

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE BIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ECOLOGÍA



Determinación de factores de riesgo para la transmisión de dengue en zonas altas mediante análisis geoespaciales. Estado Mérida, Venezuela, 2001-2009

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela, por el bachiller Francisco Daniel Marichal Vilanova como requisito parcial para optar al título de Licenciado en Biología.

Tutores: Dr. Juan Carlos Navarro  
Dr. Santiago Ramos

Caracas, Mayo 2011



## ACTA

Los abajo firmantes, miembros del jurado designado por el Consejo de la Escuela Biología para examinar el Trabajo Especial de Grado del Bachiller **Francisco Daniel Marichal Vilanova**, C.I. V-17.388.294, titulado **“Determinación de factores de riesgo para la transmisión de Dengue en zonas altas mediante análisis geoespaciales. Estado Mérida, Venezuela, 2001-2009”** nos hemos reunido hoy, 27 de Mayo de 2011, en la Sala “Dr. Augusto Bonazzi” del Instituto de Ciencias de la Tierra, Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para atender a la defensa pública de su trabajo, después de lo cual consideramos que amerita la calificación de veinte (20) puntos. Certificamos así que este Trabajo Especial de Grado cumple con las normas y los requisitos exigidos por la Universidad Central de Venezuela para optar al título de Licenciado en Biología.

Prof. María Eugenia Grillet  
(jurado)

Prof. Nereida Delgado  
(jurado)

Prof. Juan Carlos Navarro  
(tutor)

Prof. Santiago Ramos  
(tutor)

*A mis padres, Salva y Mary.*

*Abuela Lolita, esta es para ti.*

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

Quisiera dedicar este Trabajo Especial de Grado en primer lugar a Dios por haberme acompañado durante toda mi carrera universitaria ayudándome a sortear cuanto obstáculo se cruzó en mi camino. En segundo lugar y no menos importantes hay unas personas que siempre me han apoyado en mis decisiones me han aconsejado y guiado, y este logro es tan suyo como lo es mío, ellos son mis padres, GRACIAS MAMÁ Y PAPÁ, sin ustedes no sería quien soy. Lo logramos viejos, lo logramos.

Hay otra persona por la que trato de esforzarme día a día, sin él, tampoco estaría aquí. En mi afán de corregirlo y de querer convertirlo en el mejor, me propuse intentar darle un buen ejemplo; esta tesis también es para ti, Gracias NANO.

Mis queridos abuelos y bisabuelos, los que están y los que ya me tuvieron que dejar, esto también es por ustedes y para ustedes, sé que donde quiera que estén lo están disfrutando conmigo.

A mis queridos y apreciados tíos y primos muchas gracias por su apoyo en todo momento, especialmente a mis Padrinos, sé que se alegran de este logro tanto como me alegro yo.

También son parte de este trabajo un grupo de amigos muy singulares a los que aprendí a querer como hermanos, Alejandro Moreno, Fernando Machado, Luis Hernández

(El Ponketo) y por supuesto mi hermana Ingrid Márquez. Hay otro gran grupo de amigos que también forman parte de esta gran familia, Roberto Gill, Arturo Muñoz, Miguel Leis, Jonathan Miranda, Rubén Ramírez, Mariangelina Zuloaga, Johana Ballesteros, William Magallanes, Jonathan Chacón. Seguramente en este momento de nostalgia se me olvida alguno muy importante porque Murphy nunca falla, pero a todos ustedes mis amigos mis hermanos, muchas gracias.

Hay un grupo de profesores a los cuales quiero nombrar ya que mi gratitud para con ellos es inmensurable. Ellos son en primer lugar la Prof. Laura Delgado y el Prof. Santiago Ramos quienes me dieron la oportunidad de iniciarme en el mundo de la investigación. Por otro lado no puedo dejar de agradecer a los Prof. Juan Carlos Navarro y María Eugenia Grillet, quienes luego de darme clases me recibieron con los brazos abiertos en sus laboratorios donde aprendí nuevas técnicas y siempre recibí una mano amiga y un consejo oportuno. No menos importantes son el Prof. Jorge Pérez, la Prof. Marcia Toro, el Prof. Renato De Nóbrega y la Prof. Nora Malaver, quienes más que formarme como investigador me brindaron su experiencia y su amistad. A todos ellos mi infinito agradecimiento.

Quisiera hacer un agradecimiento especial para la Dra. Máyida El Souki por su amistad incondicional, sus enseñanzas y su apoyo en la realización de este trabajo.

No estarían completos los agradecimientos sin citar a la Dra. Lupe Segovia y a la Corporación de Salud del Estado Mérida por su colaboración en la realización de este proyecto.

Esta dedicatoria y agradecimiento no puede concluir sin mis palabras hacia la mujer que día a día ilumina mi vida al punto de convertir un día malo en un día excelente, una princesa que apareció ya hace más de dos años y que desde entonces no deja de apoyarme alentarme y motivarme para ser mejor. Este trabajo también es por ti Marlene Peticara, por ti y por nuestro futuro.

Sólo en el diccionario  
éxito está antes que trabajo.  
(Vidal Sassoon)

El presente trabajo se desarrolló en el marco de los proyectos que se llevan a cabo en el Laboratorio de Biología de Vectores así como en el Laboratorio de Sistemas de Información y Modelaje Ecológico Ambiental, ambos pertenecientes al Instituto de Zoología y Ecología Tropical de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela. Financiamiento de TEG por: Proyecto **2008000911-4, Misión Ciencia-FONACIT-MCT** a cargo del Prof. Juan Carlos Navarro y Proyecto **2005000184, FONACIT** a cargo del Prof. Santiago Ramos Oropeza.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

|  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| 1. Resumen                                   | 1             |
| 2. Introducción                              | 3             |
| 3. Antecedentes                              | 15            |
| 4. Objetivos                                 | 26            |
| • General                                    | 26            |
| • Específicos                                | 26            |
| • Hipótesis                                  | 26            |
| ✓ Hipótesis 1                                | 26            |
| ✓ Hipótesis 2                                | 27            |
| ✓ Hipótesis 3                                | 27            |
| ✓ Hipótesis 4                                | 28            |
| 5. Materiales y métodos                      | 29            |
| • Área de estudio                            | 29            |
| • Descripción de los datos                   | 32            |
| ○ Datos epidemiológicos                      | 32            |
| ○ Datos climáticos                           | 33            |
| ○ Datos socioeconómicos                      | 35            |
| ○ Datos entomológicos                        | 35            |
| • Software utilizado y análisis estadísticos | 36            |
| ○ Análisis de series temporales              | 36            |
| ○ Correlación cruzada                        | 37            |
| ○ Regresión lineal múltiple                  | 37            |
| ○ Inverse Distance Weighted (IDW)            | 37            |
| 6. Resultados y discusión                    | 39            |
| • Hipótesis 1                                | 39            |
| • Hipótesis 2                                | 53            |
| • Hipótesis 3                                | 55            |



|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| • Hipótesis 4                     | 64 |
| • Consideraciones finales         | 65 |
| 7. Conclusiones y recomendaciones | 72 |
| 8. Bibliografía                   | 74 |
| • Consultas en línea              | 81 |

| <b>Índice de tablas</b>  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| Tabla 1: Muestra los principales arbovirus de afección humana  | 6             |
| Tabla 2: Casos de dengue en el continente americano para el periodo 1980-2007  | 9             |
| Tabla 3: Casos de dengue totales en Venezuela para el periodo 2000-2010, según cifras oficiales del MPPS   | 16            |
| Tabla 4: Mostrando las diferentes estaciones climáticas de las cuales se obtuvieron los datos para los análisis  | 33            |
| Tabla 5. Análisis de regresión múltiple utilizando como variable dependiente el total de casos de dengue.  | 52            |
| Tabla 6. Análisis de regresión múltiple utilizando como variable dependiente el total de casos de dengue estandarizado por la población parroquial                           | 54            |
| Tabla 7. Análisis de correlación simple utilizando como variable dependiente el total de casos de dengue por localidad y como independientes la altitud y el Índice de casas | 54            |
| Tabla 8. Total casos en el estado contra temperatura media mensual   | 61            |
| Tabla 9. Total casos en el estado contra precipitación total semanal   | 61            |
| Tabla 10. Total casos en el estado contra intervalo diario temperatura   | 64            |

| <b>Índice de figuras</b>   | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| Figura 1: División política del Edo. Mérida a nivel de municipios  | 30            |
| Figura 2: Modelo digital de elevación Edo. Mérida  | 31            |
| Figura 3. Estaciones climatológicas de la REDBC  | 34            |
| Figura 4. Variación anual del número total y de la distribución de los casos de dengue en el Edo. Mérida, Venezuela, 2001 a 2009 | 39            |
| Figura 5. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2001  | 41            |
| Figura 6. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2002  | 42            |
| Figura 7. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2003  | 43            |
| Figura 8. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2004  | 44            |
| Figura 9. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2005  | 45            |
| Figura 10. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2006   | 46            |
| Figura 11. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2007   | 47            |
| Figura 12. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2008   | 48            |
| Figura 13. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2009   | 49            |
| Figura 14. Mapa del Edo. Mérida mostrando las parroquias con mayor prevalencia de dengue 2001 a 2009                             | 50            |
| Figura 15. Muestra la serie temporal original del total de casos de Dengue en el Edo. Mérida para el periodo 2001-2009           | 56            |

|  |    |
|--|----|
| Figura 16. Muestra la serie temporal original de la temperatura media semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009  | 56 |
| Figura 17. Muestra la serie temporal original de la precipitación total semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009  | 56 |
| Figura 18. Muestra la serie temporal original del intervalo diario de temperatura media semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009                                  | 56 |
| Figura 19. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de casos de Dengue, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente   | 57 |
| Figura 20. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de temperatura media semanal, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente   | 58 |
| Figura 21. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de precipitación total semanal, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente   | 59 |
| Figura 22. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie del intervalo diario de temperatura media semanal, se evidencia una clara estacionalidad, cada 6 y 10 meses, cada año y cada dos años aproximadamente | 60 |
| Figura 23. Muestra la series de eventos que ocurren desde el inicio de las condiciones climáticas favorables hasta la visita de la persona enferma al médico   | 62 |

## 1. RESUMEN

### Determinación de factores de riesgo para la transmisión de dengue en zonas altas mediante análisis geoespaciales. Estado Mérida, Venezuela, 2001-2009

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos más común a nivel mundial; cada año, presenta una morbilidad de 50 millones de personas, 500.000 deben ser hospitalizadas, el 60% de ellos son niños y la tasa de mortalidad anual es del 2,5 %. En una estadística realizada por la OMS en el 2001, en 100 países fallecen más de 24.000 personas por esta enfermedad que es endémica en amplios territorios. El objetivo general de este trabajo es determinar los factores de riesgo para la transmisión del dengue en el Edo. Mérida, Venezuela, mediante análisis espacial retrospectivo de la transmisión de dengue, análisis de series de tiempo entre las variables climáticas y la epidemiológica, análisis de regresión lineal múltiple entre las variables socioeconómica y la variables epidemiológica y finalmente utilizando análisis de correlación lineal simple entre la variable epidemiológica y la entomológica. Los análisis temporales muestran que existe una transmisión endémica establecida con un número de casos de 19 por semana, mientras que se muestran tres picos epidémicos de importancia en 2005, todo 2007 y 2009. Los análisis de regresión múltiple muestran la asociación entre el dengue y la densidad poblacional evidenciando focos constantes (mayor prevalencia) en el tiempo en las principales zonas urbanas (El Vigía, Ejido y Ciudad de Mérida). Se concluye que la variación de la precipitación (aumento en 200mm), temperatura media (aumento en 7 °C) e intervalo diario

de temperatura (disminución en 8 °C) representan los factores a considerar como valores predictivos en posibles próximas epidemias.

Palabras Clave: Dengue, Prevalencia, Incidencia, Retrospectivo

## 2. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, salud pública es la “Ciencia y arte de impedir la enfermedad, prolongar la vida y fomentar la salud y eficiencia mediante el esfuerzo organizado de la comunidad para que el individuo en particular y la comunidad en general se encuentre en condiciones de gozar de su derecho natural a la salud y la longevidad” (Blanco y Maya, 2005). En esta disciplina atribuida histórica y popularmente a la medicina, se ha gozado en los últimos años de la inclusión de diferentes especialidades y profesiones, las cuales han aportado a través de sus diferentes visiones y enfoques nuevas herramientas de gran importancia para entender la dinámica real, holística y sistémica de los problema de salud.

La epidemiología es la ciencia que estudia cómo se distribuyen las enfermedades en las poblaciones y los factores que afectan o determinan esta distribución (Gordis, 2005), y ha sido considerada como la disciplina que fundamenta la salud pública respecto a los determinantes de la dinámica salud-enfermedad en la población humana (Blanco y Maya, 2005). El considerar de forma individual el riesgo de enfermar ha acentuado la idea de que el riesgo no está socialmente determinado, ignorando así la investigación de los efectos de las variables macro-individuales (por encima del individuo) y micro-individuales (por debajo del individuo) (Ariza y col., 2004); es éste el paradigma por el cual se rige la epidemiología clásica y el cual denominó el doctor Mervyns Susser la “Caja Negra” por ignorar el interior o las causas de la problemática en lugar de explorarlas.

Una de las principales funciones de la epidemiología es facilitar la identificación de áreas geográficas y grupos de individuos que presentan mayor riesgo de enfermar (morbilidad) o morir (mortalidad), por lo que requieren de mayor atención.

Todos aquellos determinantes que están por encima del individuo, como el ambiente, las dinámicas interpersonales, las fuerzas sociales como la raza, la etnia, la política y la economía, así como aquellos que se encuentran por debajo de él, como los sistemas orgánicos, las células, los genes, las proteínas, entre otros, deben de incluirse en las explicaciones causales epidemiológicas (Ariza y col., 2004). El comprender esta realidad ha generado la necesidad de estudiar estos factores, ya que los mismos condicionan la salud humana, considerándose sub-sistemas ecológicos más que desordenes clínicos.

El vislumbrar cuáles son los factores del medio ambiente que significan un riesgo para la salud del ser humano, medio del cual forma parte y donde puede ser él mismo un agente modificador y tener la visión del entorno o del paisaje que rodea al individuo que puede enfermarse es lo que genera el concepto de ecoepidemiología (Rodríguez-Morales, 2005). Así mismo, la ecología del paisajes y la epidemiología del paisaje proveen de un marco conceptual para el estudio tanto de la ecología del vector como de la epidemiología de la enfermedad transmitida por el vector (Delgado y col., 2003). El estudio del entorno donde se está desarrollando una enfermedad implica varios componentes y factores que requieren de varias disciplinas para poder evaluarlos ya que se generan relaciones multifactoriales: el ambiente físico natural, el ambiente biótico y el ambiente antrópico. Por ende, los patrones epidemiológicos de las enfermedades transmisibles son el resultado de

las interacciones simultáneas y a varias escalas (espaciales y temporales) de las poblaciones de patógenos, vectores y hospedadores que coexisten en un paisaje epidemiológico heterogéneo (Pavlovsky, 1966). Ahora bien, dentro de este sistema que acabo de describir podemos destacar que la cadena, patógeno → vector → hospedero, se comporta como un subsistema ya que en ella se definen un conjunto de interacciones conspicuas. Dentro de los patógenos tenemos bacterias, parásitos y virus, teniendo estos últimos una clasificación muy amplia, así que, en el presente trabajo nos centraremos en los arbovirus.

Los arbovirus constituyen un grupo de agentes patógenos virales transmitidos por representantes del Phylum Arthropoda (Arthropod Borne Viruses) bajo una denominación práctica mas no sistemática-evolutiva (Navarro, 2006). Se han catalogado más de 520 arbovirus distintos pertenecientes entre otras a las familias: Flaviviridae, Togaviridae y Bunyaviridae, de los cuales por lo menos 100 son patógenos para los humanos (Cann, 2005). Los principales arbovirus de afección humana en Venezuela y en el Mundo se encuentran representados en la tabla 1, donde se encuentran clasificados por familia y se indica: el vector o transmisor, el vertebrado hospedador, el ciclo de transmisión, la afección humana y su distribución geográfica.

La enfermedad viral transmitida por artrópodos más común a nivel mundial es el dengue (Johansson y col., 2009); cada año, presenta una morbilidad de 50 millones de personas, 500.000 deben ser hospitalizadas, el 60% de ellos son niños y la tasa de mortalidad anual es del 2,5 % (OMS, 1995).



Tabla 1: Muestra los principales arbovirus de afección humana

| Familia/virus                                     | Mosquito vector                                | Hospedador vertebrado <sup>b</sup> | Ciclos de transmisión <sup>c</sup> | Afección humana | Distribución geográfica             |
|---|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <b>Togaviridae</b>                                |  |                                    |                                    |                 |                                     |
| <i>Chikungunya</i> <sup>a</sup>                   | <i>Aedes</i>                                   | Humanos, primates                  | U,S,R                              | FS              | África, Asia, Australia             |
| <i>Ross River</i> <sup>a</sup>                    | <i>Aedes</i>                                   | Humanos, marsupiales               | R,S,U                              | FS              | Australia, Pacífico sur             |
| <i>Mayaro</i> <sup>a</sup>                        | <i>Aedes, Haemagogus</i>                       | Aves                               | R                                  | FS              | Sur América                         |
| <i>O'nyongnyong</i> <sup>a</sup>                  | <i>Anopheles</i>                               | Desconocido                        | R,S,U                              | FS              | África                              |
| <i>Sindbis</i>                                    | <i>Aedes, Culex, Culiseta</i>                  | Aves                               | R                                  | FS              | África, Asia, Australia, Europa     |
| <b>Encefalitis equina del Este</b>                | <i>Aedes, Coquillettida, Culex, Culiseta</i>   | Aves                               | R                                  | FS,ME           | América                             |
| <i>Encefalitis equina del Oeste</i>               | <i>Aedes, Culex</i>                            | Aves                               | R                                  | FS,ME           | América                             |
| <b>Encefalitis equina Venezolana</b> <sup>a</sup> | <i>Aedes, Anopheles, Culex</i>                 | Roedores                           | R                                  | FS,ME           | América                             |
| <b>Flaviviridae</b>                               |  |                                    |                                    |                 |                                     |
| <b>Dengue 1-4</b> <sup>a</sup>                    | <i>Aedes</i>                                   | Humanos, primates                  | U,S,R                              | FS,FH           | Mundial (trópicos)                  |
| <b>Fiebre Amarilla</b> <sup>a</sup>               | <i>Aedes</i>                                   | Humanos, primates                  | R,S,U                              | FS,FH           | África, Sur América                 |
| <i>Encefalitis japonesa</i>                       | <i>Culex</i>                                   | Aves, Cerdos                       | R                                  | S,FS,ME         | Asia, Pacífico                      |
| <i>Encefalitis del Valle de Murray</i>            | <i>Culex</i>                                   | Aves                               | R                                  | FS,ME           | Australia                           |
| <b>Encefalitis de San Luis</b>                    | <i>Culex</i>                                   | Aves                               | R,S,U                              | FS,ME           | Australia                           |
| <i>Usutu</i>                                      | <i>Aedes, Culex, Culiseta</i>                  | Aves                               | R                                  | FS              | África, Europa                      |
| <b>Virus West Nile</b> <sup>a</sup>               | <i>Aedes, Anopheles, Coquillettida, Culex,</i> | Aves                               | R,S,U                              | FS, ME          | África, Asia, Europa, Norte América |
| <b>Bunyaviridae</b>                               |  |                                    |                                    |                 |                                     |
| <i>Inkoo</i>                                      | <i>Aedes</i>                                   | Bóvidos, roedores                  | R                                  | FS, ME          | Norte de Europa                     |
| <b>Bunyaviridae</b>                               |  |                                    |                                    |                 |                                     |
| <i>Batai</i>                                      | <i>Aedes, Anopheles, Coquillettida,</i>        | Bóvidos, óvidos                    | R                                  | FS              | África, Asia                        |
| <i>Tahyma</i>                                     | <i>Aedes, Anopheles, Coquillettida, Culex,</i> | Roedores, lacértidos               | R                                  | FS, ME          | África, Asia, Europa                |
| <i>Fiebre del Valle del Rift</i> <sup>a</sup>     | <i>Aedes, Anopheles, Culex</i>                 | Bóvidos, óvidos                    | R                                  | FS, FH, ME      | África                              |
| <i>Encefalitis de La Crosse</i>                   | <i>Aedes</i>                                   | Roedores                           | R,S                                | FS,ME           | Norte América                       |
| <i>Encefalitis de California</i>                  | <i>Aedes, Culex</i>                            | Roedores                           | R                                  | FS,ME           | Asia, Europa, Norte América         |

<sup>a</sup>Arbovirus que provocan una viremia significativa en humanos. <sup>b</sup>Ecología de los ciclos de transmisión en orden de frecuencia: U (urbana), S (suburbana) y R (rural). <sup>c</sup>Sintomatología en humanos: FS (fiebre sistémica), FH (fiebre hemorrágica) y ME (Meningoencefalitis). **En negrilla**, arbovirus que circulan en Venezuela en focos enzoóticos y o que han producido brotes importantes en el país. (Modificada de: Bueno y Jiménez, 2010).

