

Trip Report Honduras 2003
Dates: 23-28 Nov 2003
To: Dr J Alger, Ministry of Health, Honduras
From: Lorrin Pang, MD, MPH

5 Jan 2004

Traducción J. Alger
Febrero 24, 2004

Background

The government of Honduras (population about 8 million) was recently awarded a five year Global Fund grant for the control of HIV, tuberculosis and malaria. The objective of the malaria portion was to reduce malaria by 50% in five years. But it has yet to be determined what are the best indicators to follow, if this is the best malaria control strategy for Honduras at this time or how one shows that the reduction would actually be a result of the Global Fund intervention (rather than a natural trend dependent on, say, general development or post hurricane Mitch reconstruction). As an example of a counter argument to the 50% reduction strategy one could imagine instigating a mass, indiscriminate chloroquine chemotherapy/chemoprophylaxis campaign which would reduce the malaria transmission in the short term – but may result in the development of drug resistant *P. falciparum* in the long term.

Antecedentes

El gobierno de Honduras (población aproximada de 8 millones) recibió recientemente un financiamiento del Fondo Mundial para el control del SIDA, la tuberculosis y la malaria en cinco años. El objetivo del componente de malaria fue reducir la malaria en un 50% en 5 años. Pero está por determinarse cuales son los mejores indicadores para darle seguimiento, si esta es la mejor estrategia de control de la malaria en Honduras en la actualidad o como se puede demostrar que la reducción es un resultado de las intervenciones del Proyecto (y no una tendencia de descenso natural dependiente de desarrollo general o reconstrucción post Huracán Mitch). Como un ejemplo de un contra argumento para la estrategia de reducción de 50% uno podría imaginarse instalando una campaña masiva e indiscriminada de quimioterapia/quimioprofilaxis con cloroquina la cual reduciría la transmisión de la malaria en el corto plazo – pero que podría resultar en desarrollo de resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina en el largo plazo.

Observations

The malaria situation in Honduras seems to be improving with an overall reduction in transmission, no indication of drug resistant falciparum and minimal mortality. Still, malaria continues as a difficult public health problem for the country because of the poverty of rural populations and limited resources to maintain control efforts.

Observaciones

La situación de la malaria en Honduras parece estar mejorando con una reducción general en la transmisión, sin evidencia de malaria falciparum resistente a drogas y con una mortalidad mínima. Sin embargo, la malaria continua siendo un problema difícil de salud pública para el país por la pobreza de las comunidades rurales y los recursos limitados para mantener los esfuerzos de control.

Ministry of Health data from the malaria endemic regions of Tocoa and Trujillo indicate a great decrease in malaria over the past few years with the vast majority of cases due to vivax rather than falciparum. There were various malariametric indicators used. The surveillance system

consists of passive case detection which depends on a large number of government sponsored village volunteers who treat presumptively with chloroquine and obtain slides for confirmation (results of readings are returned within 1-4 weeks). In addition, during the past year, a large active surveillance was conducted to find cases (and carriers), who might not be detected in the passive system. Besides these government programs, there seems to be a large sector of the community diagnosed in private laboratories and treated by private pharmacies. There has not been a systematic survey to estimate the magnitude, type of clientele, type of services/drugs and referral system of this private sector. So far chloroquine seems to be efficacious against both vivax and falciparum malaria.

Los datos de la Secretaría de Salud de las regiones endémicas de Tocoa y Trujillo demuestran un descenso importante en los casos de malaria en los últimos años con la gran mayoría de casos siendo debido a *P. vivax*. Se utilizaron varios indicadores malariométricos. El sistema de vigilancia consiste en la detección pasiva de casos lo cual depende de un gran número de voluntarios comunitarios patrocinados por el gobierno quienes tratan presuntivamente con cloroquina y obtienen muestras para confirmar el diagnóstico (resultados del diagnóstico microscópico son retornados en 1-4 semanas). Adicionalmente, durante el pasado inmediato, se condujo una búsqueda activa de casos (y portadores), quienes pueden no ser detectados en el sistema pasivo. Además de estos programas estatales, parece haber una proporción importante de la comunidad que es diagnosticada por laboratorios privados y tratados en farmacias privadas. No ha habido una búsqueda sistemática para estimar la magnitud, tipo de clientela, tipo de servicios/medicamentos y sistemas de referencia de este sector privado. Hasta ahora la cloroquina parece ser eficaz contra ambas malaria vivax y falciparum.

