. Kitua, Raimos Olomi, Brian M Greenwo, Christopher J M Whitty Mwakasungula et al. Study prospective severe febrile illness in Tanzania: a Overdiagnosis of malaria. *BMJ* 2004;329;1212
29. Lindblade KA, Walker ED, Wilson ML. Early warning of malaria epidemics in African highlands using *Anopheles* (Diptera: Culicidae) indoor resting density. *Journal of Medical Entomology* 37, 664-667.
30. Lindblade, K. A., Walker, E. D., Onapa, A. W., Katungu, J. and Wilson, M. L. (1999) Highland malaria in Uganda: prospective analysis of an epidemic associated with El Niño. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 93, 480-4
31. Loevinsohn, M. E. (1994) Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda. *Lancet* 343, 714-8.
32. Marimbu, J., Dnayiragije, A., Lebras, M. and Chaperon, J. (1993) Environment and malaria in Burundi. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 86, 399-401.
33. Mathers CD (2005). Uncertainty and data availability for the global burden of disease estimates 2000-2002. Evidence and Information for Policy Working Paper. Geneva, World Health Organization. [online]. 2006, [citado 12 Enero 2006], Disponible en la World Wide Web <http://www.who.int/evidence/bod>
34. McNeil BJ, Adelstein SJ. Determining the value of diagnostic and screening tests. *J Nucl Med* 1976;17:439-48.
35. Metz C.E. (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 8: 283-298.
36. Metz CE, Herman BA, Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of ROC curves from continuously-distributed data. *Stat Med* 1998; 17: 1033.
37. Ministry of Health Colombia. Boletín epidemiológico semanal Número 10. Marzo 3 a 9 de 2002. [online]. [citado 04 Enero 2006], Disponible en la World Wide Web: www.paho.org/spanish/dd/ais/EB_v24n2.pdf
38. Moore PS, Plikaytis BD, Bolan GA, et al. Detection of meningitis epidemics in Africa: a population-based analysis. *Int J Epidemiol*. 1992; 21: 155–62
39. Mouchet, J., Mangiun, S., Sircoulon, J., Laventure, et al. Evolution of malaria in Africa for the past 40 years: impact of climatic and human factors. *Journal of the American Mosquito Control Association* 14, 121-130. 1998.
40. Musawenkosi L, Mabaso H, Sharp B, Lengeler C: Historical review of malarial control in southern Africa with emphasis on the use of indoor residual house-spraying. *Trop Med Int Health* 2004, 9:846-856.
41. Mwita, A Mandike R, Simba A, Molteni F, et al. Tanzania roll back malaria consultative mission (reaping): essential actions to support the attainment of the abuja targets 12. 2004. [online]. [citado 04 Enero 2006], Disponible en la World Wide Web: www.rbm.who.int/partnership/country/docs/EAfrica/reaping_tanzania.pdf
42. Najera J, Kouznetzov R, Delacollette C. Malaria epidemics. Detection and control. Forecasting and prevention. Geneva: World Health Organization; 1998.