El dengue (Den) y su manifestación hemorrágica (DH) es una enfermedad viral febril aguda cuyo virus ARN de cadena simple es transmitido por mosquitos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti* y *A. albopictus* (Skuse), y es causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus. Los primeros registros conocidos se remontan a los primeros escritos de la China, en la Enciclopedia China de la Dinastía Chin, 265-420 d.C. (Gubler, 1998). Un hecho interesante es que los antiguos chinos ya pensaban que la enfermedad estaba relacionada a insectos voladores asociados al agua. El término "dengue" se originó en América entre 1827 y 1828, a raíz de una epidemia en el Caribe cuyos síntomas eran fiebre, dolor en las articulaciones y erupción cutánea. Los esclavos provenientes de África identificaron a esta entidad patológica como *dinga* o *dyenga*, homónimo del swahili "*Ki denga pepo*" que significa ataque repentino (calambre o estremecimiento) provocado por un "espíritu malo" (Maguina y col., 2005). Entre 1963 y 1964 se describió el primer brote de dengue clásico en América, en el Caribe y Venezuela (Valdés y col., 1999).

El dengue se caracteriza clínicamente por tener un comienzo repentino, fiebre que dura de tres a cinco días (rara vez más de siete días y suele ser bifásica), cefalea intensa, mialgias, artralgias, dolor retroorbital, anorexia, alteraciones del aparato gastrointestinal, erupción, y en algunos casos aparece tempranamente eritema generalizado. Suele surgir una erupción maculopapular generalizada aunque en las personas de piel oscura la erupción a menudo no es visible. Pueden presentarse fenómenos hemorrágicos de poca intensidad, petequias, epistaxis o gingivorragia, y, debido a cambios patológicos fundamentales, se manifiestan graves fenómenos hemorrágicos, como hemorragia de las vías gastrointestinales en casos de úlcera péptica o menorragia. La recuperación puede

acompañarse de fatiga y depresión duraderas. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucopenia con linfocitosis relativa; con menor frecuencia se observan trombocitopenia e incremento de las transaminasas. Las epidemias tienen carácter "explosivo", pero la tasa de letalidad es muy baja siempre que no se presente dengue hemorrágico (Chin y Ascher, 2001). Las manifestaciones hemorrágicas son atribuidas a cepas de gran virulencia (eje. Den-2 asiático) o infecciones secundarias que producen un fenómeno inmunitario que lleva a las manifestaciones hemorrágicas.

En el diagnóstico de laboratorio se utilizan pruebas inmunológicas de inhibición de la hemaglutinación (IH), fijación del complemento (FC), ELISA de bloqueo de anticuerpos IgG e IgM, así como las de neutralización (PRNT). La presencia del anticuerpo IgM, denota infección actual o reciente, suele detectarse entre el sexto y séptimo días después de comenzar la enfermedad, mientras que los anticuerpos IgG de "memoria" se generan posteriormente y denotan infecciones pasadas. Ambas son importantes como índices epidemiológicos de incidencia y prevalencia respectivamente.

En una estadística realizada por la OMS en el 2001, en 100 países fallecen más de 24.000 personas por esta enfermedad que es endémica en amplios territorios. Entre 1980 y el 2007 se registraron en el continente americano un poco menos de 8,5 millones de casos de dengue de los cuales más del 55% ocurrieron en América del sur. De esos 8,5 millones de casos, 2210 terminaron en muertes, y lo más alarmante es más del 60% de estas muertes ocurrieron entre el año 2000 y 2007, indicando un incremento sostenido en la última década (Tabla 2).

Tabla 2: Casos de dengue en el continente americano para el periodo 1980-2007 (Modificado de San Martín y col., 2010)

|                          |                    | Periodo de Tiempo |              |              |              |
|--------------------------|--------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
|                          |                    | 1980-9            | 1990-9       | 2000-7       | Total        |
|                          |                    | No. de Casos      | No. de Casos | No. de Casos | No. de Casos |
| Norte América            | Dengue total casos | 1213              | 350          | 796          | 2359         |
|                          | DF casos           | 1213              | 350          | 796          | 2359         |
|                          | DHF casos          | 0                 | 0            | 0            | 0            |
|                          | Fatalidades        | 0                 | 0            | 0            | 0            |
| América Central y México | Dengue total casos | 280584            | 519777       | 604507       | 1404868      |
|                          | DF casos           | 280.412           | 512665       | 567301       | 1360378      |
|                          | DHF casos          | 172               | 7112         | 37206        | 44490        |
|                          | Fatalidades        | 11                | 172          | 258          | 441          |
| Región Andina            | Dengue total casos | 120875            | 564640       | 891838       | 1577353      |
|                          | DF casos           | 118208            | 515926       | 826489       | 1460623      |
|                          | DHF casos          | 2667              | 48714        | 65349        | 116730       |
|                          | Fatalidades        | 73                | 279          | 331          | 683          |
| Cono Sur                 | Dengue total casos | 196497            | 1499598      | 3056054      | 4752149      |
|                          | DF casos           | 196493            | 1498721      | 3049262      | 4744476      |
|                          | DHF casos          | 4                 | 877          | 6792         | 7673         |
|                          | Fatalidades        | 0                 | 21           | 500          | 521          |
| Caribe Hispano           | Dengue total casos | 404514            | 111634       | 89525        | 605673       |
|                          | DF casos           | 394128            | 110448       | 88206        | 592782       |
|                          | DHF casos          | 10386             | 1186         | 1319         | 12891        |
|                          | Fatalidades        | 158               | 78           | 256          | 492          |
| Caribe no Hispano        | Dengue total casos | 29734             | 29406        | 89874        | 149014       |
|                          | DF casos           | 29565             | 28876        | 88816        | 147257       |
|                          | DHF casos          | 169               | 530          | 1058         | 1757         |
|                          | Fatalidades        | 0                 | 27           | 46           | 73           |
| Total                    | Dengue total casos | 1033417           | 2725405      | 4732594      | 8491416      |
|                          | DF casos           | 1020019           | 2666986      | 4620870      | 8307875      |
|                          | DHF casos          | 13398             | 58419        | 111724       | 183541       |
|                          | Fatalidades        | 242               | 577          | 1391         | 2210         |

En Venezuela, de acuerdo con cifras del MPPS en sus respectivos boletines, en el periodo 2001-2009 se han registrado más de 400 mil casos, que le confieren un carácter endemo-epidémico importante en el país, observándose una media por año de más de 44 mil casos, algo más de 800 casos por semana epidemiológica y, sabiendo que para las primeras 40 semanas epidemiológicas del año 2010 (Enero-Octubre) el MPPS reporta más de 99 mil casos, una cifra que supera en 160% del total de casos registrados durante el mismo periodo de 2009, estaríamos hablando de una media de más de 2400 casos por semana, es decir, un aumento de más del 250% en comparación con las cifras del periodo antes mencionado. Evidentemente es una enfermedad cuyos avances significativos para minimizar su incremento a nivel nacional han sido infructuosos.

El modo de transmisión del dengue es por medio de la ingesta sanguínea de mosquitos sobre humanos infectados. *Aedes aegypti* es el principal vector en América, aunque otras especies también transmiten el virus, como lo son *Aedes albopictus* en Asia, que se ha introducido desde la década de los 80's en América y en 2009 en Venezuela (Gratz, 2004; Navarro y col., 2009), mientras que otras especies pueden actuar como vectores secundarios en América como son *Aedes mediovittatus* (Coquillett) y *Aedes albifasciatus* (Macquart).

Tanto *A. aegypti* y *A. albopictus* poseen huevos resistentes a la desecación, factor fisioecológico determinante en la capacidad invasora y de dispersión de estas especies. Estos huevos, una vez depositados en recipientes con agua (siendo muy importantes los recipientes artificiales como cauchos usados y toneles de almacenamiento de agua) pueden

quedar adosados en las paredes del recipiente al secarse el envase. Los huevos pueden permanecer viables hasta por 6 meses, luego de los cuales al entrar en contacto con agua (de lluvia o de suministro por tubería) completan su embriogénesis, eclosionando al primer estadio larval que luego de 3 estadios más pasará a una fase pupal, emergiendo luego los adultos voladores, cuyas hembras son la fase infectante y transmisora del virus.

El hombre efectúa por vía aérea, marítima y terrestre, el transporte pasivo de huevos de las especie *Aedes aegypti* y/o *albopictus*. En el caso de *A. aegypti*, sus hábitos son netamente domésticos, con radicación de sus criaderos en las viviendas o en sus cercanías (Salvatella, 1996). Los recipientes desechados, neumáticos usados, latas, chatarra, etc., que se llenan con las lluvias se convierten en hábitats acuáticos para las fases inmaduras de este vector. Por otro lado, los recipientes útiles, de almacenamiento de agua (tanques, cisternas, barriles de 200 litros u otros para el mismo fin), los floreros y los bebederos de animales también contribuyen a la cría del mosquito (Barrera y col., 2000), el cual deposita sus huevos en agua limpia y reposada a la altura de la interface aire-agua.

Los huevos, menores al milímetro de largo, son inicialmente de color blanco, para tornarse negros con el desarrollo del embrión, que evoluciona en óptimas condiciones de temperatura y humedad en un lapso de 1 a 2 días (Salvatella, 1996). Luego de este periodo, los huevos son capaces de resistir desecación y temperaturas extremas por un periodo de siete meses a un año.

Las larvas que emergen inician un ciclo de cuatro estados larvarios, creciendo a lo largo de tres mudas desde un largo de 1 milímetro a los 6 ó 7 milímetros finales. Su desarrollo se completa en condiciones favorables de nutrición y con temperaturas de 25 a 29 ° C, en 4 a 5 días, estando dotadas de movimientos característicos verticales entre fondo y superficie, disponiéndose en forma de “ese” (S) durante los mismos. Son incapaces de resistir temperaturas inferiores a 10° C como también a superiores a 44 o 46° C, impidiéndose su paso a pupa a temperaturas inferiores a los 13° C (Salvatella, 1996).

La pupa no requiere alimentación y entre 28 y 32° C completa su desarrollo hasta la emergencia del adulto entre 1 y 2 días. Las variaciones extremas de temperatura (intervalos diarios de temperatura) pueden dilatar este período. El ciclo completo de *Aedes aegypti*, de huevo a adulto, se completa en óptimas condiciones de temperatura y alimentación, entre 7 y 10 días.

Las hembras hematófagas poseen hábitos de alimentación diurnos y crepusculares, asociado directamente a los domicilios humanos (intra y predomiciliar), con picos de actividad normalmente bimodal, con gran afinidad a alimentarse del hombre (antropofílico), mientras que el macho se alimenta de néctar de las flores (Salvatella, 1996). Sin embargo, el adulto es la fase transmisora, la fase de huevo y su resistencia a la desecación representa el factor decisivo en la ecología de estas especies.

En la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales del mundo donde el dengue es endémico, la epidemia es estacional. El aumento de la temperatura y la precipitación

puede llevar a aumentos poblacionales de *Aedes aegypti* (Johansson y col., 2009, Barrera y col., 2011).

Varios estudios señalado características climáticas que presentan las zonas donde se produce la transmisión (Hales y col., 2002; Peterson y col., 2005). Sin embargo, a pesar de que los datos empíricos demuestran la correlación entre la temperatura y la precipitación con la transmisión de dengue, no se ha demostrado cuál es la combinación de las variables asociadas a estos datos climáticos que influyen en la transmisión a una escala local-regional; algunos autores señalan como significativa la precipitación mensual acumulada y la temperatura media en el aumento de la transmisión del dengue, mientras que otros sugieren el número de días de lluvia (independientemente de la cantidad) y la temperatura mínima las que se asocian positivamente con la incidencia (Johansson y col., 2009).

No obstante, el clima genera una fuerte influencia en el aumento poblacional de *Aedes aegypti*, como lo describen Barrera y col. (1995; 2011), los factores socioeconómicos también contribuyen al aumento de las poblaciones de este vector; estos autores sugieren que el crecimiento acelerado de las ciudades en la región de las Américas sin el correspondiente desarrollo de los servicios básicos para la población, desencadena en un potencial elevado para la transmisión de esta enfermedad, ya que, más personas generan más desechos sólidos, por lo que si el sistema de recolección de la misma es insuficiente, y quedará un remanente no recolectado, incrementando los recipientes como potenciales criaderos de *Aedes aegypti*. Adicionalmente, la mayoría de las nuevas barriadas no planificadas e invasiones de terrenos no cuentan con servicio de agua potable por tubería, la



cual debe ser obtenida por camiones cisternas y almacenada en distintos tipos de recipiente entre ellos el más importante los barriles o toneles de 200 litros, que en su gran mayoría no son tapados y esto se desencadena automáticamente en más criaderos productivos para el mosquito. Este factor determina que la transmisión en períodos de sequía no elimine el vector ni se interrumpa la transmisión del virus circulante. La persistencia y densidad del vector en todo el año produce una transmisión endémica y la acumulación de diferentes serotipos del dengue en circulación en la población humana, una posible hiperendemia de Den y DH (Barrera y col., 2000).

### 3. ANTECEDENTES

En Venezuela se realiza el registro casos de dengue desde los años cincuenta, década en la cual el promedio de casos anuales fue de 25. En los años 60 ocurrió una fuerte epidemia durante 1964 en la cual se notificaron 18.315 casos. Brotes de Den-1 ocurrieron en los años 70's, pero es en 1989 cuando se produce el primer un brote de DH en el país, en Maracay, Estado Aragua, producto de la entrada del serotipo Den-2 asiático. Esta epidemia abarcó 17 de los 22 estados del país, con 2.665 casos y 27 defunciones. En los años subsiguientes (1990-1998) ha continuado la transmisión de Den y DH, llegando a ser el país que ha reportado el mayor número de casos de DH, convirtiéndonos en un país endemo-epidémico para DH y sobrepasando a la epidemia ocurrida en Cuba en 1981 donde hubo 10.312 casos como el primer país americano con DH.

Las estadísticas del año 1998 indican que hubo 33.674 casos de Den, con 6.308 casos de DH y 45 decesos (Suárez, 2000). En la última década (2000-2010) se han registrado un total de 601.198 casos de acuerdo con los correspondientes boletines epidemiológicos de cada año emitidos por el MPPS (Tabla 3). Los casos de dengue reportados en 2010 superan los 120.000, una cifra 182% mayor del total de casos registrados durante el 2009 y superior al total de casos registrados entre el año 2000 y 2001, siendo este último año el periodo en el cual se habría registrado el brote más alarmante en los últimos 10 años, es decir, la cifra alcanzada para el año 2010 son las más elevadas de la historia de la enfermedad en el país según el boletín epidemiológico del MPPS.

Tabla 3: Casos de dengue totales en Venezuela para el periodo 2000-2010, según cifras oficiales del MPPS

| Año                        | 2000   | 2001   | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   | 2010    |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Nº casos totales (DF y DH) | 21.101 | 83.180 | 37.676 | 26.996 | 30.693 | 42.198 | 39.860 | 80.646 | 48.048 | 65.869 | 124.931 |

En la actualidad, los procesos de descentralización de los servicios de salud que se llevan a cabo en una gran cantidad de países, exigen programas de salud que sean más eficientes y efectivos para la toma de decisiones. Para cumplir con esta exigencia es necesario disponer de sistemas de información versátiles y eficientes que permitan identificar áreas con mayor probabilidad de ocurrencia de epidemias así como reconocer áreas urgidas de programas de salud, con el fin de realizar un direccionamiento de los recursos de forma óptima y efectiva.

La generación de mapas de riesgo mediante sistemas computarizados es una herramienta sumamente útil para la retrospección histórica, la prospección y predicción de ubicación de focos infecciosos o como los denomina Barrera y col. (2000) y Grillet y col. (2009) “focos calientes”, siendo indispensables para modelar las interacciones ambientales que afectan y determinan los eventos de infección, entre otras aplicaciones.

El desarrollo de tecnologías orientadas al almacenamiento, análisis y salida gráfica de la información geoespacial, le ha dado una nueva orientación a la forma de estudiar la Ecoepidemiología. En este marco resultan protagonistas los denominados Sistemas de Información Geográfica (SIG). Los SIG pueden definirse como programas que almacenan,

gestionan, manipulan y representan gráficamente datos con algún tipo de componente espacial (Bosque, 1997; Burroughs y McDonnell, 1998; Cebrian, 1988), basados en la generación de mapas con superposición de capas de información interactiva sobre imágenes producto de sensores remotos.

En 1993, la Organización Mundial de la Salud propuso utilizar los SIG para elaborar pronósticos sobre varias patologías de fuerte carga ambiental y crea un grupo de estudio para implementar un plan global para realizar acciones contra la malaria basado en el uso de los SIG (Curto y col., 2003).

La Ecoepidemiología, como toda área de la ciencia, es cambiante en función de las herramientas que proporcionen mejoras para su desarrollo, y en aras de este avance ingresan los SIG en epidemiología. La utilización de los SIG en el área de la salud pública es relativamente reciente. La aplicación de los mismos ha tenido sus raíces en otros campos tales como el mercadeo, el transporte, la seguridad pública y desde luego, en el monitoreo de fenómenos geológicos y climáticos de la tierra. Los SIG pueden aplicarse en epidemiología (SIG-Epi) para diferentes aspectos, la mayoría de ellos conectados entre sí. Entre algunos de los usos más comunes se tienen: la determinación de la situación de salud en un área, la generación y análisis de hipótesis de investigación, la identificación de grupos de alto riesgo para la salud, la planificación y programación de actividades y el monitoreo y evaluación de intervenciones de control. Los SIG-Epi pueden utilizarse para determinar patrones o diferencias de situación de salud ante perspectivas de agregación

particulares, que van desde el nivel continental, pasando por el regional, nacional, estatal y municipal o distrital hasta el nivel local.

La epidemiología es la búsqueda de conocimiento en relación con la etiología de la enfermedad, en la comprensión de los factores de riesgo o sobre los efectos de las intervenciones. Para demostrar las relaciones de causa y efecto, el filósofo Karl Popper hizo hincapié en la necesidad de elaborar una hipótesis teórica sobre la base de los datos observados, que luego se convierte en una hipótesis comprobable que puede ser impugnada de forma experimental con nueva información (falseabilidad). El objetivo es entonces refutar o corroborar las hipótesis por la exposición a repetidos experimentos (Chalmers, 1999). La epidemiología espacial es particularmente fuerte en la primera parte del planteamiento de Popper a la investigación científica, pero no tanto cuando se trata de pruebas de hipótesis a través de la experimentación. La epidemiología panorámica proporciona las herramientas necesarias para la evaluación estadística, aunque muchas de estas herramientas son aún relativamente desconocidas para la mayoría de los epidemiólogos. En respuesta a una mayor concientización de los peligros de salud ambiental, varios protocolos han sido desarrollados para mejorar el rigor científico de las investigaciones encaminadas a identificar los parches (focos) espaciales de enfermedades. Sin embargo, sí es necesario enfatizar que en todas las investigaciones epidemiológicas consistentes, la inferencia causal definitiva es difícil, sino imposible de obtener a través del análisis de los datos epidemiológicos (Pfeiffer y col., 2008)

Rojas y col. (2003) realizan un estudio sobre la evolución y las tendencias de la geografía y la salud en América Latina, siendo su uso incrementado consistentemente desde 1998. En Venezuela, el uso de SIG ha sido productivo en los últimos años, orientándose hacia enfermedades como Malaria, Encefalitis equinas, Oncocercosis y dengue.

En malaria, Barrera y col. (1998) resultó el primer aporte sobre esta enfermedad utilizándose sensores remotos y SIG en Venezuela, realizando análisis espacio-temporal del proceso de la reintroducción de la malaria en la población humana en la zona de Santa Fe, estado Sucre, determinando como factores de riesgo malárico para la zona de Santa Fe: Altitudes menores a 50 m sobre el nivel del mar, pendiente del terreno inferior al 10%, viviendas ubicadas a menos de 1 Km de criaderos de *Anopheles aquasalis*, especialmente aquellas cercanas a ríos y próximas a canales, presencia de vegetación boscosa o de manglar, concentraciones urbanas y presencia de herbazales altos (caña amarga). En esa misma línea, Barrera y colaboradores en 1999 en la misma zona describen como factores de riesgo para la transmisión la densidad poblacional humana, la proximidad a los hábitats de los mosquitos pre-adultos (<500m) y el número de criaderos en las cercanías.