Malaria indicators: Each community reported a standard set of malaria indicators, for PV and PF combined, as well as each malaria species separately. These indicators (for EACH of the passive and active surveillance systems) were: 1. the number of slides collected (for fever and/or other malaria Sx), 2. the % of slides which were positive for PF, PV or both 3. the number of positive cases (PF/PV/both) / community population. Almost all communities saw a dramatic reduction in the PV and PF malaria over the past few years according to many of the indicators and this was interpreted as reduced malaria transmission. The groups' general conclusion of reduced malaria was based more on similar reductions in nearly all of the communities rather than on any single measurement.

Indicadores de malaria: cada comunidad describió la situación de la malaria utilizando una serie de indicadores, para vivax y falciparum combinados, así como cada especie individual. Estos indicadores (para CADA uno de los sistemas de vigilancia pasiva y activa) fueron: 1. el número de láminas colectadas (para febriles y/o otra sintomatología), 2. el porcentaje de láminas que fueron positivas para falciparum, vivax o ambos, 3. el número de casos positivos (falciparum, vivax o ambos) por la población de la localidad. Casi todas las localidades observaron un descenso dramático de la malaria vivax y falciparum en los últimos años de acuerdo a muchos de los indicadores y esto fue interpretado como una reducción en la transmisión de la malaria. La conclusión general del grupo de una transmisión reducida estuvo basada más en las reducciones parecidas en todas las localidades mas que en una medición individual.

Assessment

Because there was some confusion regarding the interpretation of the different indicators, those attending the malaria meetings recognized the need to establish standard guidelines as to what each indicator means as well as its limits of interpretation. In addition, there was a more fundamental concern regarding how well the data represented the malaria situation. Specifically, it was pointed out that the great variation in the motivation of/access to some "volunteers" may invalidate comparisons among the different regions. It was also mentioned that standardization of microscopy slide preparation and reading should be re-emphasized. Participants suggested that a survey be done to estimate the magnitude of malaria management (diagnosis and treatment) by the private sector. For example an apparent "reduction" of malaria in the government sector could represent a shift to the private sector rather than a real reduction in malaria transmission. Finally, data was often stratified down to village level which resulted in small sample sizes, making statistical interpretation very difficult.

Evaluación

Debido a que hubo confusión en la interpretación de los diferentes indicadores, aquellos que participaron en la reunión reconocieron la necesidad de establecer una guía estándar para interpretar los indicadores y sus limitaciones de aplicación. Además, hubo una preocupación fundamental sobre si estos datos representaban la situación real de la malaria. Específicamente, se señaló que la gran variación en la motivación de los colaboradores voluntarios así como el acceso a la red de colaboradores voluntarios podría invalidar las comparaciones entre regiones. También se mencionó la importancia de la estandarización en la preparación de las muestras y en el diagnóstico microscópico. Los participantes sugirieron que se realizara un estudio para estimar la magnitud del manejo de la malaria (diagnóstico y tratamiento) por el sector privado. Por ejemplo, una "reducción" aparente de la malaria en el sector público puede representar un cambio hacia el sector privado mas que una reducción real en la transmisión de la malaria. Finalmente, los datos se estratificaron con frecuencia a nivel de localidad lo cual resultó en muestras pequeñas, haciendo la interpretación estadística muy difícil.