43. Najera JA. Malaria epidemics: detection and control, forecasting and prevention. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/MAL/98.1084) [online]. [citado 12 Septiembre 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.who.int/malaria/docs/Leysinreport.pdf>.
44. Najera, J. A. (1999) Report of a mission to Uganda. WHO. [online]. [citado 12 Mayo 2006], . Disponible en la World Wide Web: http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/014/807/mews2.pdf.
45. Nájera, J.A. (1999) Prevention and control of malaria epidemics. *Parasitologia* 41:339-47.
46. Negash K; Jima Di, Nafo-Traore F; Mukelabai K et al. Ethiopia roll back malaria consultative mission: Essential actions to support the attainment of the Abuja targets 16th to 20th February 2004.) [online]. [citado 12 Junio 2006], . Disponible en la World Wide Web: http://www.rbm.who.int/partnership/country/docs/EAfrica/reaping_ethiopia.pdf.
47. Norman GR, Streiner DL. Biostatistics. The Bare Essentials. Mosby, St. Louis 1994
48. Nzioka M S. Health information generation and utilization for informed decision-making in equitable health service management: The case of Kenya Partnership for Health program. *International Journal for Equity in Health* 2005, 4:8
49. Paho. Normas y Estándares en Epidemiología: Lineamientos para la vigilancia epidemiológica tomado del Boletín Epidemiológico, Vol. 20 No. 2, Junio 1999.
50. Proctor, M. Blair A, et al. (1998). Surveillance data for waterborne illness detection: an assessment following a massive waterborne outbreak of *Cryptosporidium* infection. *Epidemiol Infect* 120(1):43–54.
51. Roll Back Malaria. Epidemic prediction and response, 2005. www.rbm.who.int Infosheet 8 of 11 March 2002.
52. Roll Back Malaria , Malaria Early Warning Systems—A Framework for Field Research in Africa. HO/CDS/RBM/2001.32 [online]. [citado 10 Febrero 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.eldis.org/static/DOC11562.htm>
53. Rolland E, Checchi F, Pinoges , Balkan S, Guthmann J-P, Guerin P. Operational response to malaria epidemics: are rapid diagnostic tests cost-effective?. *Tropical Medicine & International Health*. Volume 11 Page 398 - April 2006.
54. Rosamund Ls, Nicolas N, Lamine D, François B, Christophe P, Timely detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa *Lancet* 2001; 358: 287–93
55. Rowland M, Nosten F (2001). Malaria epidemiology and control in refugee camps and complex emergencies. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 95:741–754.
56. Sahondra H, Pietra V, Tombo M, Albonico M, et al. Système de surveillance épidémiologique et d'alerte du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar : résultats 1999 – 2000 *Arch Inst Pasteur Madagascar* 2001; 67 (1&2) : 21-26
57. SAMC. A baseline for RBM in Southern Africa - WHO Southern Africa Malaria Control Programme. Harare, Southern Africa Malaria Control Programme, 2002. [online]. [citado 8 Mayo 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.rbm.who.int/amd2003/amr2003/ch5.htm>
58. SAMC. Malaria epidemics and their control in Southern Africa. Epidemic post-mortem for the 2000/2001 malaria season. Harare, Southern African Malaria Control [online]. [citado 8 Mayo 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.rbm.who.int/amd2003/amr2003/ch5.htm>
59. Checchi F . Responding to a seasonal malaria emergency: experience from Bahr el Ghazal, southern Sudan. June - December 2003. Reporte interno Epicenter 2003.
60. Chippaux, J. P., Soula, G., Campagne, G. and Rey, M. (1998) Optimizing the response to epidemics of meningococcal meningitis: report of a workshop of experts at CERMES (Niamey, Niger, 12th to 14th January 1998). *Sante* 8, 245-8.
61. Snow R, Gouws J, Omumbo A, Rapuoda B, Mcraig H. Tanser, C. Sueur D., and Ouma J.. 1998. Models to predict the intensity of *Plasmodium Falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 92: 601-606.
62. Snow R. W., M. H. Craig, U. Deichmann, and D. le Sueur. 1999. A continental risk map for malaria mortality among African children. *Parasitology Today* 15: 99-104.