Delgado y col. (2003) utilizaron una aproximación mediante la ecología de paisajes, sensores remotos y SIG, generando nuevas perspectivas para el manejo de la malaria en el estado Sucre, Venezuela. Grillet y col. (2009) describen el patrón espacio-temporal de la malaria durante los últimos 12 años en el Estado Sucre, Venezuela, con el objetivo de detectar la existencia de focos de alta transmisión de *Plasmodium vivax* o focos calientes, mediante métodos de estadística espacial. Aunque la incidencia de malaria ha disminuido

considerablemente en la región por medidas de control no orientadas espacialmente, el riesgo de infección se ha concentrado y aún persiste en 6 de estos focos calientes, siendo éstos fuentes potenciales de brotes epidémicos de malaria en la región. Finalmente, sugieren que la estratificación epidemiológica espacial es necesaria para orientar y promover programas de control de malaria más efectivos y eficientes.

Grillet y col. (2010) determinan también mediante SIG y análisis de estadística espacial local y regresión geográfica repesada patrones de incidencia y persistencia de malaria en Sucre. Estos autores muestran cómo los análisis geospaciales son mejorados por el uso de estas pruebas, corroborando y asociando la persistencia con densidad humana, bajas altitudes y proximidad al cuerpo acuático.

En epidemiología de Encefalitis Equina Venezolana (EEV), Barrera y col. (2001) mediante el uso de análisis geospaciales determinan la capacidad de alcance de mosquitos vectores enzoóticos del virus pudiendo ocupar entre el 87 y 97% del área por vuelo entre 1-3 Km de los focos enzoóticos, así los humanos que se encuentran dentro de esa área están en riesgo de infección y los equinos que permanecen en esta área deben tener una protección natural (anticuerpos), lo que evita brotes dentro de esa área, mientras que aquellos fuera de esas áreas calientes pueden tener el riesgo de infección si no poseen la vacuna (Barrera y col., 2001).

Recientemente, Martínez (2008) determina las áreas de transmisión enzoótica en el Municipio Obispos del Estado Barinas, determinando mediante datos de serología IgG en

bovinos sentinelas (sero-prevalencia) y SIG las zonas de posible transmisión de la variante de EEV enzoótica ID y las áreas de brotes con la variante epizoótica IC.

Como herramienta analítica, los SIG-Epi proveen otras perspectivas a los datos más allá de su simple despliegue en un mapa. Por ejemplo, el sistema puede calcular la superficie de un polígono territorial mientras que el manejador de bases de datos puede utilizar las fuentes de datos demográficos o climáticos. De esta manera es posible calcular estimaciones de la densidad poblacional, promedios y estimaciones de las variables climáticas, etc. Los análisis geoespaciales y SIG se están fortaleciendo continuamente en tecnología y análisis estadísticos, los cuales hacen cada vez más confiables a estas herramientas. Existe un gran potencial para el uso de las nuevas tecnologías y enfoques para orientar con mayor eficacia la vigilancia, la prevención y control de los recursos y reducir las infecciones transmitidas por vectores (Eisen y Eisen, 2010).

Particularmente, en Den y DH se ha abordado el efecto que ejerce la disponibilidad y frecuencia de los servicios básicos, las variables socioeconómicas y climáticas sobre el aumento de las poblaciones de *Aedes aegypti* en América y particularmente en Venezuela, (Johansson y col., 2009; Mondini y col., 2009; Getis y col., 2003; Barrera y col., 2000, 2011; Guagliardo y col, 2010).

Los aspectos ecológicos, entomológicos y socioeconómicos del dengue también han sido estudiados en Venezuela, mostrando en zonas de alta prevalencia e incidencia un patrón asociado a los periodos de lluvias y a la deficiencia en los servicios públicos como el



suministro de agua potable por tubería, recolección y disposición de desechos sólidos (Barrera y col., 1993, 1996, 2000). Particularmente en Maracay, Estado Aragua, que se ha convertido en una región hiperendémica para Den y DH, se estratificó la ciudad con la ayuda de un SIG y mediante un análisis de la persistencia, incidencia y prevalencia del dengue por medio de diagnósticos clínicos registrados de 1993 a 1998, y se encontró que el patrón espacial de la incidencia del dengue fue estable durante los años estudiados y se encontraron relaciones positivas y significativas de la incidencia del dengue por barrio entre pares de años. La persistencia del dengue se relacionó directamente con la incidencia mensual por barrio. Estos patrones espaciales facilitaron la estratificación de la ciudad en tres estratos: 68 barrios sin dengue aparente, 226 barrios con baja persistencia y prevalencia, y 55 barrios con alta persistencia y prevalencia, (Barrera y col., 2000). De esta forma estos autores recomiendan otorgar alta prioridad de control a estos 55 barrios que ocupan 35% del área urbana y presentaron 70% de todos los casos de dengue.

Barrera y col. (2002), también en Maracay, estudiaron las relaciones entre DH y las variables ambientales, explorando las relaciones entre los servicios públicos y los índices médicos como índice de casas (IAC), Breteau (IB) y presencia de adultos en reposo en áreas sin dengue, y con baja y alta incidencia/persistencia. Sus análisis sugieren que el DH se ha establecido como resultado de una combinación de nuevos serotipos y cepas más patógenas, alta densidad y distribución del vector resultado de los inadecuados servicios públicos y carencia de programas efectivos de control. Den y DH se correlacionaron con la precipitación y humedad relativa, sin embargo la transmisión es continua en periodos de sequía producto de la acumulación de recipientes de almacenamiento de agua. La

frecuencia y duración de las interrupciones de suministro de agua fueron también factores importantes en la persistencia del vector, así como de la transmisión.

Particularmente, en la región Andina de Venezuela, se ha incrementado la incidencia/prevalencia del Den y DH en los últimos 10 años; para la década de los noventa el total de casos promedio anual era inferior a 200 casos, mientras que, en la última década dicho promedio aumento un 350% aproximadamente de acuerdo con cifras del MPPS. Esta región está caracterizada por marcadas diferencias en pisos altitudinales y por ende en factores climáticos como precipitación, temperatura promedio e intervalos de temperatura diaria. Existen también asentamientos humanos (pueblos, ciudades) cercanas al nivel del mar, grandes ciudades en altitud cercana a los 2000 metros (ej., Ciudad de Mérida) así como por encima de los 2000 metros, límite superior de la distribución altitudinal de *A. aegypti* (Navarro y col., 2010).

No obstante, sólo recientemente se ha iniciado una serie de estudios para inferir los posibles factores de riesgo de infección con dengue en esta región por Fitzpatrick y col., (2009) y Guagliardo, y col. (2010) en el Estado Mérida. En el primero de ellos se evaluó la influencia relativa de la altura (y por consiguiente, el clima) y las variables a nivel de barrio como la demografía humana, la accesibilidad de agua potable, la regularidad de la recolección de basura, la cubierta vegetal, y la historia reciente de la utilización de la tierra sobre la prevalencia de *A. aegypti*. Para Guagliardo (2010), el objetivo de estudio fue investigar los principales factores ambientales y socioeconómicos que influyen en la distribución de larvas de *A. aegypti*. Ambos trabajos concluyen principalmente que zonas

altas cercanas a los 1900 metros de altitud poseen presencia abundante de larvas y que a alturas mayores no se registró presencia del vector, mientras que en las zonas bajas predominaron los toneles de 200 litros como criaderos de *A. aegypti* y en zonas altas cauchos desechados y materos fueron predominantes pero menores en número que en zonas bajas. Por otra parte la temperatura y la vegetación resultaron variables predictivas para la cría de *A. aegypti*, pero no así la demografía y los datos socioeconómicos.

El Estado Mérida tiene un patrón heterogéneo de altitud, temperatura, precipitación y humedad relativa; por otra parte, los servicios públicos aunque deficientes, parecen ser de mayor calidad que en otras zonas del país (ejemplo: Maracay y zonas costeras). Este patrón parece influir en la distribución y densidad del vector según Guagliardo y col. (2010), debido a que zonas altas poseen mejor servicio de agua potable por tubería, ocasionando que la abundancia de recipientes positivos para *A. aegypti* sean otros depósitos como cauchos, materos, floreros, y no recipientes de almacenamiento como toneles de 200 litros, mientras que un patrón tal vez concordante con otras zonas como Maracay es encontrado en zonas bajas como El Vigía.

Las diferencias en altitud, precipitación (abundante y sin periodos de sequía fuerte en zonas altas), temperaturas promedio, intervalos diarios de temperatura y humedad relativa tienen como consecuencia diferencias en frecuencia y abundancia de sitios preponderantes de cría para el vector y su desarrollo desde el huevo hasta el adulto transmisor, así como sus ciclos de actividad, haciendo de esta región un sitio de comparación de patrones

epidemiológicos en dengue seguramente muy contrastantes a las zonas bajas clásicamente estudiadas.

En el presente trabajo se pretende determinar los factores climáticos, socioeconómicos y entomológicos que permitan inferir áreas de riesgo en transmisión de dengue en el Estado Mérida, así como las variables que influyan en la transmisión en baja tasa (endemia) y en brotes epidémicos, con base en el estudio de las serie temporales de datos de casos clínicos confirmados por laboratorio (IgM) por parroquia para el período 2001-2009, mediante análisis geospaciales *ad hoc*. Para este estado no se cuenta con un modelo de estimación geo-espacial que permita generar estrategias de control eficiente.

## 4. OBJETIVOS

### General:

- Generar un análisis espacial retrospectivo de los factores de riesgo para la transmisión de dengue, basado en el poder estratificante de las variables climáticas, socioeconómicas y entomológicas en el Estado Mérida, Venezuela.

### Específicos:

- Estratificar epidemiológicamente al Estado Mérida en función de la incidencia de dengue entre 2001-2009.
- Analizar y apoyar estadísticamente la existencia de una relación temporal entre la prevalencia de dengue y las variables ambientales.
- Evaluar la capacidad predictiva de los variables climáticas, de paisaje y socioeconómicas sobre la casuística de dengue, para el Estado Mérida.
- Evaluar la capacidad predictiva de los datos entomológicos y socioeconómicos sobre la casuística de dengue, localmente, para las ciudades de Mérida, Ejido y El Vigía.

### Hipótesis de trabajo

Hipótesis 1, Razonamiento: El dengue es una enfermedad asociada a zonas urbanas, no obstante se reportan casos en zonas semi-urbanas y rurales debido a la reproducción en dichas zonas del hábitad particular que suele ser utilizado por *A. aegypti*, desencadenando en una distribución cada vez más amplia del mismo. La mayor cantidad de casos de dengue

en el Estado Mérida corresponden a las parroquias de Ciudad de Mérida, otras ciudades como El Vigía y Ejido igualmente representan las zonas de mayor actividad urbana del estado. Ciudad de Mérida muestra una densidad poblacional mayor y personas que viven alejadas de Ciudad de Mérida se trasladan a ésta durante el día por motivos de trabajo, comercio, entretenimiento o por motivos de salud, por tanto:

*La mayor incidencia y prevalencia debe estar asociada a los principales centros urbanos como Ciudad de Mérida, Ejido y El Vigía.*

Hipótesis 2, Razonamiento: El relieve del Estado Mérida tiene una influencia determinante en la distribución del vector debido a la ecología del mismo y sus límites altitudinales, por esta razón:

*La incidencia/prevalencia del dengue debe estar inversamente correlacionada con la altitud, con ausencia de casos por encima de 2000 m, límite altitudinal de distribución esperado para *Aedes aegypti*.*

Hipótesis 3, Razonamiento: La precipitación en esta región (basado en las estaciones funcionales) tiene un patrón *sui generis*. No existe un periodo de sequía fuerte y el periodo de lluvias es extenso en el año. Muchas de las áreas altas parecen poseer un suministro de agua aceptable o poseen fuentes naturales. Por tanto, los recipientes de cría deben estar asociados a depósitos de mediana utilidad (floreros y materos), cauchos y diversos desechos sólidos, de esta manera:

*El aumento en abundancia y persistencia del vector deben estar correlacionados directamente con el período de lluvias y por ende con la incidencia del dengue en el Estado. Sin embargo, localmente, ciudades de baja altitud pudieran ser afectadas en mayor proporción por deficiencias en el suministro de agua; esto traería como consecuencia un periodo de transmisión prolongado, generando una correlación no significativa entre la persistencia del vector y la precipitación.*

Hipótesis 4, Razonamiento: La mayor actividad de picada de *Aedes aegypti* está asociada con temperaturas entre 20 y 32° C, típicas de ambientes tropicales. La disminución drástica de la temperatura media diaria y el aumento del intervalo diario de temperatura (máximas-mínimas) afectan notablemente la ecología del vector (tiempo de desarrollo del ciclo de vida larva-adulto y la actividad de picada del adulto), por estas razones:

*Se espera una correlación negativa de la incidencia de dengue con el aumento del intervalo diario de temperatura, mostrando mayor incidencia a menores intervalos de temperatura diaria.*

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### Área de estudio:

El área de estudio es el Estado Mérida, Venezuela (figura 1), el cual presenta una extensión de 11.300 Km<sup>2</sup> que corresponden al 1,23% del territorio nacional. Está ubicado en el sur-occidente del país, limitando al norte con los Estados Zulia y Trujillo, al sur con Táchira y Barinas, al este con Trujillo y Barinas y al oeste con Táchira y Zulia. Su capital es la Ciudad de Mérida, un importante centro estudiantil y turístico ubicado en el centro del estado, entre la Sierra Nevada y la Sierra La Culata, a una altura de 1.630 m. Está compuesto por 23 Municipios y 86 Parroquias de acuerdo con el Nomenclador de Centros Poblados de Venezuela, generado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) con base en el censo poblacional del año 2001. De acuerdo con la proyección poblacional generada por el mismo Instituto en base al censo ya mencionado, para el año 2010 este Estado cuenta con una población de 892.031 habitantes, lo que representa el 3,1% de la población total venezolana.

Este Estado es el más montañoso del país (figura 2), lo atraviesan tres sierras de la Cordillera de Los Andes, que son La Sierra Nevada de Mérida, con su punto culminante el Pico Bolívar de 5.007 m, la cumbre más alta del país; la Sierra de Santo Domingo, que está localizada al este del páramo de Mucuchíes, con su punto culminante en el pico de Mucuñuque a 4.672 m; y la Sierra del Norte o de la Culata, como su nombre lo indica, está situada en el norte del estado y termina en Agua Viva del Estado Trujillo, su punto más alto es el paramo La Culata a 4.487 m.



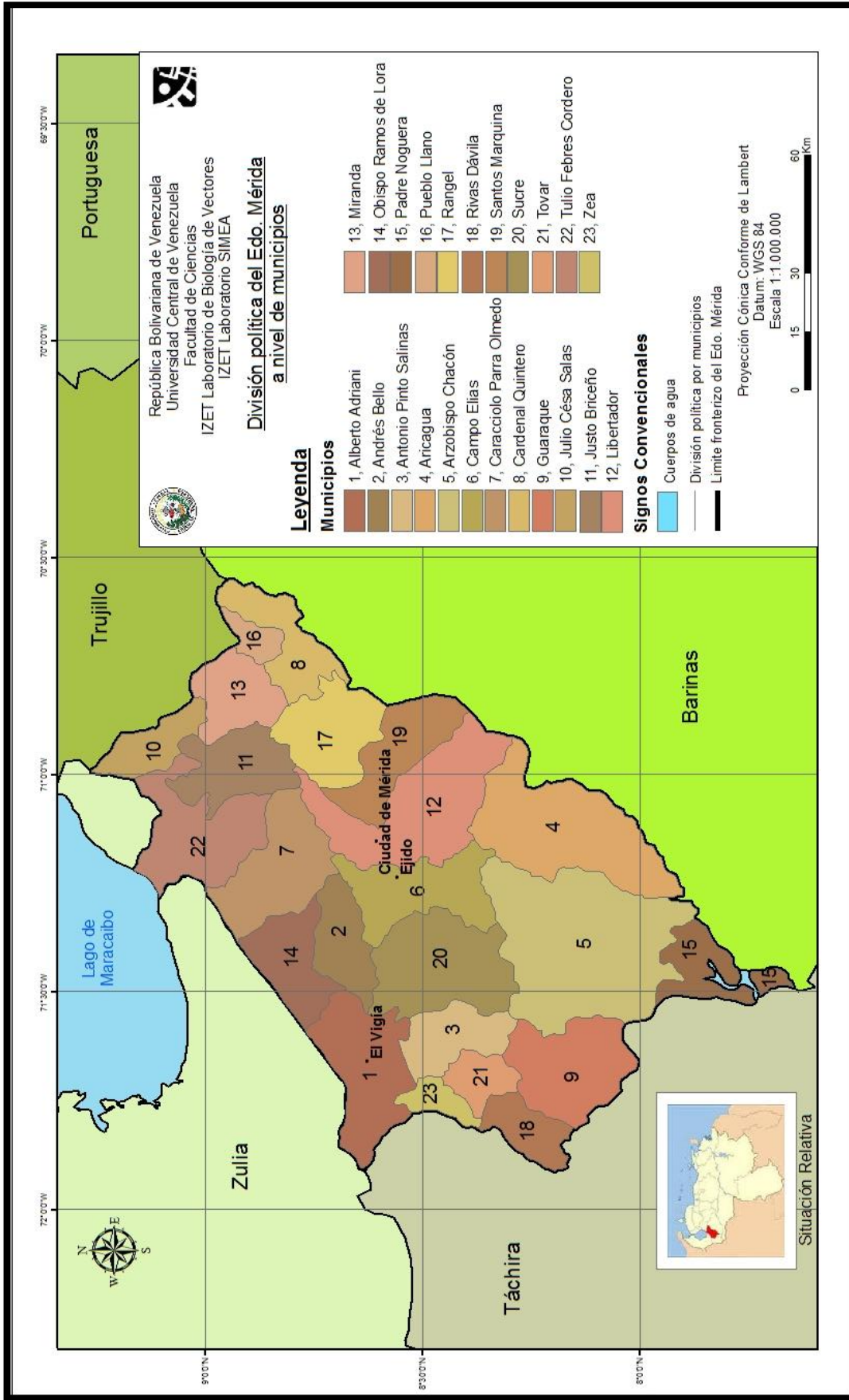


Figura 1. División política del Edo. Mérida a nivel de municipios

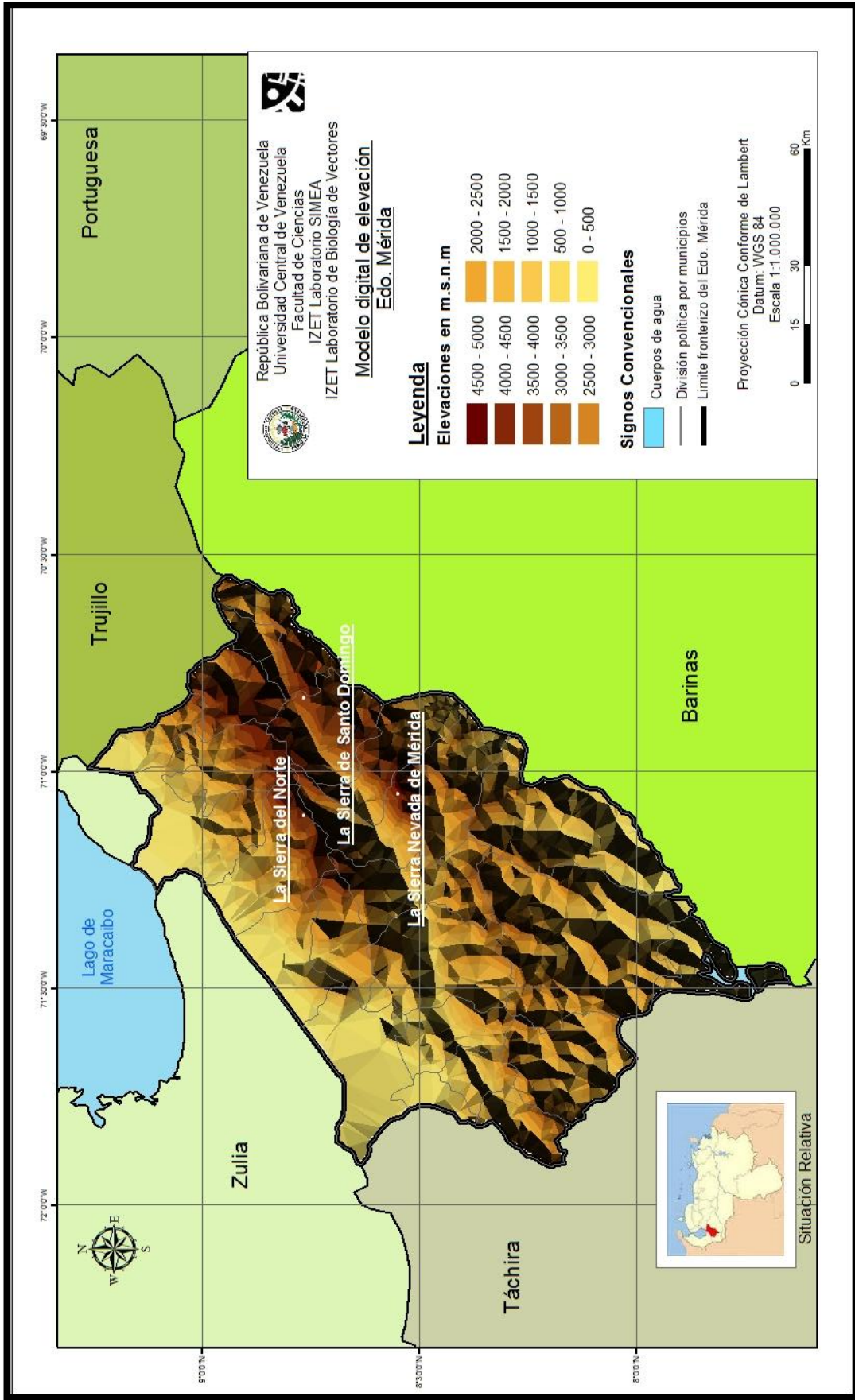


Figura 2: Modelo digital de elevación Edo. Mérida

### **Descripción de los datos:**

Datos epidemiológicos: Los casos de dengue diagnosticados clínicamente en Venezuela, son directamente reportados a las divisiones regionales del MPPS mediante el llenado de una planilla que contiene entre otros datos: nombre completo del paciente, dirección completa del domicilio del paciente, fecha de cuando comenzó la sintomatología, fecha de cuando acudió al centro de salud, si viajó o no las semanas previas a presentar las manifestaciones de la enfermedad y síntomas generales. Adicionalmente, luego de practicar el correspondiente análisis serológico a la muestra tomada del paciente (detección de anticuerpos IgM de infección reciente), se anexa el resultado final de laboratorio indicando si en efecto el paciente presentaba o no evidencia indirecta o no de infección reciente con el virus del dengue (positivo o negativo al virus del dengue), resultando así en la confirmación de laboratorio al diagnóstico clínico.