In general, I think that the data does show a great reduction in malaria in the past few years with >95% of current cases due to vivax.

En general, creo que la información demostró una reducción importante de la malaria en los últimos años con más del 95% de los casos actuales debido a *P. vivax*.

Recommendations

Malaria Indicators

1. Standardize slide staining and reading. Use WHO reference manuals so that comparisons can be made internationally as well as locally to detect trends over time. Set up a standardized quality control system – increase the number of slides checked to at least 600 per year (300 positives and 300 negative by first reading). In the quality control system make sure that second readings are done "blinded" to the results of the initial reading. Sometimes ELISA tests can be added to the quality control examinations, providing that an accurate vivax test is found and that any confirmatory test is read blindly.

2. Establish guidelines for what malariametric indicators to use. In general the best indicators reflect the risk to a population. This would be the number of cases divided by the number exposed (usually the community population or an appropriate sub-sample).

Recomendaciones

Indicadores de Malaria

1. Estandarizar la coloración y lectura de muestras (gota gruesa). Utilizar los manuales de referencia de OMS para que se puedan hacer comparaciones locales e internacionales para detectar tendencias en el tiempo. Establecer un sistema estandarizado de control de calidad – aumentar el número de láminas revisadas a al menos 600 por año (300 positivas y 300 negativas informadas en el diagnóstico primario). En el control de calidad las lecturas deben hacerse “ciegas” a los resultados del diagnóstico primario. Algunas veces las pruebas ELISA pueden agregar valor al control de calidad, si se pudiera obtener una prueba adecuada para vivax y toda prueba confirmatoria debe ser leída de manera ciega.
2. Establecer lineamientos para el uso de indicadores malariométricos. En general los mejores indicadores reflejan el riesgo de una población. Este debería ser el número de casos dividido por el número de individuos expuestos (usualmente la población de la localidad o una submuestra apropiada).

For **active case detection** the best indicator of risk are the % of smears which are positive for malaria. For active surveillance note that those included in the denominator will be considered a representative sample of the general community, both with and without symptoms. It is important to keep this active sample as representative and unbiased as possible. Obviously, since the number of actual cases detected depends on the sample size, the other two malaria indices, i.e. the case number and this number divided by the community population is somewhat “artificial”. The sample should be large enough to achieve a reasonable statistical certainty (95% confidence intervals determined by EPIinfo version 6). For **passive** surveillance, smears are done only on those with symptoms reporting to the community volunteers. Assuming that the community volunteers are consistently taking smears among the villages and that there is little month-to-month variation of the inclination or desire to take smears, the best indicators are the number of cases detected divided by the estimated village size. If the population is stable (there was some report of migratory workers) the absolute number of cases can be used for trend comparisons. Contrary to active detection, for passive surveillance the worse indicator is the % of smears which are positive. The problem here is that the denominator can be very dependent on variations of other febrile illnesses in the community. The example was brought up how dengue would affect this indicator.

Para la **detección activa** de casos el mejor indicador de riesgo es el porcentaje de láminas positivas. Para la detección activa debe notarse que aquellas láminas incluidas en el denominador son consideradas una muestra representativa de la población general, ambas, con y sin síntomas. Es importante mantener esta detección activa como representativa y sin sesgo tanto como sea posible. Obviamente, en vista de que el número de casos detectados dependerá del tamaño de la muestra, los otros dos indicadores, es decir número de casos y

este número dividido por la población de la comunidad es de alguna manera “artificial”. El tamaño de la muestra debe ser tan grande como sea posible para alcanzar una certeza estadística razonable (intervalos de confianza del 95% determinado por EpiInfo versión 6). Para la **vigilancia pasiva**, las láminas se preparan solamente de aquellos individuos con síntomas demandando los servicios de los colaboradores voluntarios. Asumiendo que los colaboradores están tomando consistentemente muestras en las comunidades y que hay poca variación mes a mes en la inclinación o deseo de tomar muestras, el mejor indicador es el número de casos detectados dividido por el tamaño de la comunidad. Si la población es estable (hubo informes de migración entre trabajadores) el número absoluto de casos puede ser utilizado para comparaciones de tendencia. Opuestamente a la detección activa, para la detección pasiva el peor indicador es el porcentaje de láminas positivas. El problema aquí es que el denominador puede ser muy dependiente de las variaciones de otras enfermedades febriles en la comunidad. Se discutió el ejemplo de cómo el dengue puede afectar estos indicadores.