63. Schoonjans F. statistics for biomedical research software manual version 8.2. [online]. [citado 04 Enero 2006], Disponible en la World Wide Web: <http://www.medcalc.com>.
64. Teklehaimanot HD, Schwartz J, Teklehaimanot A, Lipsitch M. Alert threshold algorithms and malaria epidemic detection. *Emerg Infect* [online]. [citado 8 Mayo 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/03-0722.htm>
65. Thomson MC, Connor SJ. The development of malaria early warning systems for Africa. *Trends Parasitol*. 2001;17:438–45.
66. Tillett HE, Spencer IL. Influenza surveillance in England and Wales using routine statistics. Development of "cusum" graphs to compare 12 previous winters and to monitor the 1980/81 winter. *J Hyg (Lond)*. 1982;88:83–94.
67. United Nations Population Division. *World Population Prospects - the 2002 revision*. New York: United Nations, 2003. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.un.org/esa/population/publications/publications.htm>
68. Warsame M, Wernsdorfer WH, Ericsson O, Bjorkman A. Isolated malaria outbreak in Somalia: role of chloroquine-resistant Plasmodium Falciparum demonstrated in Balcad epidemic. *J Trop Med Hyg*. 1990;93:284–9.
69. White NJ (1999). Antimalarial drug resistance and combination therapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 354:739–749.
70. WHO (1994). Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and management of malaria in pregnancy. Report of an informal consultation, Geneva, 14–18 March 1994. Geneva, World Health Organization (WHO/MAL/94.1070). [online]. [citado 9 Mayo 2005], . Disponible en la World Wide Web: http://www.who.int/malaria/docs/ecr20_ref.htm
71. WHO (1998). Final report of meeting on Prevention and Control of malaria Epidemics, 22–25 November 1998, RBM Project, Technical Support Network for prevention and control of malaria epidemics. Geneva, [online]. [citado 8 Septiembre 2006], . Disponible en la World Wide Web: http://www.sahims.net/batchfiles_web/2004/04_April/28/Abstract/Documents/Malaria%20epidemics%20forecasting,%20prevention,.pdf.
72. WHO. Malaria early warning systems: concepts, indicators and partners. A framework for field research in Africa. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/RBM/2001.32). [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.who.int/globalchange/publications/oe0401/en/index8.html>
73. WHO. The use of antimalarial drugs. Report of a WHO Informal Consultation, 13–17 November 2000. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/RBM/2001.33). [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.who.int/malaria/treatmenttechnicalreports.html>
74. WHO. Prevention and control of malaria epidemics. 3rd Meeting of the Technical Support Network. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/RBM/2002.40). [online]. [citado 8 Enero 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.rbm.who.int/amd2003/amr2003/ch5.htm>
75. WHO (2004a). Field guide for malaria epidemic assessment and reporting. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/MAL/2004.1097). [online]. [citado 8 Junio 2006], . Disponible en la World Wide Web: http://www.who.int/malaria/cmc_upload/0/000/016/569/FTTest.pdf.
76. WHO. Expert Committee on malaria. Twentieth Report Geneva 2000 [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: http://www.who.int/malaria/docs/who_recommended.htm
77. WHO. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. Lyon, France: Fondation Marcel Mérieux; 1995. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/content/full/30/6/1447>
78. WHO. Field guide for malaria epidemic assessment and reporting. Geneva, May 2003. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.odihpn.org/report.asp?ID=2522>
79. WHO. Guidelines for Measles Surveillance Revised December 2004. [online]. [citado 8 Enero 2005], . Disponible en la World Wide Web: http://www.afro.who.int/measles/guidelines/measles_surveillance_guideline_jan2006.pdf