Se utilizaron sólo los datos de casos positivos diagnosticados por laboratorio que son autóctonos del lugar de diagnóstico, es decir, que el paciente no se haya infectado en otro lugar y reciba la asistencia médica dentro del área de estudio. El acceso y revisión de las planillas por cortesía de la Corporación Merideña de Salud (CORPOSALUD, Dra. Lupe Segovia) fueron transcritas al formato digital para generar la matriz de datos epidemiológicos, quienes se les entregó la base de datos digitalizada. Los datos se agruparon y sumaron por semana epidemiológica desde la semana 1 del año 2001 hasta la semana 52 del año 2009, con un total de 469 semanas epidemiológicas. Los casos proceden de las 86 Parroquias que conforman el Estado, siendo un total de 6.945 casos (un total de

9.229 planillas). No todos estos lugares presentan las condiciones ecoepidemiológicas requeridas para que ocurra transmisión de dengue, sin embargo, hay ocurrencia de casos en varios de estos lugares aunque no periódicamente, por lo que se tomó la decisión de incluir todas las Parroquias en el análisis.

Datos Climáticos: Los datos climáticos fueron tomados de la Red Bioclimática de Mérida (REDBC) y corresponden a las estaciones presentes en la tabla 4, ubicadas geográficamente de acuerdo con la figura 3.

| Tabla 4: Mostrando las diferentes estaciones climáticas de las cuales se obtuvieron los datos para los análisis |                         |                        |                      |  |  |
|---|-------------------------|------------------------|----------------------|--|--|
| <b>Nombre de la estación</b>  | <b>Longitud (Oeste)</b> | <b>Latitud (Norte)</b> | <b>Altura (msnm)</b> | <b>Descripción de la ubicación</b>   | <b>Datos diarios disponibles (periodo)</b> |
| Chama   | 71°44'33"               | 08°43'27"              | 54                   | Sur del Lago de Maracaibo, Km 41, Vía Santa Bárbara del Zulia a El Vigía.  | 2001-2005                                  |
| Mucujúm   | 71°06'36"               | 08°39'00"              | 2200                 | Sector El Vallecito al Norte de la ciudad de Mérida, Parroquia Milla   | 2000-2004<br>2005-2008                     |
| Santa Rosa  | 71°08'30"               | 8°37'30"               | 1940                 | Se sitúa al noroeste de la ciudad de Mérida, en el sector Santa Rosa, Parroquia Milla  | 1974-1994<br>1996-2001                     |
| San Juan  | 71°21'00"               | 08°31'00"              | 950                  | Se sitúa al suroeste de la ciudad de Mérida, en el centro poblado San Juan de Ejido.   | 1996-2001                                  |
| La Hechicera  | 71°09'30"               | 08°38'00"              | 1950                 | Se sitúa al Noroeste de la ciudad de Mérida en la Parroquia Milla  | 2000-2004                                  |
| Ciplat  | 71°37'47"               | 08°56'22"              | 54                   | Se sitúa en el Sur del Lago de Maracaibo, carretera vía cuatro esquinas Pueblo Nuevo, El Chivo, sector el Tocuyo, municipio Francisco Javier Pulgar, Estado Zulia. | 2002-2003                                  |

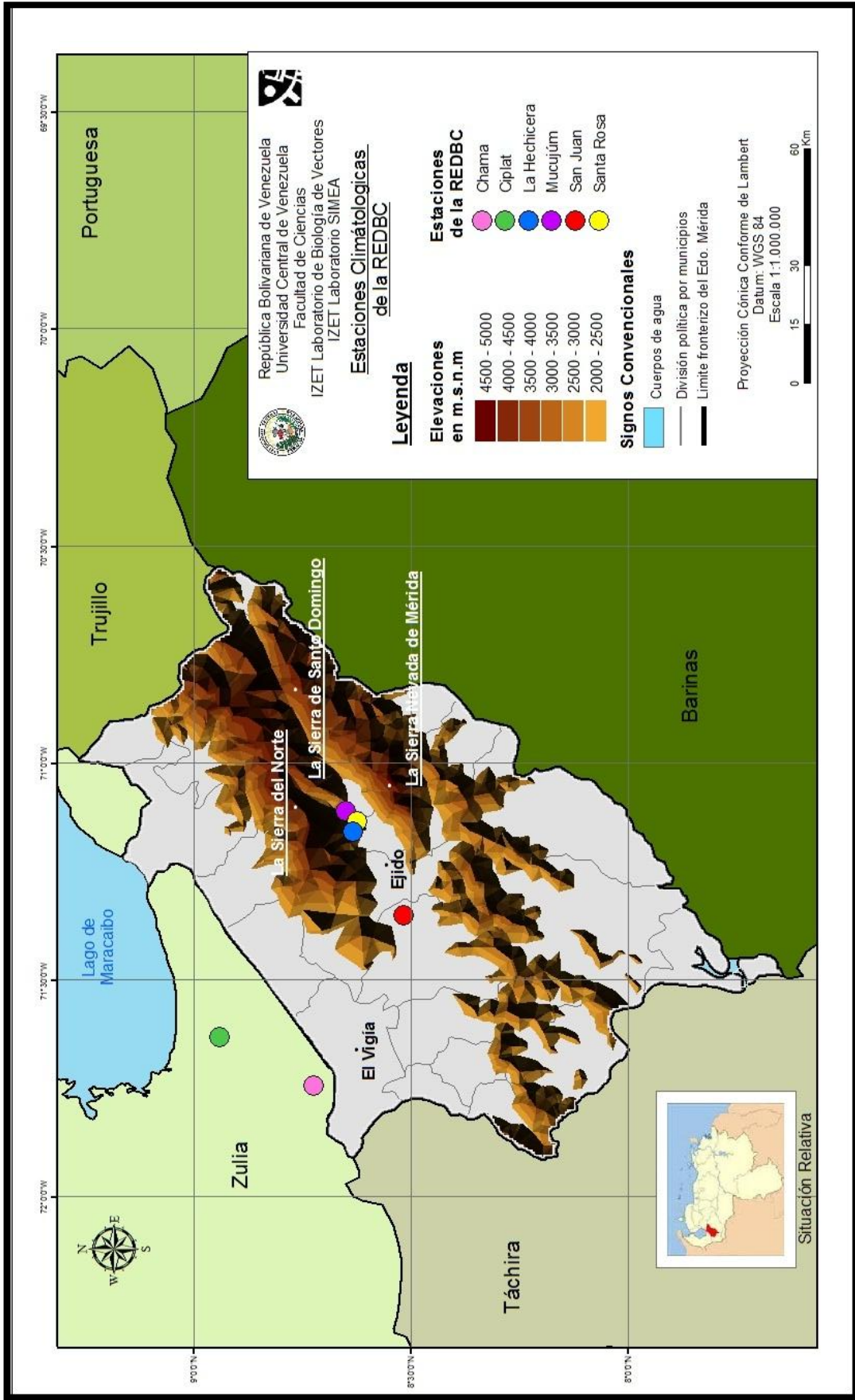


Figura 3. Estaciones climatológicas de la REDBC

Con los datos climáticos se construyó una matriz organizada bajo la misma escala temporal que los datos epidemiológicos. Para las estaciones cuyos datos no corresponden al periodo de estudio, se realizaron estimaciones de estos datos mediante algunos de los métodos de estimación y ajustes de datos climáticos según Guevara (2003). Estos métodos son: El método Racional, el de la Distancia (para datos de precipitación), el método Diferencial de Masas y la Estimación de la Temperatura Media mediante el gradiente altotérmico y finalmente la Estimación mediante el Análisis Armónico. Con todas estas técnicas se completó la matriz de datos climáticos.

Datos Socioeconómicos: Las variables socioeconómicas globales fueron obtenidas de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística, la cual es generada tomando en cuenta el último Censo Poblacional realizado en el país en el año 2001, estas variables son: número de individuos por parroquia, número de viviendas por parroquia, número de viviendas sin suministro de agua por tubería y número de viviendas sin servicio de recolección de desechos sólidos por parte del aseo urbano. Fueron incluidas variables locales estimadas para Mérida, El Vigía y Ejido para los análisis locales efectuados por Guagliardo y col. (2010) las cuales son: tipo de vivienda, número de entradas que tiene la vivienda, número de recipientes que almacenan agua, tipo de recipiente que almacenan agua.

Datos Entomológicos: Se utilizaron los datos entomológicos tomados por Guagliardo y col. 2010 para tres localidades del Estado Mérida: Ciudad de Mérida, El Vigía y Ejido. El

índice empleado fue el índice Aédico de viviendas (la proporción de casas examinadas que fueron positivas para *A. aegypti*, pupas o larvas).

### **Software utilizado y análisis estadísticos**

Los análisis estadísticos como series temporales, correlaciones, entre otros fueron realizados con el programa STATITISCA 6.0 StatSoft, y los análisis geoespaciales en su totalidad con el programa ArcGis 9.3 Esri.

Análisis de series temporales: Se aplicó con la finalidad de estudiar la evolución temporal de la asociación entre la serie epidemiológica y las series climáticas. Al considerar estas series como modelos aditivos, es decir, modelos compuestos por una tendencia más una estacionalidad más el azar (Arnau, 2001) y nuestro objetivo principal con este análisis es demostrar y cuantificar la presencia de una estacionalidad en la transmisión, debemos entonces verificar la presencia o no de tendencia y de existir remover la misma de las series. Para probar la presencia de tendencia, en primer lugar a cada serie se le realizó una autocorrelación, luego de comprobar la presencia de tendencia en las series [indicado por un retardo entre 37 y 38 semanas en todas las series (valor elevado)] se procedió a removerla.

Para remover la tendencia en las series, a cada una se le calculó su media móvil, utilizando el retardo obtenido en las ya mencionadas autocorrelaciones, mediante la aplicación de un suavizado, en segundo lugar se procedió a sustraer la media móvil de la

serie original para así remover la tendencia (Arnau, 2001). Una vez eliminada la tendencia de las series se procedió con un análisis espectral para evidenciar y ponderar la estacionalidad de las series.

Correlación Cruzada: Se utilizó para mostrar el retardo temporal en el cual la intensidad así como la dirección de la relación existente entre las series climáticas y la serie epidemiológica es mayor (Arnau, 2001).

Regresión lineal múltiple: Con el propósito de demostrar el nivel de asociación entre las variables socioeconómicas antes descritas y la heterogeneidad espacial del Estado Mérida con la incidencia del Dengue (Daniel, 2008).

Inverse Distance Weighted (IDW): Para generar modelos retrospectivos de la incidencia del dengue en el Estado Mérida para los años de estudio, se utilizó el método de interpolación de ponderación por el inverso de la distancia (Inverse Distance Weighting, IDW, en sus siglas en inglés). El método de interpolación del Inverso de la Distancia Ponderada o medias móviles es el método de interpolación más sencillo y además no requiere ningún análisis previo de autocorrelación de la variable a interpolar. Simplemente se identifica una vecindad alrededor de cada punto a interpolar (centroide de cada Parroquia) y se calcula una media ponderada de los valores muestrales que se aplica al punto interpolado. Los pesos de cada punto muestral tienen una influencia en su vecindad que disminuye con la distancia. Este método da más peso a los puntos más cercanos a la



celda de la que se trata de obtener el valor que aquellos que están más alejados (Bartier y Keller, 1996).

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Hipótesis 1:** *La mayor incidencia y prevalencia debe estar asociada a los principales centros urbanos como Ciudad de Mérida, Ejido y El Vigía.*

Durante el período de 2001 a 2009 se registraron 6.945 casos de dengue en el Estado Mérida. Desde 2001 hasta 2005 el número de casos aumentó progresivamente, se observó una disminución en el número de casos en el año 2006 seguido de un incremento extraordinario en 2007. El comportamiento de los años 2008 y 2009 fue similar al periodo 2001 a 2005 (figura 4). Los cambios en los años atípicos parecen estar relacionados con aumentos o disminuciones en la precipitación y en la temperatura.

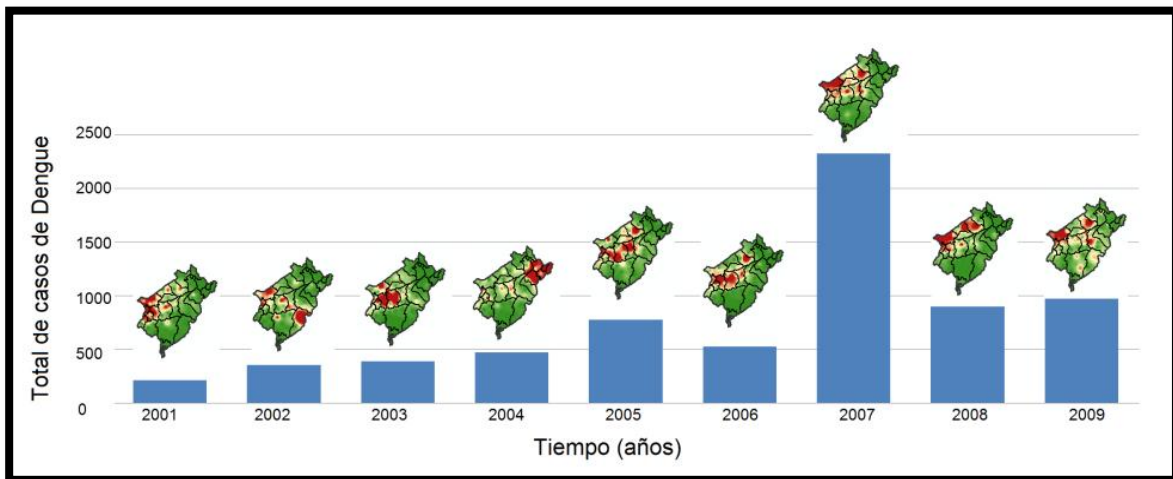


Figura 4. Variación anual del número total y de la distribución de los casos de dengue en el Edo. Mérida, Venezuela, 2001 a 2009

Las parroquias con mayor densidad poblacional son Matriz, Presidente Páez y Antonio Sinetti Dini pertenecientes a los municipios Campo Elías (Capital Ejido), Alberto

Adriani (Capital El Vigía) y Libertador (Capital Ciudad de Mérida). Al realizar un análisis de correlación lineal simple se encontró una relación directa y significativa ( $R=0,87$ ,  $p<0,01$ ,  $n=86$ ) entre el número de individuos por parroquia y el número total de casos de dengue por parroquia. Por esta razón se decidió corregir la prevalencia anual por la población de cada parroquia para realizar los modelos que se aprecian en las figuras del 5 al 13, modelos realizados bajo el método Inverse Distance Weighted (IDW).

De un total de 86 parroquias consideradas en este estudio, 93% registraron casos de dengue entre 2001 y 2009. En los modelos de prevalencia anual corregida por la población (figuras del 5 al 13), la mayor prevalencia se encontró asociada durante todo el periodo de estudio con las Parroquias Capital Sucre y San Juan del Municipio Sucre, Capital Caracciolo Parra Olmedo del Municipio Caracciolo Parra Olmedo, Capital Zea y Caño el Tigre del Municipio Zea, y todas las parroquias del Municipio Alberto Adriani, entre los tres municipios un total de 11 parroquias (figura 14) las cuales corresponden con las tres ciudades planteadas en la hipótesis 1. Estas parroquias comprenden el 10,77% del área total del Estado Mérida.

El patrón espacial de la prevalencia anual corregida por la población no es homogéneo entre 2001-2009 (figuras del 5 al 13), observándose los años 2002 y 2004 diferentes del patrón normal, y como muchos fenómenos ecológicos, la distribución anual del total de casos de dengue por parroquia también es sensible a la heterogeneidad espacial y los flujos dentro de mosaicos espaciales (flujos de los organismos, materiales y energía) (Pickett y Cadenasso, 1995).