Obviously we cannot compare any single indicator between active and passive systems since the most useful indicators are NOT identical but depend on the context of sampling. **Within each system (active or passive)** we should use an agreed upon set of indicators for comparisons between communities or for trends over time within a single community. There needs to be a workshop of the district health departments to reach consensus of the concepts outlined above (assuming there is first general agreement at the National level).

Obviamente no podemos comparar cualquier indicador entre los sistemas activo y pasivo, ya que los indicadores más útiles no son los mismos y dependen del contexto del muestreo. **Dentro de cada sistema (activo o pasivo)** debemos usar en común acuerdo un grupo de indicadores para comparaciones entre localidades o para tendencia en el tiempo dentro de una misma localidad. Se recomienda realizar un taller para alcanzar un consenso en los conceptos detallados arriba (asumiendo que hay un acuerdo inicial en el nivel central).

Five Year Goal: The following recommendations are made to maintain/strengthen the current status of the malaria program (because it may be associated with the reduction in transmission) and to focus on falciparum malaria (eradication/delay development of drug resistance). The falciparum malaria objective is a preventive principle. Based on what has occurred in other countries, Honduras would be poorly prepared to deal with a major falciparum outbreak or the development of drug resistant *P. falciparum*.

Meta a Cinco Años: Las siguientes recomendaciones se hacen para mantener/fortalecer el estado actual del Programa de Malaria (porque puede ser asociado con la reducción en la transmisión de malaria) y para centrarse en la malaria falciparum (erradicación/retraso en el desarrollo de resistencia a antimaláricos). El objetivo de la malaria falciparum es un principio de prevención. Basado en lo que ha ocurrido en otros países, Honduras estaría poco preparado para afrontar un brote importante de malaria falciparum o el desarrollo de *P. falciparum* resistente.

Present Infrastructure: About two thirds of new funds should be put towards maintaining the present malaria control infrastructure. This can be in the form of training, equipment, pay incentives, etc. The districts with malaria should be identified (regardless of recent increasing or decreasing trends) and funds made available proportionately across all levels

(peripheral to central) of activities. Not only would this be “fair” and avoid a lot of interagency competition, but since it is not clear which activities are the most important regarding the recent malaria reduction, cross the board funding would at least insure that the present system is maintained.

Infraestructura Actual: Aproximadamente dos tercios de los fondos nuevos deberían utilizarse para mantener la infraestructura actual de control. Esto puede ser hecho en la forma de entrenamiento, equipamiento, pago de incentivos, etc. Se deben identificar los municipios con malaria (independientemente de las tendencias recientes de aumento o disminución) y los fondos deberían estar disponibles proporcionalmente en todos los niveles de actividades (periféricos a central). Esto no solamente sería justo y evitaría la competencia, sino que ya que no está claro que actividades son las más importantes en relación a la disminución reciente, el financiamiento a todos al menos aseguraría que el sistema actual sea mantenido.

New Initiatives: 1. Falciparum malaria: A third of new funds should be spent on “new initiatives” specifically targeting falciparum malaria. The development of drug resistance probably depends on at least three important factors: overuse of drugs, poor drug compliance and high *P. falciparum* transmission. It is very likely that a significant portion of those overtreated (say, influenza misdiagnosed and treated as malaria) will “learn” from experience that full compliance with prescribed antimalarial drugs is not necessary. The first two factors could be addressed by performing laboratory diagnosis in the field. There is a rapid ELISA dipstick test (US 50 cents per test) which can be adapted to field settings. The last factor for drug resistance might be best addressed by attempts at focal eradication of falciparum malaria.