80. WHO. Protocolos de Evaluación Sanitaria Rápida en Situaciones de Emergencia 1999, 116 p. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: http://publications.paho.org/spanish/moreinfo.cfm?Product_ID=343
81. WHO. Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. www.who.int/vaccines-documents/ 2003. [online]. [citado 8 Mayo 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf
82. WHO. Regular seasonal updates for malaria Regular seasonal updates for malaria managers in Southern Africa managers in Southern Africa 2002. [online]. [citado 18 Febrero 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.malaria.org.zw/status.html - 27k
83. WHO. Using Climate to Predict Infectious Disease Outbreaks: A Review, Geneva 2004 [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.who.int/globalchange/publications/en/oeh0401.pdf
84. WHO. Weekly epidemiological record 22 SEPTEMBER 2000. No. 38, 2000, 75, 305–312. [online]. [citado 8 Junio 2006], . Disponible en la World Wide Web: www.who.int/wer/pdf/2000/wer7540.pdf
85. WHO: Malaria Early Warning Systems: concepts, indicators and partners: A framework for field research in Africa. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.eldis.org/static/DOC11562.htm - 28k
86. WHO: Malaria epidemics: forecasting, prevention, early warning and control – From policy to practice. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.paho.org/English/AD/DPC/CD/mal-who-leysin.htm
87. WHO. World malaria Report 2005. [online]. [citado 8 Enero 2005], . Disponible en la World Wide Web: <http://rbm.who.int/wmr2005/>
88. WHO. Working Group for Scaling-up Insecticide-treated Netting. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: http://www.rollbackmalaria.org/partnership/wg/wg_itn/docs/WINITN_StrategicFramework.pdf
89. WHO. Guideline for treatment of malaria 2006. [online]. [citado 10 Marzo 2006], . Disponible en la World Wide Web: <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf#search=%22Guidelines%20for%20the%20treatment%20of%20malaria%20WHO%22>
90. Wickramasuriya, 1937. Malaria and Ankylostomiasis in the Pregnant Woman. Oxford, United Kingdom: Oxford University [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-3156.2002.00898.x
91. World Health Organization, 2002. Report of the Third Meeting of the Technical Support Network for Prevention and Control of Malaria Epidemics. Geneva: World Health Organization, December 10–11, 2001. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.who.int/malaria/includes_en/whomalariapublications19982004.htm
92. World Health Organization, 2003. A Practical Guideline for Prevention and Control of Malaria Epidemics in Africa . Geneva: World Health Organization. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.rbm.who.int/amr2003/amr2003/pdf/ch5.pdf
93. World Health Organization. The African Summit on Roll Back Malaria, Abuja, Nigeria , 25 April 2000. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/RBM/2000.17). [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.premaeu.org/prnews3.pdf
94. Worrall E (2001). An economic evaluation of malaria early warning systems in Africa: a population dynamic modelling approach [Thesis]. Liverpool, University of Liverpool. [online]. [citado 8 Junio 2005], . Disponible en la World Wide Web: www.ajtmh.org/cgi/content/full/71/2_suppl/136
95. Worrall eve, Rietveld aafje, Delacollette charles. The burden of malaria epidemics and cost-effectiveness of interventions in epidemic situations in Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71(suppl 2), 2004, pp. 136–140.



Índice de tablas

- Tabla # 1. Algunas definiciones de epidemias o posibles epidemias de la OMS.
Tabla # 2. Epidemias de malaria identificadas y tiempo de intervención (SAMC, 2002).
Tabla # 3. Definición de sensibilidad y especificidad en el marco de este estudio.
Tabla # 4. Ejemplo de umbrales de acuerdo a la sensibilidad y especificidad.
Tabla # 5. Indicadores de los 4 países con epidemias de malaria estudiadas. (UNDP, 2003).
Tabla # 6. Enfermedades y sus años ajustados de incapacidad o DALYs. (Worrall, 2004)
Tabla # 7. Consulta externa, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Tabla # 8. Admisiones, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Tabla # 9. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.
Tabla # 10. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa,
Tabla # 11. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la incidencia semanal.
Tabla # 12. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa.
Tabla # 13 Consulta externa Matala Angola semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004.
Tabla # 14. Admisiones en Matala Angola semana 49 del 2003 a 30 del 2004.
Tabla # 15. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Matala Angola.
Tabla # 16. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria, Angola.
Tabla # 17. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la incidencia semanal.
Tabla # 18. Prueba de concordancia del umbral epidémico basado en la proporción de malaria
Tabla # 19. Consulta externa por Malaria semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.,
Tabla # 20. Admisiones por Malaria semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Tabla # 21. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Burundi.
Tabla # 22. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa,
Tabla # 23. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la incidencia semanal.
Tabla # 24. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria en la consulta externa
Tabla # 25. Epidemias declaradas entre 2001 y 2003, Etiopía.
Tabla # 26. Consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.
Tabla # 27. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.
Tabla # 28. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Etiopía.
Tabla # 29. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de malaria en Consulta externa, Etiopía.
Tabla # 30. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la incidencia de malaria en la consulta externa.
Tabla # 31. Prueba de concordancia del dintel epidémico basado en la proporción de malaria.