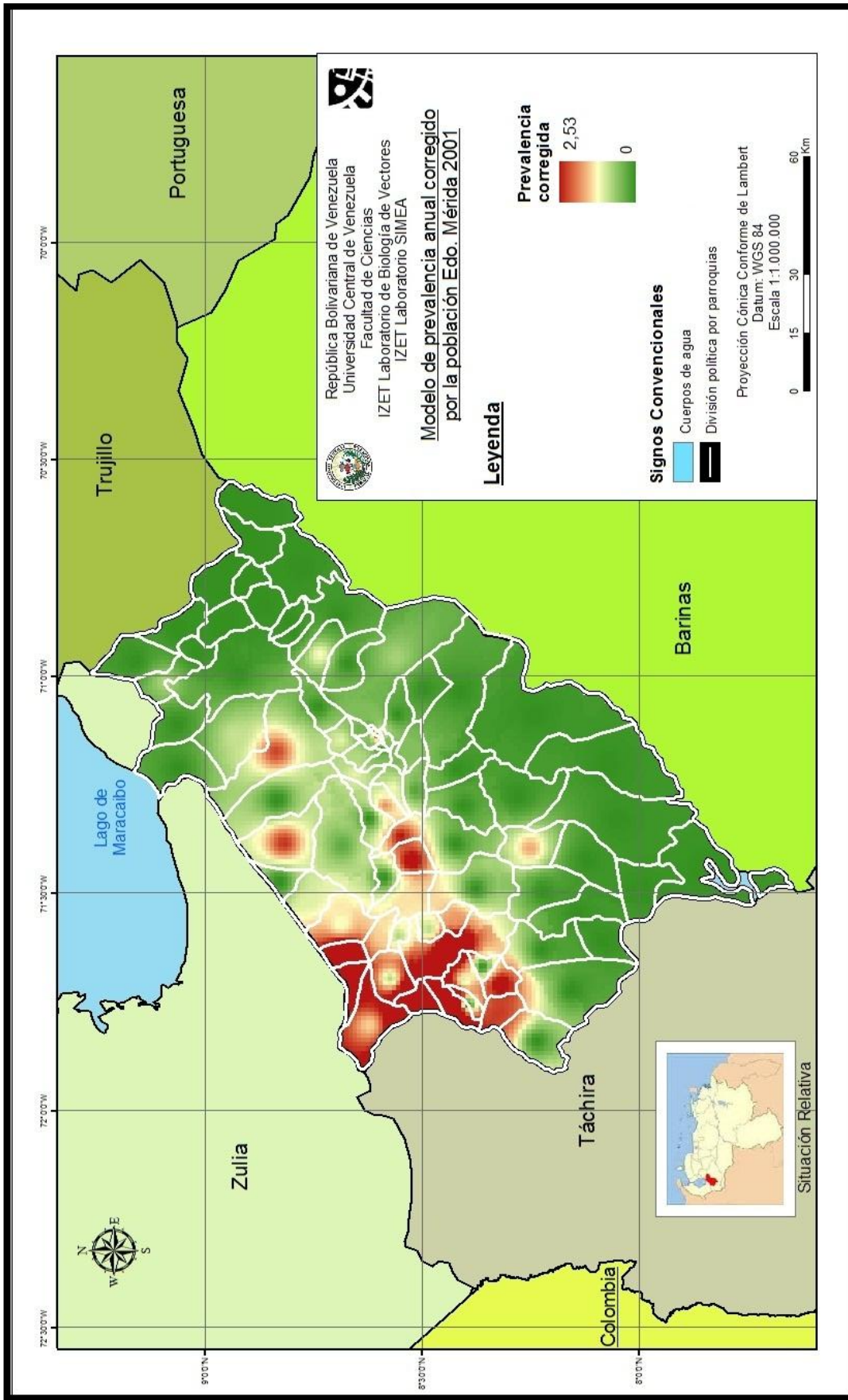


Figura 5. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2001

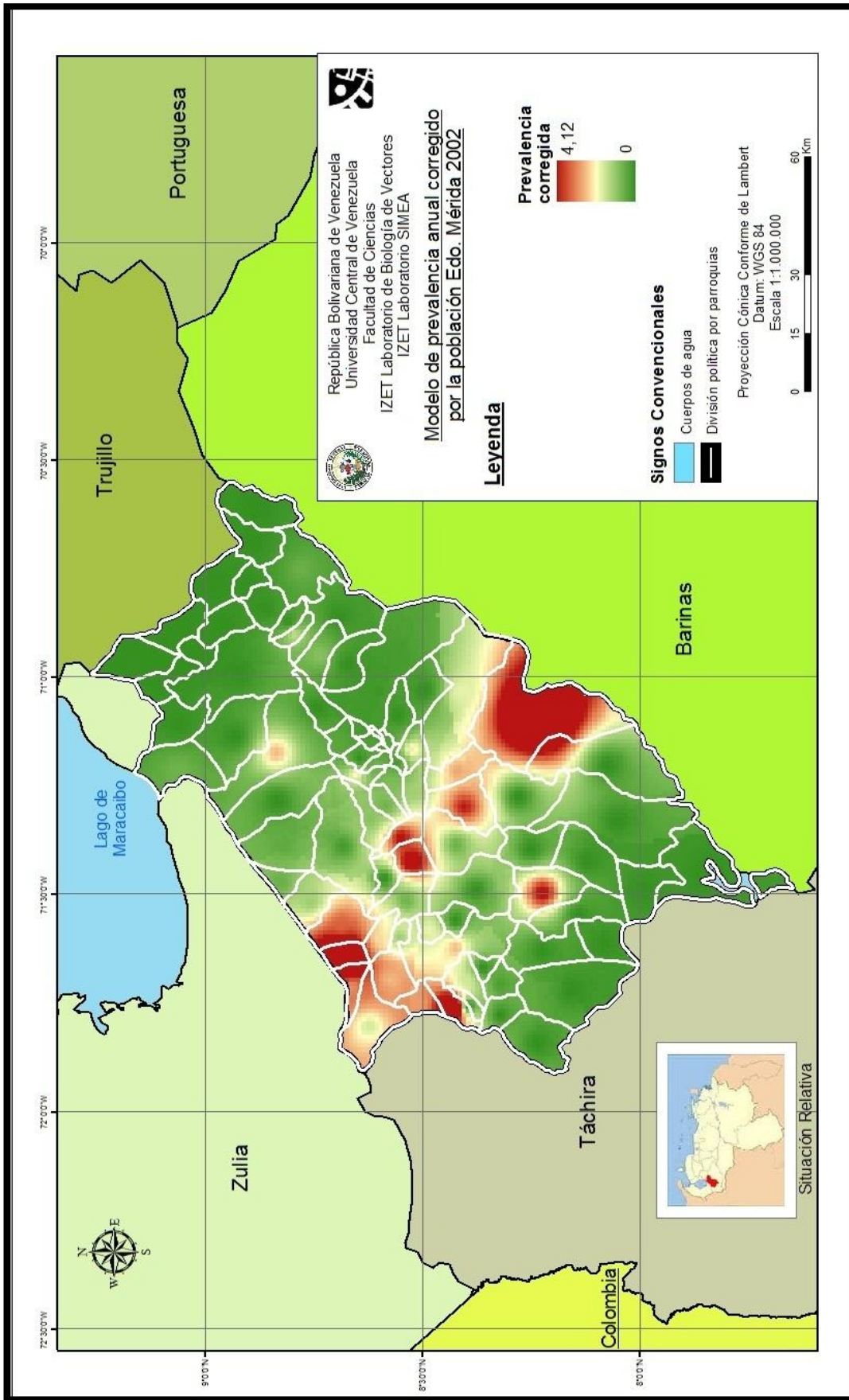


Figura 6. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2002

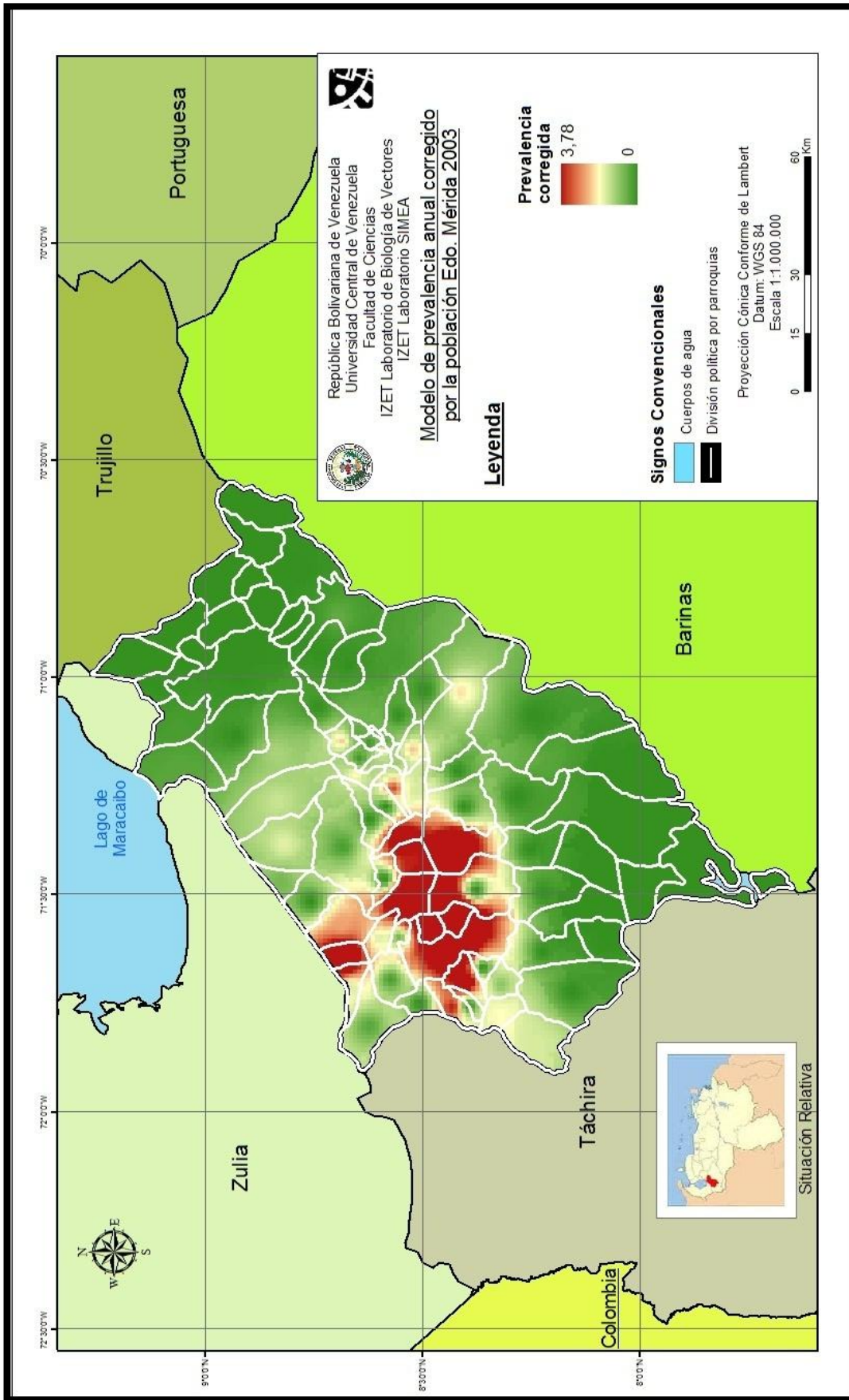


Figura 7. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2003

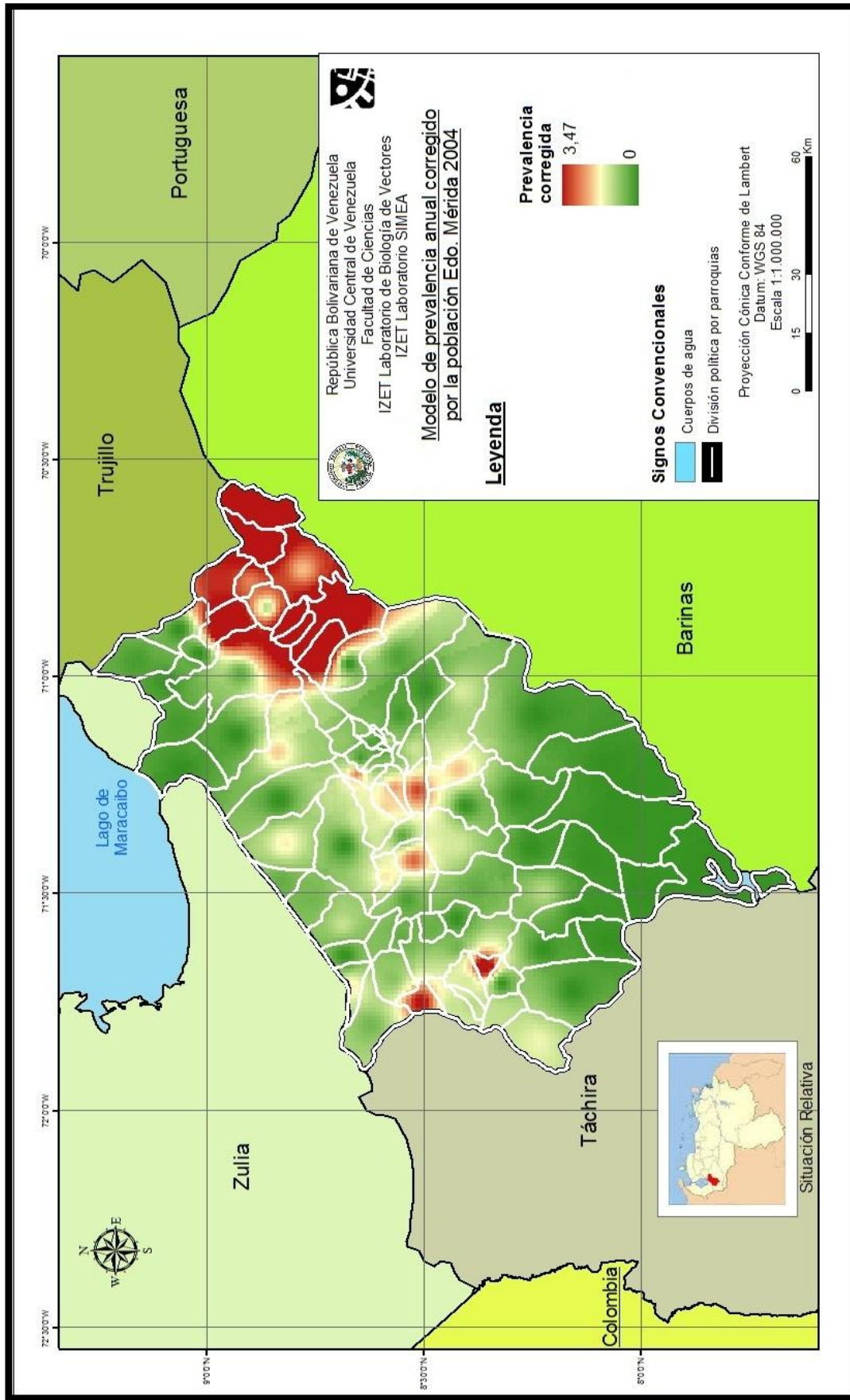


Figura 8. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2004

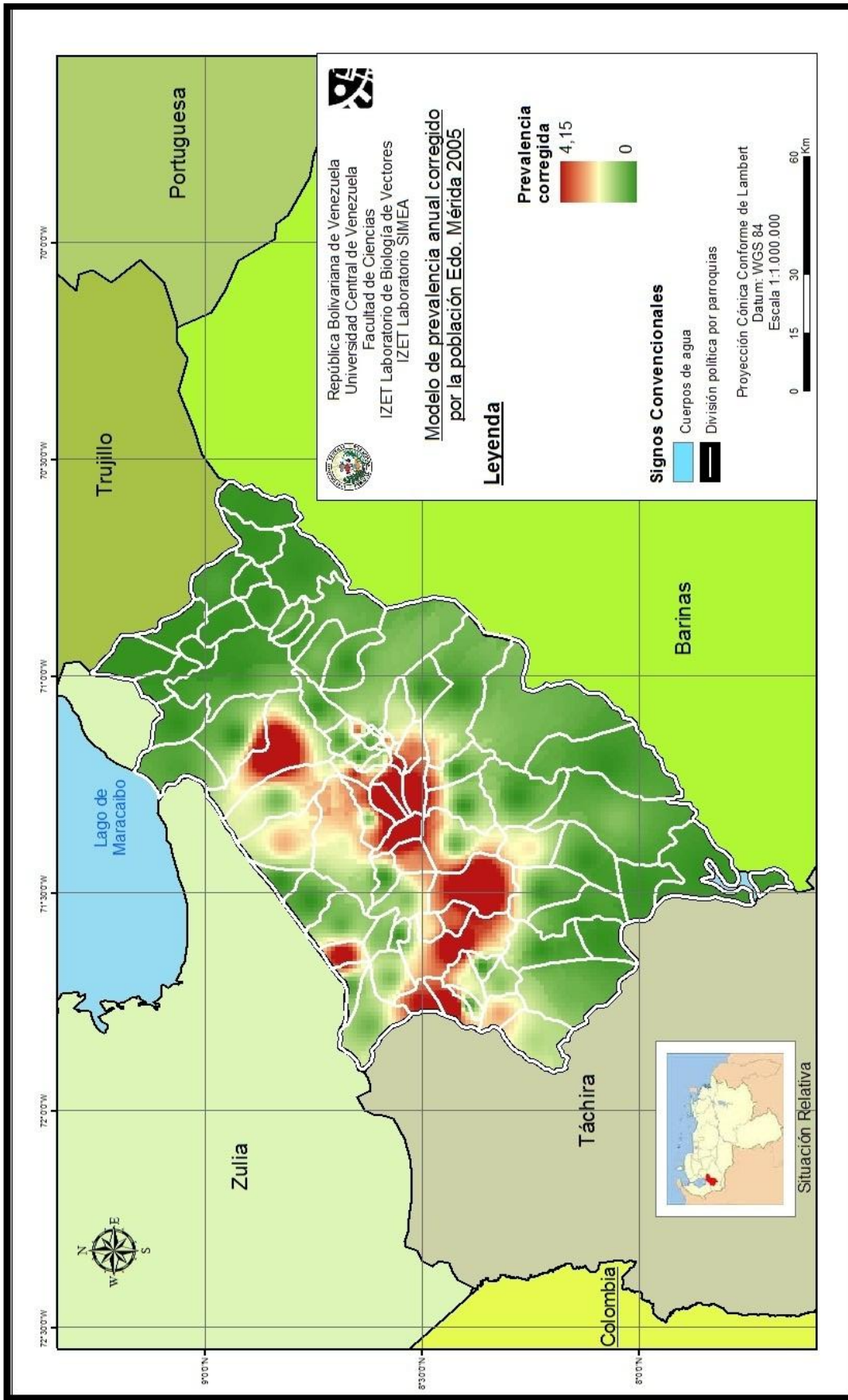


Figura 9. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2005



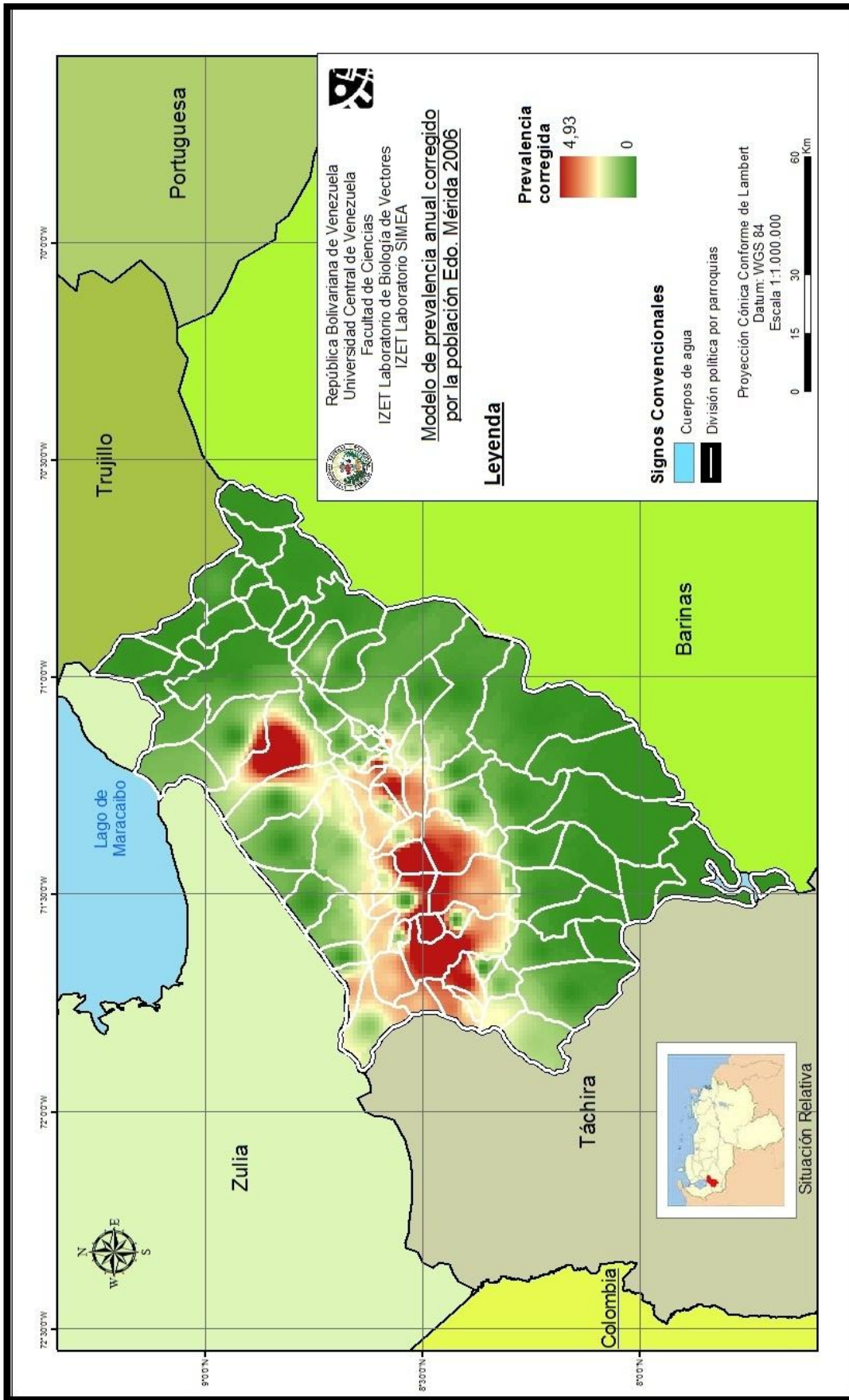


Figura 10. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2006

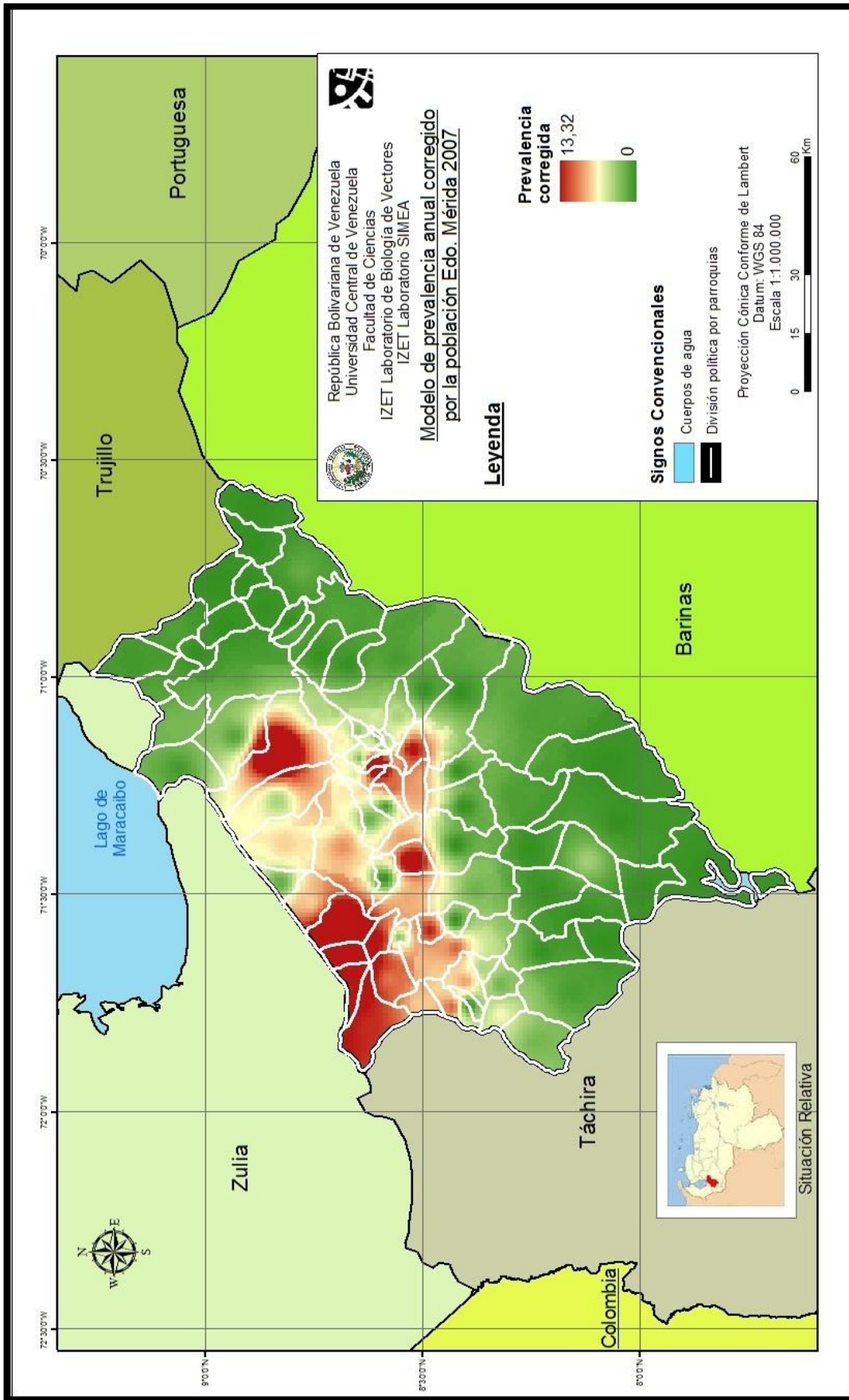


Figura 11. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2007

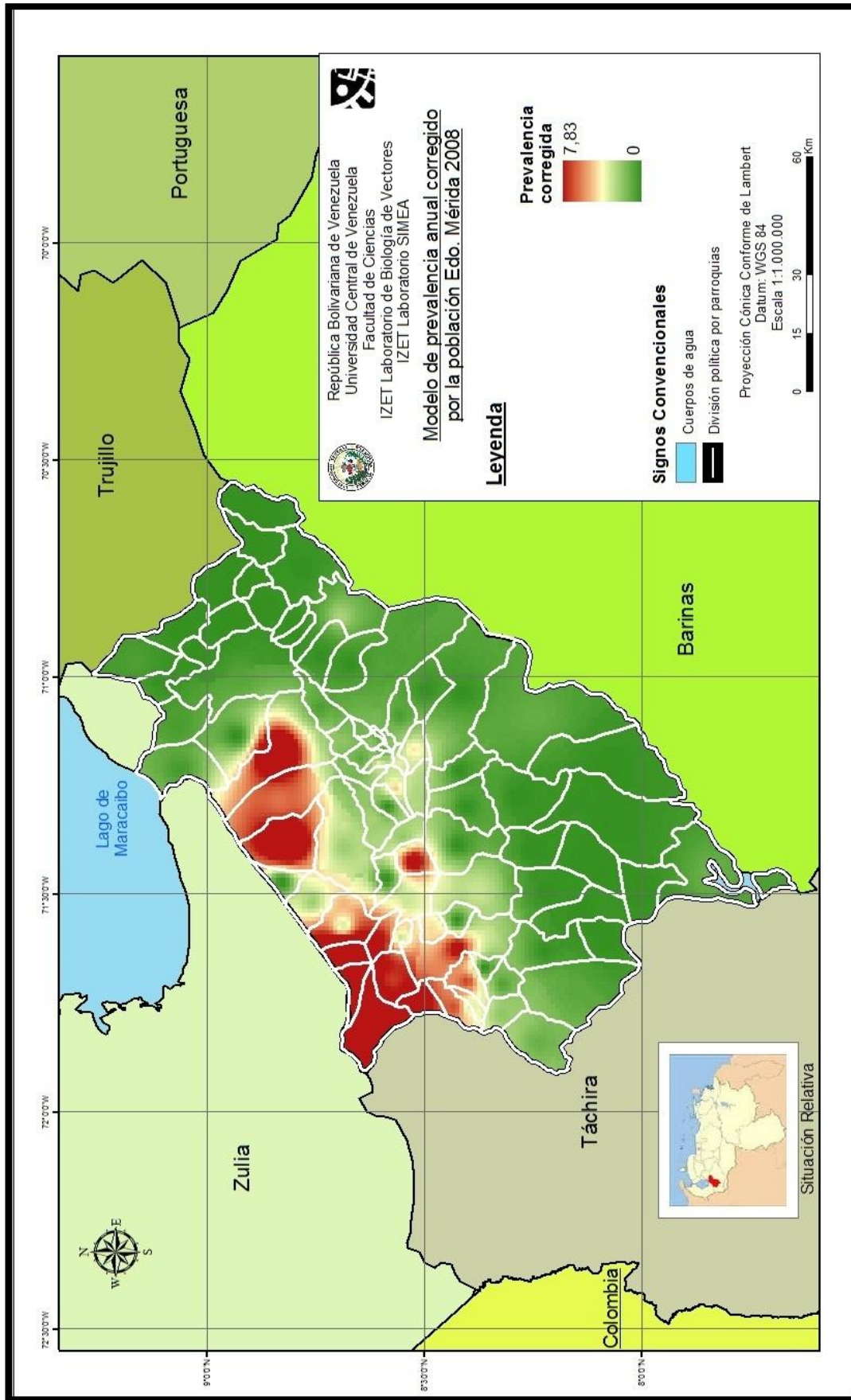


Figura 12. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2008

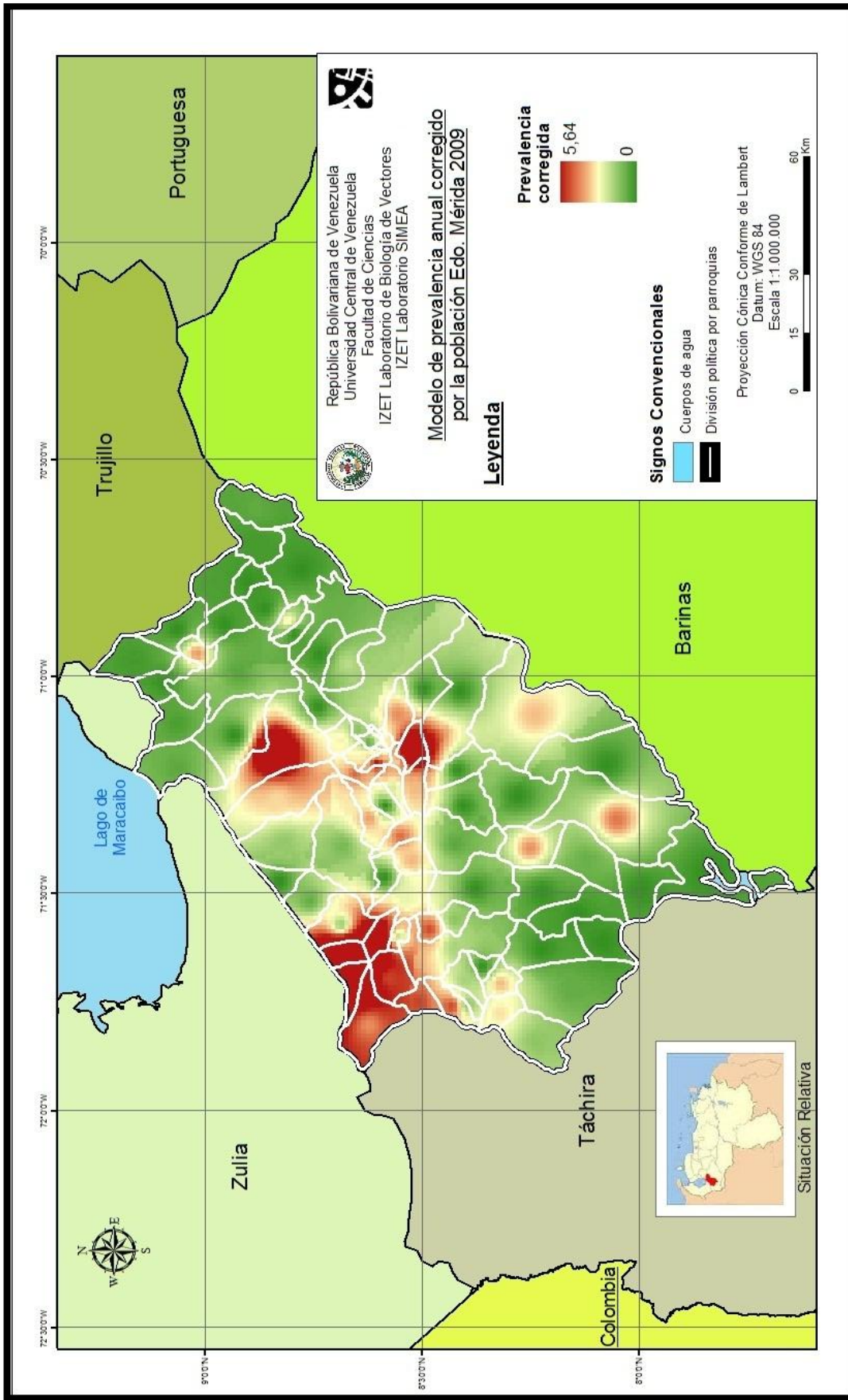


Figura 13. Modelo de prevalencia anual corregido por la población Edo. Mérida 2009

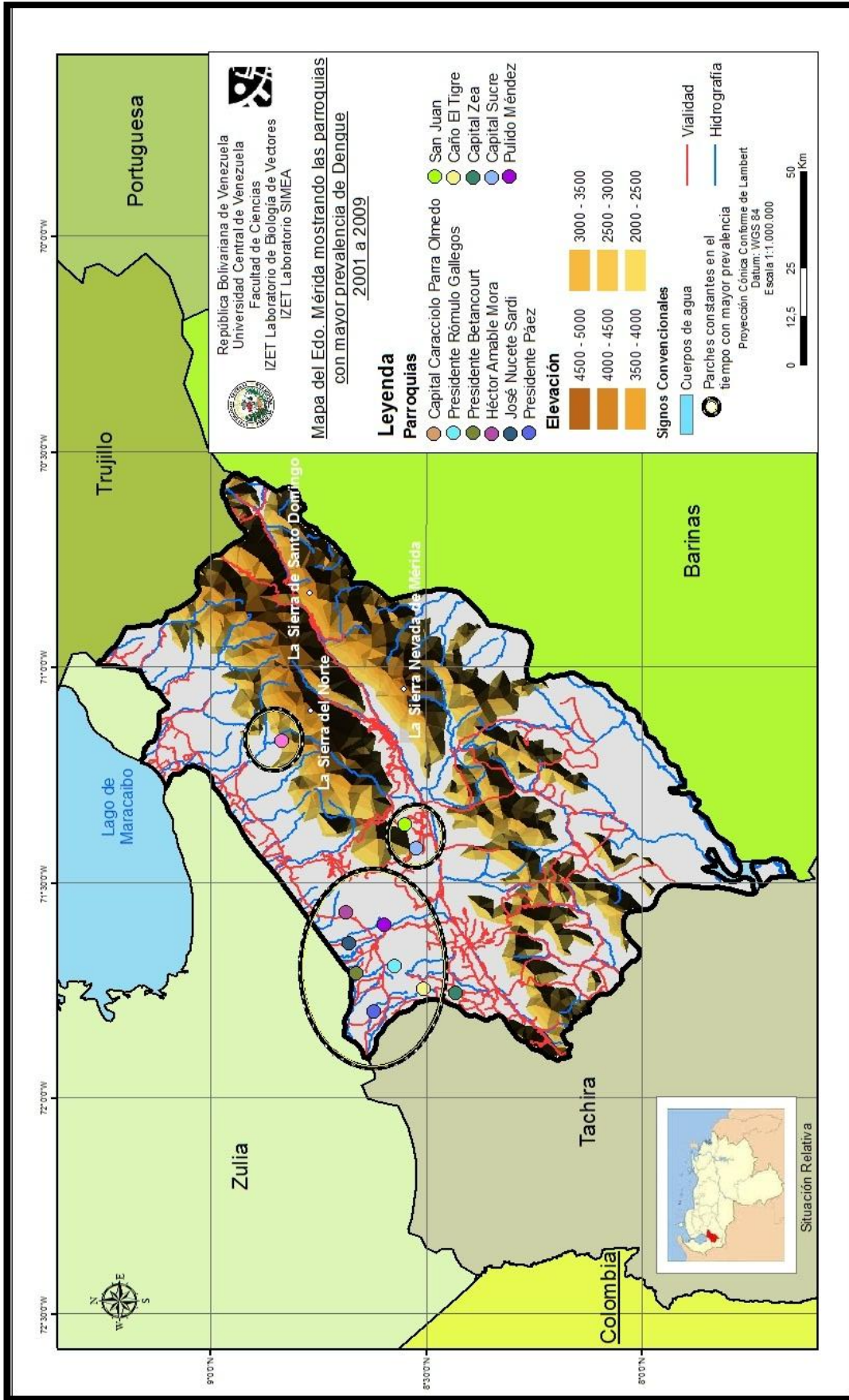


Figura 14. Mapa del Edo. Mérida mostrando las parroquias con mayor prevalencia de Dengue 2001 a 2009

Se pueden identificar focos de transmisión persistentes en el tiempo (las 11 parroquias ya mencionadas), los cuales actúan como fuente de propagación del virus durante los diferentes años, generando los patrones diferentes de distribución de parches que se observan en 2002 y 2004. La explicación a este fenómeno de propagación es la presencia de corredores epidemiológicos que conectan una zona con otra. De acuerdo con Clergeau y Burel (1997), la conectividad del paisaje es el grado en que el paisaje facilita o impide el movimiento entre los parches. La ecología del paisaje hace hincapié en la importancia de la conectividad entre poblaciones a través de la vialidad y la importancia del paisaje en sí mismo como barrera que limita esa conectividad (Clergeau y Burel, 1997).

El Estado Mérida presenta una barrera altitudinal (escala de marrones) (figura 14), que genera un sesgo importante en la distribución y conectividad de los parches de prevalencia del dengue, siendo los 2.000 metros -límite superior de la distribución altitudinal de *A. aegypti* (Navarro y col., 2010)- un factor limitante primordial. Sin embargo, la vialidad (rojo) (figura 14) puede actuar como puente activo entre los parches de mayor actividad y los parches potenciales debido al constante movimiento poblacional dentro del estado, por ser éste de gran actividad turística, estudiantil y agrícola.

Creemos que es importante considerar la prevalencia corregida por la población por Parroquia en lugar de la prevalencia con base en la población total del estado, ya que el número de individuos enmascara la distribución espacial real de los parches o “focos calientes”. Sin embargo, el patrón espacial sin corrección (no mostrado), aunque no permite detectar los focos calientes más importantes, muestra la conectividad entre focos.