Iniciativas Nuevas: 1. Malaria falciparum: Un tercio de los fondos nuevos deberían de ser gastados en “iniciativas nuevas” específicamente enfocando la malaria falciparum. El desarrollo de resistencia a las drogas probablemente depende de al menos tres factores importantes: sobreuso de drogas, baja adherencia al tratamiento y transmisión elevada de *P. falciparum*. Es muy probable que una proporción importante de aquellos sobretratados (febriles debido a influenza diagnosticados erróneamente como malaria y tratados como tal) “aprenderán” por experiencia que no es necesaria una adherencia total al tratamiento antimalárico. Los primeros dos factores pueden ser enfrentados a través del diagnóstico de laboratorio en el campo. Existen las pruebas de diagnóstico rápido (US \$ 0.50/prueba) las cuales pueden adaptarse a las condiciones de campo. El último factor para la resistencia a drogas puede ser enfrentado a través erradicación focal de la malaria falciparum.

All three factors of falciparum malaria control might best be addressed by use of rapid “dipstick” tests for falciparum malaria at the village level. This could begin as pilot studies in the the areas with the highest falciparum malaria rates. While it is true that the treatment of falciparum and vivax malaria are similar (chloroquine) the management of the two species may be quite different. The diagnosis of falciparum may trigger an immediate active surveillance (within hours), may initiate follow-up and test of cure to insure compliance with self administered medications, may initiate more aggressive anti-gametocyte therapy and may serve as a model for control of falciparum epidemics in the future. If falciparum is eradicated from a community then the program would move to other targeted areas.

Los tres factores en el control de la malaria falciparum pueden ser mejor enfrentados con el uso de las pruebas de diagnóstico rápido para malaria falciparum en el nivel de localidad.

Esto podría iniciarse como estudios pilotos en las localidades con mayor transmisión de malaria falciparum. Aunque es cierto que el tratamiento de ambos, malaria vivax y malaria falciparum, son similares (cloroquina) el manejo es diferente. El diagnóstico de un caso de malaria falciparum puede desencadenar (en horas) una detección activa de casos, puede hacer que se inicie un seguimiento y evaluación terapéutica para asegurar la adherencia con los medicamentos autoadministrados, puede iniciar una terapia anti-gametocítica más agresiva y puede servir como un modelo para el control de brotes falciparum en el futuro. Si la malaria falciparum es erradicada de una comunidad entonces el Programa puede moverse a otras áreas blanco.

2. Malaria Reservoir: With such low reported rates of malaria and relatively little human migration, one wonders how the transmission cycle of malaria maintains itself. If one were to attempt a serious reduction of vivax, the size of the human reservoir (asymptomatic carriers) should be estimated. The recent active surveillance (though there was some questions regarding the sensitivity of the slide readings and the quality control evaluation) detected very few asymptomatics. This result is in direct contrast to a recent study by Dr Alger showing a much larger pool of carriers. Perhaps a more definitive study incorporating PCR detection of carriers needs to be undertaken (ref Alves FP, Am J Trop Med Hyg. 2002 Jun;66(6):641-8.)

2. Reservorio de Malaria: Con tasas de malaria tan bajas como las informadas y con poca migración humana, uno se pregunta como se mantiene la transmisión de la malaria. Si uno fuera a proponerse una reducción seria de la malaria vivax, el tamaño del reservorio humano (portadores asintomáticos) debe ser estimado. La búsqueda activa reciente detectó muy pocos casos asintomáticos (aunque se plantearon preguntas sobre la sensibilidad de la lectura microscópica y las evaluaciones de control de calidad). Este resultado contrasta directamente con los resultados informados por J. Alger los cuales demostraron un reservorio mayor. Quizás se necesite incorporar un estudio definitivo que incluya detección de portadores por PCR (ver Ref Alves FP, Am J Trop Med Hy 2002; 66: 641 – 8).