Índice de gráficos

- Gráfico # 1. Diferencia entre verdadera epidemia de malaria y aumento periódico de casos.
Gráfico # 2. Periodicidad quinquenal de epidemias de malaria.
Gráfico # 3. Curvas epidémicas dependiendo del tipo de Plasmodium.
Gráfico # 4. Falla terapéutica al tratamiento de malaria con Cloroquina.
Gráfico # 5. Áreas a riesgo de epidemias de malaria en África.
Gráfico # 6. Epidemias de malaria en África (RBM, 2005).
Gráfico # 7. Sistemas de alerta temprana en Malaria (RBM, 2005).
Gráfico # 8. Sensibilidad y especificidad de acuerdo con diferentes umbrales.
Gráfico # 9. Diferentes umbrales epidémicos en Malaria Muleba Tanzania.
Gráfico # 10. Consulta externa y consultas por malaria, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 11. Consulta externa en diferentes grupos de edad, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 12. Proporción de malaria en Consulta externa, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 13. Malaria confirmada en consulta externa. Semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 14. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 15. Admisiones y admisiones por malaria, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 16. Admisiones por malaria por grupos de edad, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba.
Gráfico # 17. Letalidad por malaria, semanas 11 al 39 del 2005 Muleba Tanzania.
Gráfico # 18. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.
Gráfico # 19. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Tanzania.
Gráfico # 20. Regiones con diferente endemicidad por Malaria (MARA, 2001)
Gráfico # 21. Estructuras de salud en Matala Angola 2004.
Gráfico # 22. Consulta externa y casos de malaria. Semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004
Gráfico # 23. Consulta externa por grupos de edad semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004
Gráfico # 24. Proporción de malaria en consulta externa semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.
Gráfico # 25. Proporción de malaria confirmada en la consulta externa. Semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.
Gráfico # 26. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.
Gráfico # 27. Admisiones totales y por malaria semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.
Gráfico # 28. Admisiones por grupo de edad semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala, Angola.
Gráfico # 29. Letalidad por malaria semanas 49 del 2003 a la 30 del 2004 Matala Angola.
Gráfico # 30. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Matala Angola.
Gráfico # 31. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Angola.
Gráfico # 32. Consulta externa por Malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 33. Consulta por malaria en diferentes grupos de edad, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 34. Proporción de malaria en consulta externa, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 35. Proporción de malaria confirmada, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 36. Incidencia semanal de malaria por 100.000 habitantes, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 37. Admisiones por Malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 38. Admisiones por Malaria Musema, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 39. Letalidad por malaria, semana 39 del 2000 a 23 del 2001 Musema, Burundi.
Gráfico # 40. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Burundi.
Gráfico # 41. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Burundi.



Gráfico # 42. Mapa de Etiopía y localización de la zona East-Wellega.

Gráfico # 43. Consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 44. Consulta externa por grupos de edad, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 45. Proporción de malaria en consulta externa, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 46. Proporción de malaria confirmada, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 47. Incidencia de malaria por 100.000 habitantes, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 48. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 49. Admisiones, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 50. Letalidad por malaria, semanas 46 del 2003 a la 9 del 2004 East-Wellega Etiopía.

Gráfico # 51. Umbral epidémico de acuerdo a la incidencia semanal de malaria, Tanzania.

Gráfico # 52. Umbral epidémico de acuerdo a la proporción de Malaria, Etiopía.



Siglas utilizadas

CNS	Centro Nutricional Suplementario
CNT	Centro Nutricional Terapeutico
DDT	Dicloro–Difenil–Tricloroetano
EANMAT	East African Network for Monitoring Antimalarial Treatment
MEWS	Malaria Early Warning System
MINSA	Ministerio de Salud
MSF	Médicos Sin Fronteras
OMS	Organización Mundial de la Salud
Paho	Organización Panamericana de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
ROC	Receiver Operating Characteristics
SIG	Sistemas de Información Geográfica