Sugerimos que para efectos de detección de puentes de conectividad y mecanismos de prevención, éste es un método de seguimiento importante.

La estratificación realizada apoya la hipótesis 1, con parches persistentes en el tiempo (muestra de una transmisión endémica) que concuerdan con ciudades de gran densidad poblacional del Estado Mérida: Ejido, El Vigía y Ciudad de Mérida.

El análisis de regresión lineal múltiple entre las variables socioeconómicas que ejercen mayor influencia en el ciclo de vida del vector y la variable epidemiológica, fue realizado considerando el número de casos de dengue por parroquia (tabla 5) y el número de casos de dengue estandarizado por la población total (tabla 6).

| Tabla 5. Análisis de regresión múltiple utilizando como variable dependiente el total de casos de dengue. |  |          |          |          |          |          |
|---|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| N=86  | R= ,84151202 R <sup>2</sup> = ,70814247 R <sup>2</sup> Ajustado = ,69746476<br>F(3,82)=66,320 p<0,01 Error estándar estimado: 73,163 |          |          |          |          |          |
|   | Beta   | Std.Err. | B        | Std.Err. | t(82)    | p-level  |
| <b>Intercept</b>  |  |          | -41,4443 | 13,10228 | -3,16314 | 0,002189 |
| <b>Población total</b>  | 2,21802  | 0,488264 | 0,0373   | 0,00822  | 4,54267  | 0,000019 |
| <b>Total de viviendas</b>   | -1,66574   | 0,519288 | -0,1040  | 0,03241  | -3,20775 | 0,001909 |
| <b>Sin suministro de agua por tubería</b>   | 0,32027  | 0,104135 | 0,0977   | 0,03176  | 3,07555  | 0,002855 |

En el análisis con el número de casos por la población total (tabla 5), las variables más significativas fueron el número de individuos por parroquia, seguido del número total de viviendas por parroquia y el número de viviendas sin suministro de agua por tubería, mostrando que el modelo es significativo y tiene un alto poder predictivo (R= 0,84, p<0,01,

n=86). Las parroquias con mayor número de habitantes, mayor número de viviendas y, adicionalmente a esto, un elevado número de esas viviendas que no disponga de suministro de agua por tuberías, estará asociado a un mayor número de casos de dengue, tal como lo describen Barrera y col. (1995). Estos resultados también apoyan la hipótesis 1.

La estratificación descrita en este trabajo sugiere que las labores de control deben concentrarse inicialmente en el 10,77% del área total del Estado Mérida, lo que permitiría maximizar la eficacia en el control de la enfermedad y reducir costos en la misma tarea.

**Hipótesis 2:** *La incidencia/prevalencia del dengue debe estar inversamente correlacionada con la altitud, con ausencia de casos por encima de 2000 m, límite altitudinal de distribución esperado para *Aedes aegypti*.*

La figura 14 muestra que, especialmente, los parches de focos persistentes en el tiempo se encuentran en zonas por debajo de los 2.000 metros.