3. Assessment/Controls: Without an adequate community control for comparison it would be very difficult to evaluate the specific effects of a specially finded program. The ideal control would show what would have happended to the **same** community over the **same** time period if the intervention had not been in place. Theoretically the “controls” may fall into three classes. The first is a historic control of the same area. Historic controls suffer from effects over time which are independent of the specific intervention. Another type of control would be a concurrent control of a different area (say, a non-intervention malarious region of Honduras). The problem here is that the region may not be identical to the intervention area, and if it is, then it might be considered unethical not to have intervened. Finally, the third type of controls are “virtual”. Through interviews and “program evaluations” one determines what would have happened without the intervention. This method can be quite misleading since one can never predict “unexpected” outcomes, which so often occurs in field interventions. The real question is whether it is worthwhile to attempt a comparison with a control, with all its limitations or have no controls at all. Sometimes a poorly chosen control is very misleading and can be worse than no control at all. On the other hand one should not underestimate the value of controls. For example the new program may have a very significant effect even though the malaria rates may double during the study period (since a true control might have shown a quadrupling of transmission). My recommendation is to

evaluate a number of controls which are simpler to measure rather than depending on a single, complicated one which attempts to be comprehensive.

3. Evaluación/Control: Sin un adecuado control comunitario para comparación será difícil evaluar los efectos específicos de un Programa especialmente financiado. El control ideal debe demostrar qué es lo que le hubiese pasado a la **misma** comunidad en el **mismo** período de tiempo si la intervención no se hubiese realizado. En teoría los “controles” pueden clasificarse en tres categorías diferentes. El primero es un control histórico de la misma área. Los controles históricos sufren de efectos del tiempo los cuales son independientes de la intervención específica. Otro tipo de control sería un control concurrente de un área diferente (por ejemplo, una región malárica no intervenida por el Proyecto). El problema aquí es que la región puede no ser idéntica al área de intervención, y si esto es así, entonces puede ser considerado no ético el hecho de no haber sido intervenida. Finalmente, el tercer tipo de control es el tipo “virtual”. A través de entrevistas y “programas de evaluaciones” uno puede determinar qué hubiera pasado sin la intervención. Este método puede ser realmente confuso ya que uno nunca puede predecir los resultados “no esperados”, los cuales a menudo ocurren en intervenciones de campo. La pregunta real es si merece la pena realizar las comparaciones con un control, con todas estas limitaciones o bien no utilizar ningún control. Algunas veces un control escogido pobremente es muy confuso y puede ser peor que no haber tenido control. Por otro lado, uno no debe subestimar el valor de los controles. Por ejemplo, el nuevo programa puede tener un efecto muy significativo aunque la tasa de malaria se hubiese duplicado durante el período de estudio (ya que un verdadero control podría haber demostrado una transmisión cuadruplicada). Mi recomendación es evaluar un número de controles los cuales sean simples de medir más que depender de uno solo complicado que intentara abarcar todo.

Such controls could include:

Concurrent controls: malaria rates of non-intervention malaria districts, malaria rates from neighboring countries.

Historic controls: a few data sets for the previous several years from the most reliable agencies/districts.

Combination of Historic and Concurrent controls (ref Cunha M, Am J Trop Med Hyg. 2001 Dec; 65(6):872-6).

Estos controles pueden incluir:

Controles concurrentes: tasas de malaria de municipios no intervenidos, tasas de malaria de países vecinos.

Controles Históricos: algunos datos de años precedentes de los municipios y de las instituciones más confiables.

Combinación de controles históricos y concurrentes (ref Cunha M, Am J Trop Med Hyg. 2001 Dec;65(6):872-6).

---End report

---Fin de informe