El análisis de regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el número de casos de dengue estandarizado por la población (tabla 6), muestra que la variable que mejor predice el comportamiento de la casuística de dengue es el número total de viviendas por parroquia y se observa la presencia de un componente espacial, siendo significativa tanto la latitud como la longitud, mostrando que el modelo es significativo aunque poco predictivo ( $R=0,47$ ,  $p<0,01$ ,  $n=86$ ). Este componente espacial significativo, debe estar asociado con las localidades por debajo de 2000 m, con coordenadas de longitud



específicas (las más persistentes) más que con otro factor geográfico determinado por la latitud-longitud.

| Tabla 6. Análisis de regresión múltiple utilizando como variable dependiente el total de casos de dengue estandarizado por la población parroquial |   |          |           |          |          |          |
|--|---|----------|-----------|----------|----------|----------|
| N=86   | R= ,47082354 R <sup>2</sup> = ,22167481 R <sup>2</sup> Ajustado= ,19319950<br>F(3,82)=7,7848 p<0,01 Error estándar estimado: ,00753 |          |           |          |          |          |
|  | Beta  | Std.Err. | B         | Std.Err. | t(82)    | p-level  |
| <b>Intercept</b>   |   |          | -0,861203 | 0,260606 | -3,30462 | 0,001412 |
| <b>Total de viviendas</b>  | 0,271610  | 0,100259 | 0,000001  | 0,000000 | 2,70909  | 0,008212 |
| <b>Longitud</b>  | -0,402791   | 0,121514 | -0,011188 | 0,003375 | -3,31476 | 0,001367 |
| <b>Latitud</b>   | 0,260346  | 0,121846 | 0,007962  | 0,003726 | 2,13668  | 0,035605 |

El análisis de correlación simple entre el total de casos de dengue vs. la altitud y casos de dengue vs. el índice aéxico de casas para las tres ciudades más importantes del Estado Mérida, El Vigía, Ejido y Ciudad de Mérida, mostró correlaciones significativas: negativa y significativa entre el número de casos de dengue y la altitud para las tres localidades (R=- 0,87, p<0,05; n=3), y positiva y significativa con el índice aéxico (R=0,66, p<0,05; n=3), sugiriendo una limitación en la transmisión en el gradiente altitudinal (mayor altitud - menos casos; más casos a menor altitud), y mayor prevalencia de dengue en localidades con mayor índice positivo de casas.

| Tabla 7. Análisis de correlación simple utilizando como variables el total de casos de dengue por localidad, la altitud y el Índice de casas. |                |         |                        |
|---|----------------|---------|------------------------|
| Ciudad  | Total de casos | Altitud | Índice aéxico de Casas |
| Ciudad Mérida   | 1620           | 1612,4  | 55,56                  |
| Ejido   | 1851           | 1077    | 56,61                  |
| El Vigía  | 1901           | 119,2   | 81,43                  |
| R   | -0,8688        |         | 0,6646                 |

**Hipótesis 3:** *El aumento y la persistencia del vector deberían estar correlacionados directamente con el período de lluvias y por ende con la incidencia del dengue en el estado. Sin embargo, localmente, ciudades de baja altitud pudieran ser afectadas en mayor proporción por deficiencias en el suministro de agua, esto traería como consecuencia un periodo de transmisión prolongado (persistencia del vector), generando una correlación no significativa entre la persistencia del vector y la precipitación.*

Las figuras del 15 al 18 muestran las series temporales de casos de dengue totales por semana, temperatura media semanal, precipitación total semanal e intervalo diario de temperatura promedio semanal respectivamente.

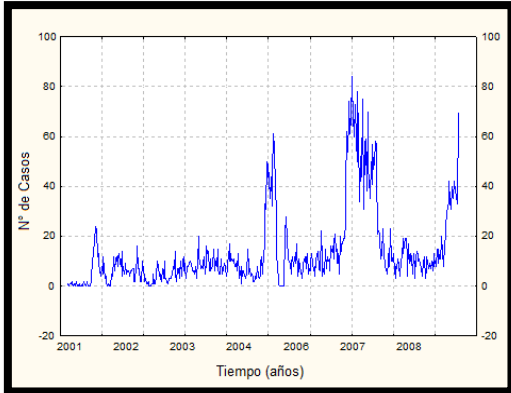


Figura 15. Muestra la serie temporal original del total de casos de Dengue en el Edo. Mérida para el periodo 2001-2009

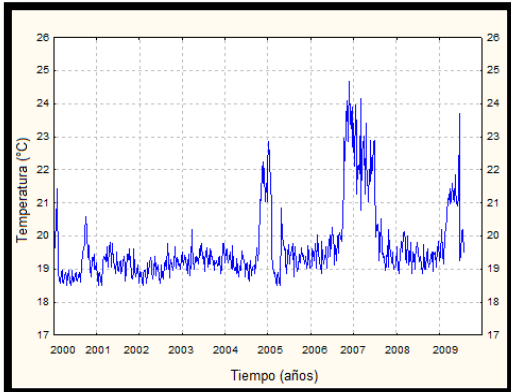


Figura 16. Muestra la serie temporal original de la temperatura media semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009

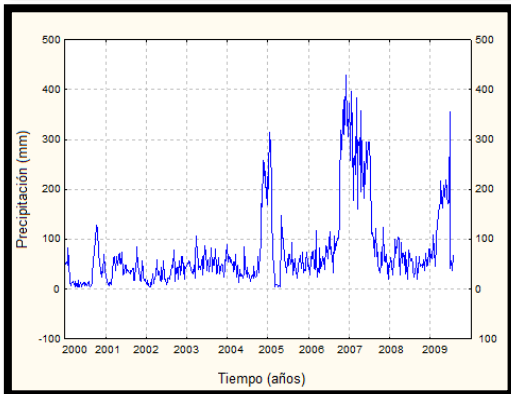


Figura 17. Muestra la serie temporal original de la precipitación total semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009

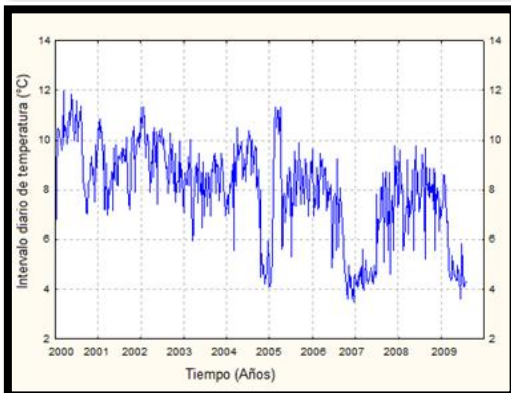


Figura 18. Muestra la serie temporal original del intervalo diario de temperatura media semanal del Edo. Mérida para el periodo comprendido desde noviembre del 2000 hasta diciembre del 2009

A las series observadas en las gráficas anteriores se les aplicó el análisis de serie temporal, obteniendo para el análisis de densidad espectral los resultados presentes en las figuras del 19 al 22.

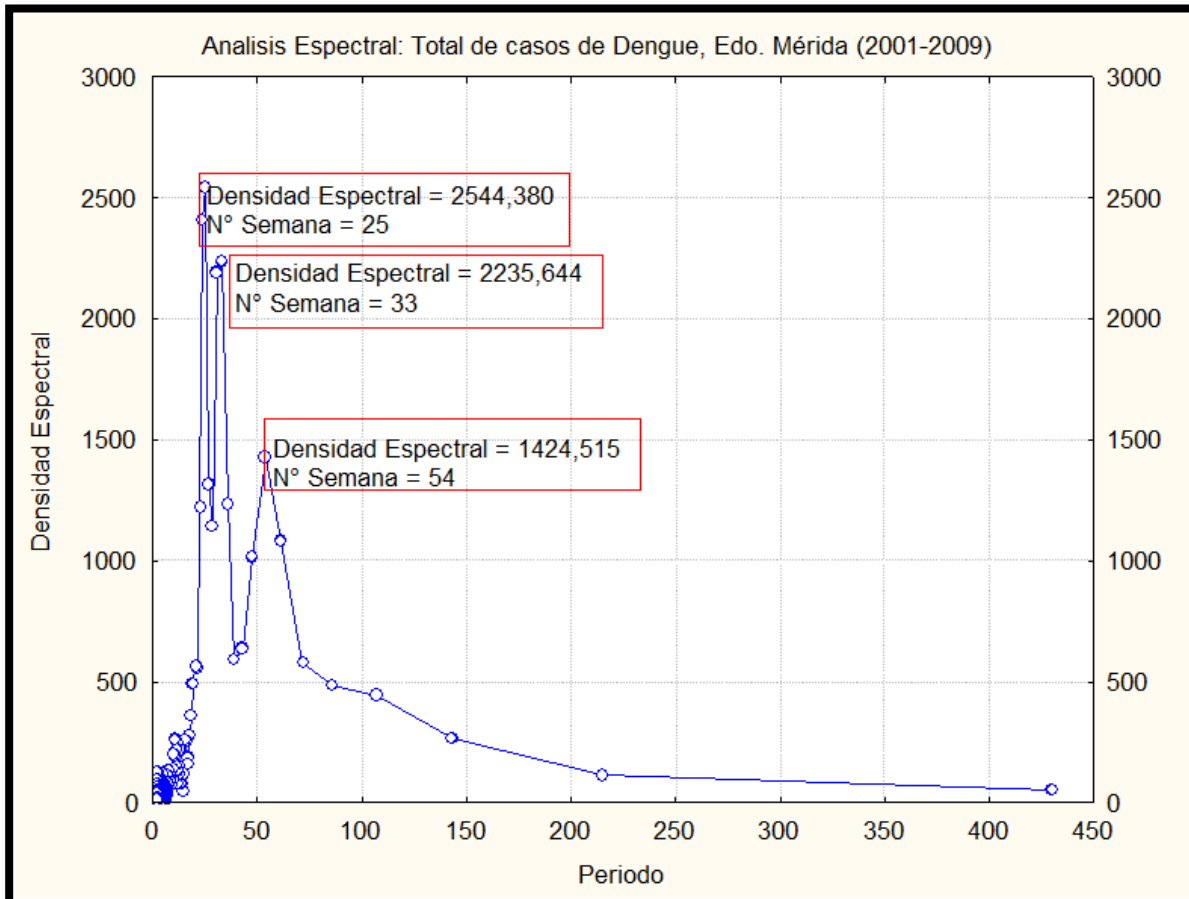


Figura 19. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de casos de Dengue, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente

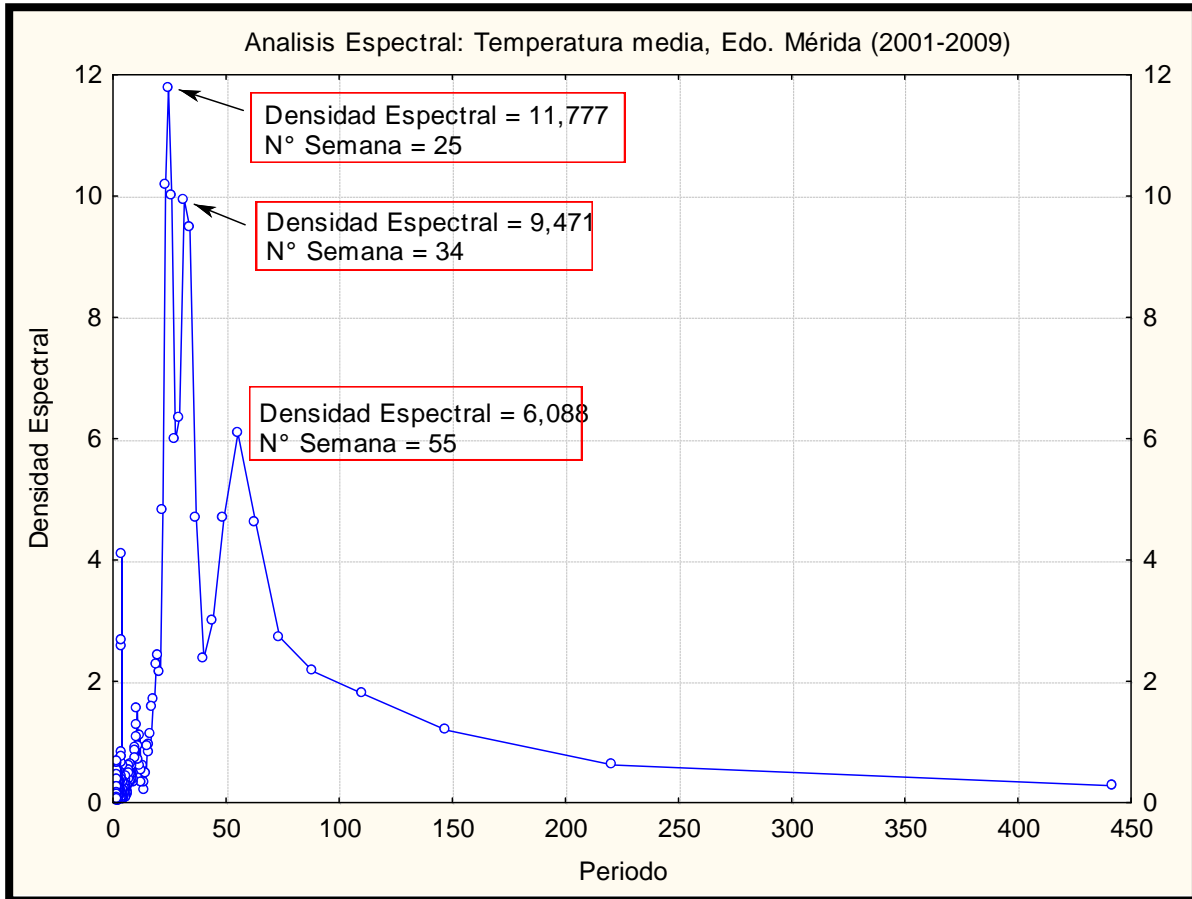


Figura 20. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de temperatura media semanal, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente

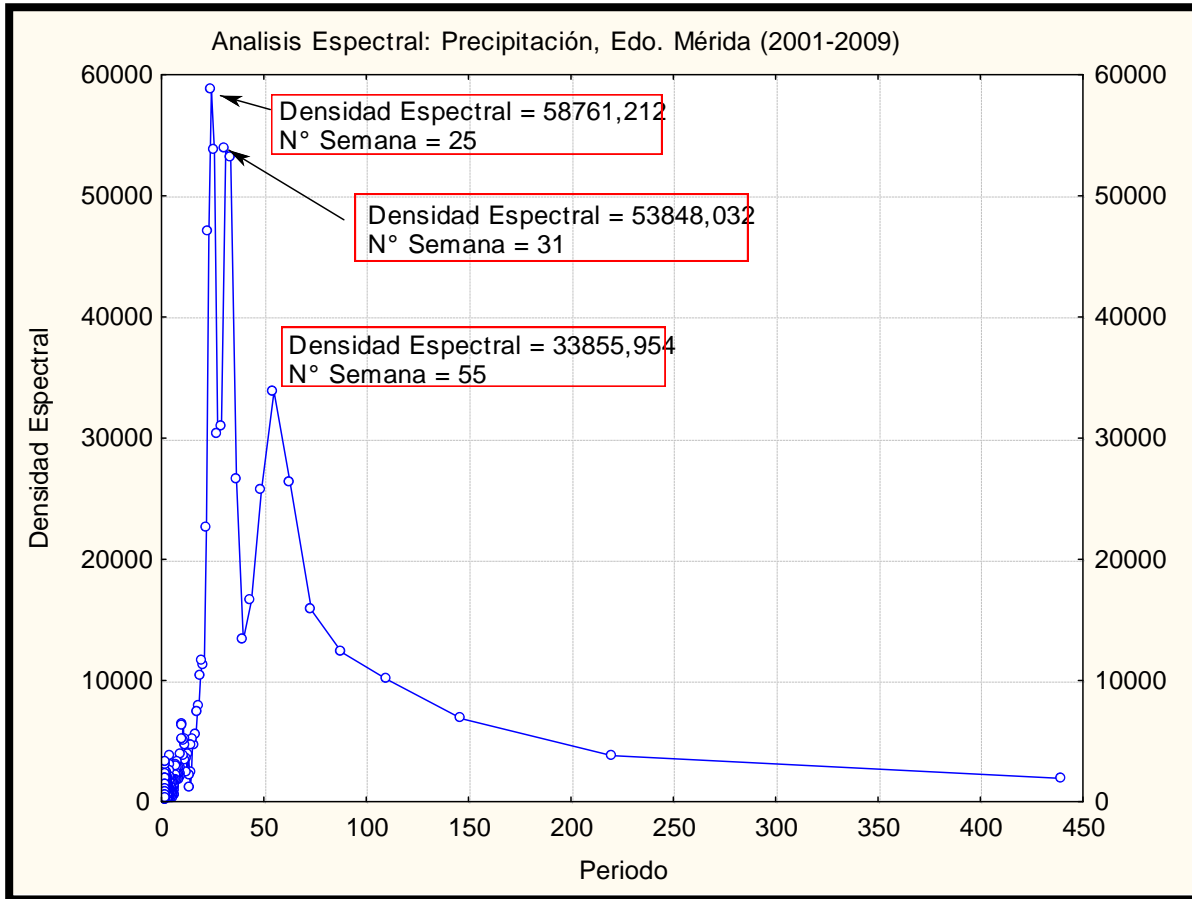


Figura 21. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie de precipitación total semanal, donde se evidencia una clara estacionalidad semestral y anual aproximadamente

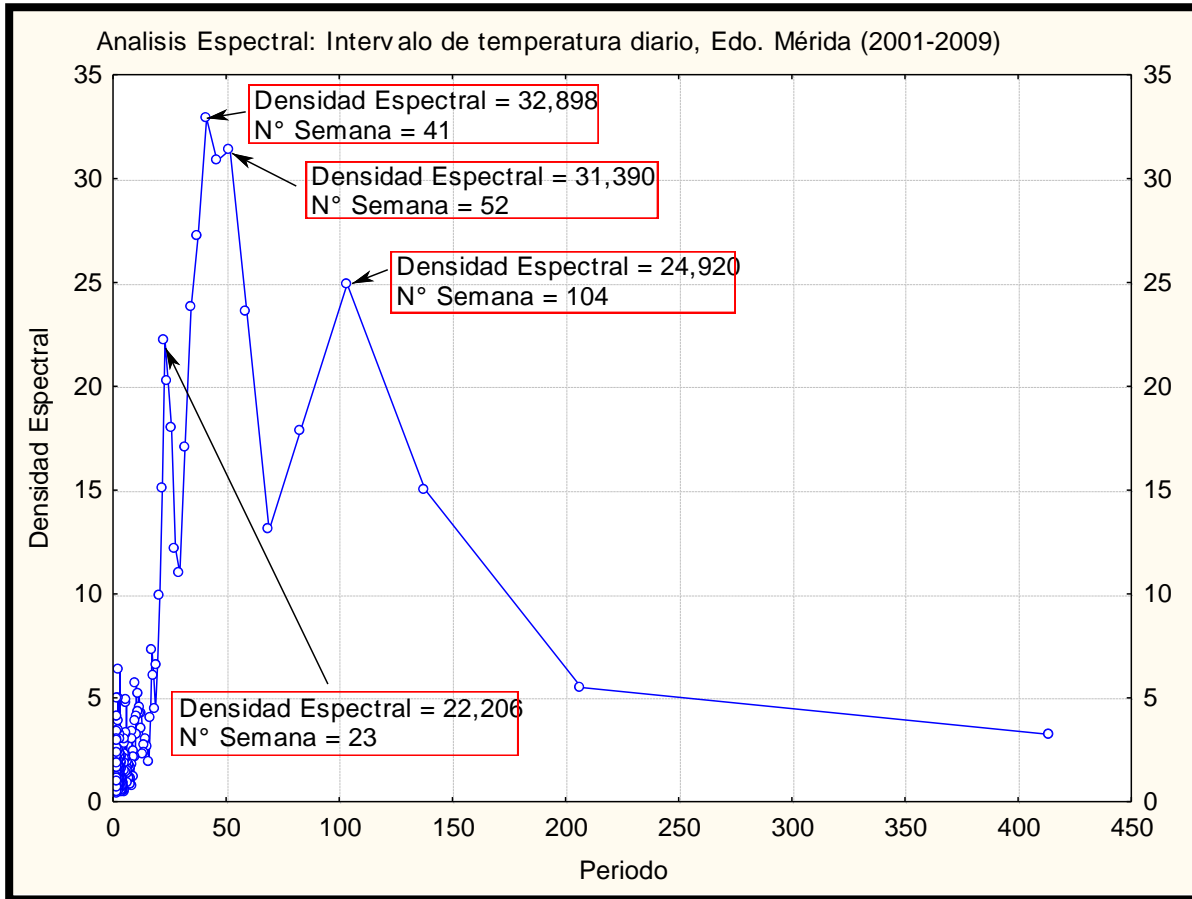


Figura 22. Muestra el análisis de densidad espectral aplicado a la serie del intervalo diario de temperatura media semanal, se evidencia una clara estacionalidad, cada 6 y 10 meses, cada año y cada dos años aproximadamente

El análisis espectral evidencia una estacionalidad semestral en las primeras tres series estudiadas, total de casos de dengue (figura 19), temperatura media (figura 20), y precipitación (figura 21), obteniéndose picos a los seis meses y al año aproximadamente. Sin embargo, la serie del intervalo diario de temperatura presenta además de la estacionalidad semestral/anual, un pico de densidad espectral a los dos años (104 semanas), sugiriendo una asociación con el fenómeno del Niño, tal como es sugerido por Fuller y col. (2009) en Costa Rica.

El análisis de autocorrelación cruzada con las series temporales, muestra los desfases temporales entre la serie casos dengue con las series: precipitación y temperatura media semanal (tablas 8 y 9 respectivamente).

| Tabla 8. Total casos en el estado contra temperatura media mensual |                            |                       |
|--|----------------------------|-----------------------|
| <b>Retardo (semanas)</b>   | <b>Correlación Cruzada</b> | <b>Error Estándar</b> |
| <b>4</b>   | 0,670847                   | 0,048393              |
| <b>5</b>   | 0,971351                   | 0,048450              |
| <b>6</b>   | 0,646571                   | 0,048507              |

| Tabla 9. Total casos en el estado contra precipitación total semanal |                            |                       |
|--|----------------------------|-----------------------|
| <b>Retardo (semanas)</b>   | <b>Correlación Cruzada</b> | <b>Error Estándar</b> |
| <b>3</b>   | 0,684310                   | 0,048337              |
| <b>4</b>   | 1,003798                   | 0,048393              |
| <b>5</b>   | 0,681272                   | 0,048450              |

Para poder, analizar y interpretar los resultados arriba expuestos, es importante tomar en consideración el ciclo de vida del vector y la cadena de eventos que ocurren entre la eclosión de una cohorte de mosquitos y la llegada de un enfermo al centro de salud incluyendo los intervalos de tiempo en los que ocurre cada proceso.



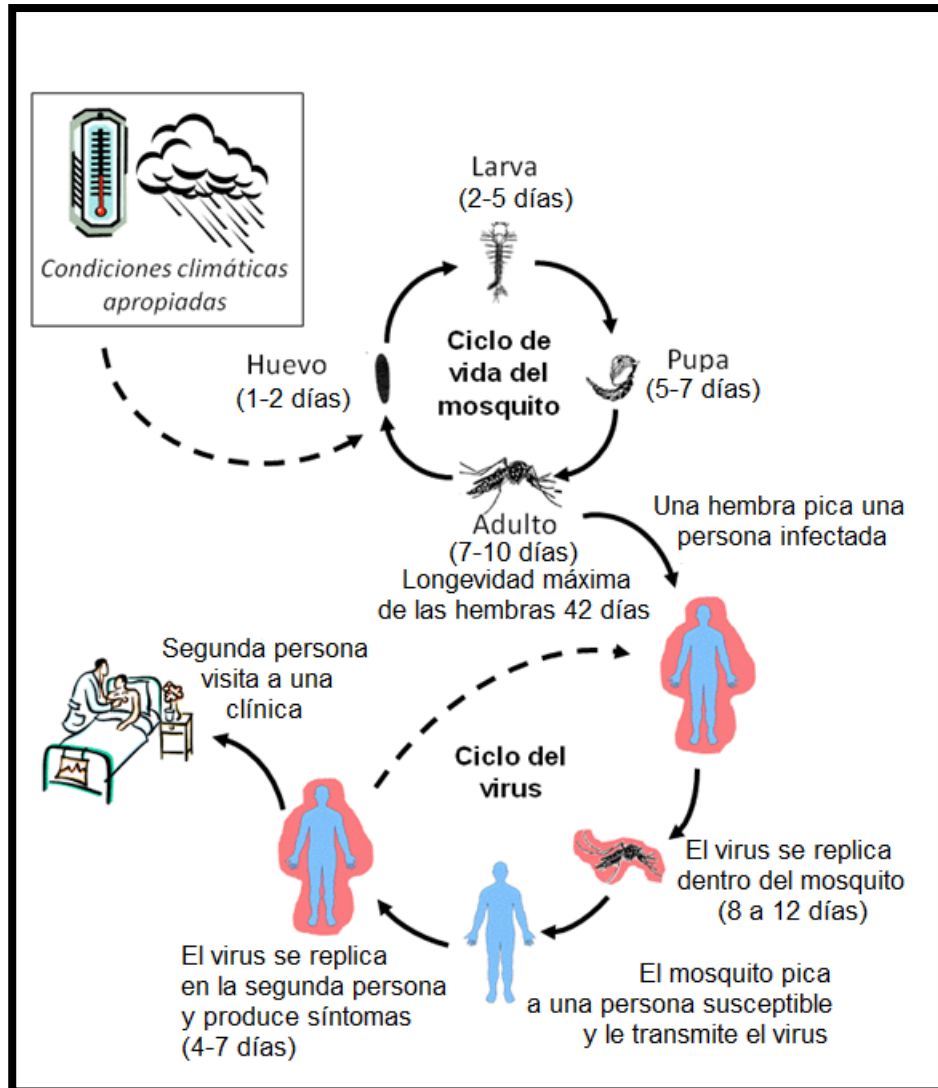


Figura 23. Muestra la series de eventos que ocurren desde el inicio de las condiciones climáticas favorables hasta la visita de la persona enferma al médico

Si calculamos el número de días necesario para que una cohorte de *A. aegypti* se manifieste en números de casos de dengue, estaríamos hablando de un periodo entre 20 y 30 días aproximadamente, durante el cual se asume que el mosquito cumple su ciclo de vida (7 a 10 días), pica a una persona infectada e ingiere sangre que contiene el virus del dengue. A continuación, el virus se replica durante un periodo de incubación dentro del

mosquito (8 a 12 días), el mosquito pica a una persona susceptible y le transmite el virus. Finalmente el virus se replica en la segunda persona y produce síntomas (4-7 días) (Reiter y col., 2001). Si llevamos esa cantidad de días a semanas estamos hablando de un periodo entre 3 y 5 semanas aproximadamente (figura 23). Nuestros resultados muestran una fuerte correlación (tabla 8) entre el número de casos de dengue y la temperatura media, con un retardo de 5 semanas como valor más significativo. El número de casos de dengue y la precipitación total semanal muestra un retardo de entre 3 y 5 semanas, con un desfase de 4 semanas como valor más significativo (tabla 9).

Estos resultados sugieren que luego de 4 semanas de un incremento en la precipitación se incrementan los casos de dengue, mientras 5 semanas de un incremento en la temperatura media semanal aumentan los casos de dengue.

Ambos desfases de las series temporales se ajustan con el desarrollo del mosquito. Una mayor y continua precipitación sostenida por 4 semanas implica un mayor número de criaderos potenciales del tipo recipientes de desecho sólido, incrementando el número de mosquitos tal como es demostrado por Barrera y col. (2011), lo que aumenta la probabilidad de contacto entre mosquitos no infectados y humanos infectados. A su vez un incremento de temperatura media semanal implica un desarrollo más rápido de huevo hasta adulto, produciendo el solapamiento de cohortes de mosquitos y un mayor periodo de actividad diaria de picada. Ambos fenómenos aumentan la capacidad vectorial, incrementando la probabilidad de contacto vector-humano y una mayor tasa de infecciones,

en un período entre 4 semanas posterior al incremento de la precipitación y 5 semanas al incremento sostenido de la temperatura.

**Hipótesis 4:** *Se espera una correlación negativa de la incidencia de dengue con el aumento del intervalo diario de temperatura.*

El intervalo de temperatura diaria (diferencia entre la máxima y la mínima) muestra que los retardos entre 5 y 7 semanas con los incrementos de casos de dengue, siendo 7 semanas el valor más significativo (tabla 10).

| Tabla 10. Total casos en el estado contra intervalo diario temperatura |                            |                       |
|--|----------------------------|-----------------------|
| <b>Retardo (semanas)</b>   | <b>Correlación Cruzada</b> | <b>Error Estándar</b> |
| <b>5</b>   | -0,530374                  | 0,049447              |
| <b>6</b>   | -0,751199                  | 0,049507              |
| <b>7</b>   | -0,545778                  | 0,049568              |

El intervalo diario de temperatura está estrechamente relacionado no sólo con el tiempo de desarrollo del mosquito, sino también con la actividad diaria de picada. Temperaturas extremas (muy bajas o muy altas) afectan ambas variables. En este análisis, la autocorrelación es negativa y significativa, lo que se traduce en que la disminución en este intervalo está correlacionado con el aumento de casos, en un desfase de 7 semanas con el incremento de los casos. Esto tiene su explicación biológica, en el sentido de que mientras las temperaturas máxima y mínima en el día son más similares, existe un desarrollo continuo y el patrón de actividad de picada es menos influenciado, teniendo como consecuencia que el vector pueda alimentarse más horas durante el día. En el Estado

Mérida, particularmente en las zonas altas, esto sería traducido a mañanas y tardes menos frías, por lo que el mosquito tendría una mayor actividad.

### **Consideraciones finales**

El dengue es una enfermedad viral de complejidad epidemiológica intermedia según Navarro (2006), debido a que presenta un ciclo urbano en donde el patógeno es transmitido por una muy baja diversidad de vectores (*A. aegypti* como principal y *A. albopictus* como secundario), los hospedadores y reservorios son humanos exclusivamente y el complejo viral (subtipos y serotipos) es intermedio en complejidad por poseer cuatro serotipos. Un caso comparativo de un arbovirus complejo es el complejo de la Encefalitis Equina Venezolana (EEV), un alphavirus con 23 vectores enzoóticos, varios epizootémicos, un complejo viral de seis subtipos con variantes virales y dos ciclos de transmisión (selvático-enzoótico y uno epizoótico en áreas abiertas rurales). El otro flavivirus con ciclo similar al dengue es el virus de la Fiebre Amarilla, con dos ciclos uno selvático originario (posible origen del dengue, Barret y Higgs 2009) con varios vectores y uno urbano idéntico al dengue con *Aedes aegypti* como vector.

No obstante, una gran diferencia existe en el control de estos tres arbovirus, mientras la EEV y la FA poseen vacunas efectivas para interrumpir el ciclo de transmisión (en equinos y humanos respectivamente), la vacuna del dengue (en investigación) es junto al control del vector los dos mayores retos en esta enfermedad.

La vacuna contra el dengue presenta una gran complejidad por la ausencia de inmunidad cruzada (la infección con un serotipo no inmuniza contra los otros tres) siendo los factores inmunopatológicos de infecciones secundarias que producen el dengue grave o dengue hemorrágico la barrera fundamental para el desarrollo de una vacuna tetravalente (Zambrano-Mora, 2010).

El otro factor, el vector urbano, siendo aparentemente de control sencillo por estar íntimamente asociado al ambiente domiciliario y peridomiciliario en criaderos de origen antropogénico, resulta, socioeconómica y culturalmente, la otra gran barrera a vencer en el control de esta enfermedad por medio de la disminución poblacional del vector (Barrera y col. 1995, 2000; Navarro, 2006).

Este patrón epidemiológico es complejo y multifactorial, como se ha demostrado en zonas de baja altitud en Venezuela (Maracay y zonas costeras) y como también ha sido expuesto por Fitzpatrick y col. (2009) y Guagliardo y col. (2010) y la presente contribución, representando estas tres las primeras aproximaciones a la eco-epidemiología del dengue en los Andes de Venezuela, involucrando a su vez el estudio de un gradiente altitudinal y los factores climáticos, entomológicos y socioeconómicos intrínsecamente asociados a la altitud.

La vacuna contra el dengue está todavía en fase experimental por tres grupos de investigación principalmente, y se estima que la aplicación no estará disponible al menos en los próximos 5 años. Esto le da una importancia fundamental al control del vector y por

consiguiente a la comprensión de los factores de riesgo asociados al incremento en la densidad del vector y su persistencia, como el factor determinante en el mantenimiento de endemias e hiperendemias de dengue.

Particularmente en los andes merideños, el incremento del dengue desde la década de los 90's hasta lo mostrado en la década presente, puede ser debido a varios factores que escapan a los objetivos de este trabajo. Sin embargo, pueden señalarse varias de ellas que deberían ser investigadas en futuros desarrollos:

- 1.) Detrimiento de los servicios públicos, como consecuencia de incremento poblacional y desarrollos urbanos sin planificación, sumado a la entrada permanente de población flotante en el estado por ser este estado fronterizo con zonas de mayor transmisión tradicional y su característica de estado turístico y estudiantil, lo que implica una mayor probabilidad de permanente ingreso de nuevas cepas y serotipos virales.
- 2.) Cambio de comportamiento cultural en el almacenamiento de agua para el consumo humano o el uso (observado) indiscriminado de cauchos usados con diferentes fines, creando como consecuencia un mayor número de criaderos potenciales.
- 3.) Cambio climático producto de deforestación e intervención humana que ha producido un incremento significativo en la temperatura media anual y disminución en el intervalo diario de temperatura, variables que se demostró están relacionadas con el incremento de casos de dengue en la región, principalmente en las zonas más altas (Ciudad de Mérida). Este cambio sugerimos puede estar asociado directamente

a un aumento en el periodo de actividad de picada del vector en el día y en el año, incrementando la probabilidad de contacto vector-humano.

El apoyo a la hipótesis 1 propuesta, sugiere que el dengue en los Andes es una patología asociada a las principales zonas urbanas (El Vigía, Ejido y Ciudad de Mérida) y de mayor densidad poblacional (densidad de habitantes, de viviendas); no obstante la ruralización es una tendencia marcada en el Estado y a nivel nacional por el avance del vector hacia estas zonas, por estricta asociación con asentamientos humanos y la deficiencia en la calidad de los servicios públicos como el suministro de agua potable.

Por otra parte, la comprobación de la hipótesis 2 mantiene la tendencia esperada de la ausencia de *Aedes aegypti* por encima de 2000 m, lo que hace de estas zonas aún libres de transmisión activa de dengue y proporcionando un área de control claramente identificable altitudinalmente. No obstante, es necesario seguir realizando vigilancia del vector por encima de esta cota, si las condiciones climáticas como la temperatura puedan variar en los próximos años (tendencia que se observa en la serie temporal de temperatura media anual), sumado a nuevos asentamientos humanos.

En los años 2001-2009 de acuerdo a los análisis temporales muestran al dengue como una enfermedad de transmisión epidémica estacional, anual y con picos semestrales. Sin embargo, se demuestra en las series temporales que existe una transmisión endémica establecida con un número de casos de 19 por semana en períodos inter-epidémicos,

mientras que se muestran tres picos epidémicos de importancia en 2005, todo 2007 y 2009 con 60, 80 y 70 casos/semana en su máxima transmisión (figura 15).

La transmisión endémica (inter-epidémica) está caracterizada por una precipitación promedio semanal de 100 mm máximo (figura 17), temperatura media semanal cercana a los 18° C (figura 16) y un intervalo de temperatura diaria por semana entre 8 - 12° C (figura 18).

Los períodos de transmisión epidémica (2005, 2007 y 2009), muestran un patrón de incremento de precipitación hasta 300 mm, de temperatura media hasta 25° C y una drástica disminución del intervalo diario de temperatura a 4° C, mientras que las autocorrelaciones entre las series de tiempo por medio de los desfases sugieren entonces que un periodo de 4 semanas de lluvia hacia 200 - 300 mm, 5 semanas de temperatura hacia los 25° C y 6 semanas de disminución del intervalo diario de temperatura a 4° C, son los factores climáticos correlacionados con los picos epidémicos de Junio a Septiembre de 2005 y 2009 y de todo el 2007. Las autocorrelaciones y las series temporales en sí mismas, muestran entonces como el año 2007 fue el año de mayor precipitación continua (400 - 200 mm), de mayor temperatura media semanal (25 - 22° C) y de menor intervalo diario de temperatura (4 - 5° C) siendo el año extraordinario en estas variables y así el de mayor extensión temporal epidémico. Los años 2005 y 2009 mostraron el mismo patrón pero entre los meses de Junio y Septiembre.



Así, la variación señalada en estas tres variables con los valores umbrales y sus respectivos desfases temporales representan los factores a considerar como valores predictivos en posibles próximas epidemias, conociendo que la transmisión de dengue en el Estado Mérida se ha establecido en forma endémica. Igualmente, se deben centrar las actividades en las poblaciones bajo los 2000 m de altitud y en las parroquias de mayor transmisión o focos calientes constantes, como fuentes de propagación, que representan el 10,77% del Estado Mérida, siendo los recipientes de almacenamiento los focos importantes a atacar en control de inmaduros en zonas bajas y recipientes de desecho en las de mayor altitud.

Si bien la actividad de *Aedes aegypti* es domiciliar, los controles con adulticidas deben enfocarse a urbanizaciones y barrios con mayor vegetación (Guagliardo y col. 2010), y en periodos de bajas temperaturas y de intervalos diarios amplios, en horas cercanas al mediodía cuando la actividad del vector es mayor, mientras que en periodos de alta temperatura e intervalos pequeños la actividad de rociamiento debe tener una mayor amplitud diaria.

Varios temas importantes deben investigarse a continuación:

1. Actividad de picada diaria en zonas bajas y altas, con registro de temperatura continua.
2. Seguir monitoreando el límite altitudinal de *Aedes aegypti*, el cual puede ser mayor si el continuo incremento de temperatura promedio sigue acrecentándose (un

aumento de 1,5° C en los últimos 10 años), lo que implicaría un aumento de la cota altitudinal (y extensión territorial) de posible transmisión de dengue en el Estado.

3. Registrar los casos de DH y la circulación de serotipos y asociarlos a la matriz presente y hacer una re-evaluación de factores de riesgo a DH.
4. Evaluación de productividad por índices púpaes entre zonas altas y zonas bajas y correlacionarlos con las tres variables significativas de este estudio.
5. Diseñar un protocolo de registro de casos para CORPOSALUD que involucre el ingreso de datos en línea (online) para mantener la matriz de casos en forma permanente, y su análisis conjunto con las variables climáticas significativas, con la finalidad de realizar una vigilancia activa de la transmisión del dengue en el Estado.

## 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El dengue en los Andes es una patología asociada a las principales zonas urbanas (El Vigía, Ejido y Ciudad de Mérida) y de mayor densidad poblacional (densidad de habitantes, de viviendas).

- Las zonas por encima de 2000 m mantienen la tendencia esperada de la ausencia de *Aedes aegypti*, lo que hace de estas zonas aún libres de transmisión activa de dengue y proporcionan un área de control claramente identificable altitudinalmente.

- La transmisión endémica (inter-epidémica) está caracterizada por una precipitación promedio semanal de 100 mm máximo, temperatura media semanal cercana a los 18° C y un intervalo de temperatura diaria por semana entre 8 - 12° C.

- Los períodos de transmisión epidémica, muestran un patrón de incremento de precipitación hasta 300 mm, de temperatura media hasta 25° C y una drástica disminución del intervalo diario de temperatura a 4° C.

- La variación de la precipitación (aumento en 200 mm), temperatura media (aumento en 7° C) e intervalo diario de temperatura (disminución en 8° C) representan los factores a considerar como valores predictivos en posibles próximas epidemias.

- Como recomendación, debe generarse un registro de datos climáticos más preciso y detallado para poder así generar modelo predictivos de epidemias futuras más precisos.
- Como segunda y última recomendación sugiero el diseño un protocolo de registro de casos para CORPOSALUD que involucre el ingreso de datos en línea.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.) Ariza, V.; Elsa, Y.; Lopez, C.M.; Martinez, B.O.; Arias, V.; Samuel, A. 2004. Ecoepidemiología: el futuro posible de la epidemiología. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*. **22(1)**:139-145. ISSN: 0120-064X
- 2.) Arnau, J. 2001. Diseños de series temporales. Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ISBN: 84-8338-250-4
- 3.) Barrera, R., Ávila, J.L., González-Tellez, S. 1993. Unreliable supply of potable water and elevated *Aedes aegypti* larval indices: a causal relationship?. *J Am Mosquito Control Assoc*. **9**:189–195. ISSN: 8756-971X
- 4.) Barrera, R., Navarro, J.C., Mora, J.D., Domínguez, D., González, J. 1995. Public service deficiencies and *Aedes aegypti* breeding sites in Venezuela. *Bull Pan Am Health Organ*. **29**:193–205. ISSN: 0085-4638
- 5.) Barrera, R., Ávila, J.L., Navarro, J.C. 1996. Dinámica poblacional de *Aedes aegypti* (L.) en centros urbanos con deficiencia en el suministro de agua. *Acta Biol Venez*. **16**:23–35. ISSN: 0001-5326
- 6.) Barrera, R., Grillet, M.E., Rangel, Y., Berti, J., Aché, A. 1998. Estudio eco-epidemiológico de la reintroducción de la malaria en el nororiente de Venezuela mediante Sistemas de Información Geográfica y sensores remotos. *Bol. Dirección Malariol. Saneam. Ambient*. **38(1)**:14-30. ISSN: 0304-5382
- 7.) Barrera, R., Grillet, M.E., Rangel, Y., Berti, J., Aché, A. 1999. Temporal and spatial patterns of malaria reinfection in northeastern Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. **61(5)**: 784-790. ISSN: 0002-9637

- 8.) Barrera, R., Delgado, N., Jiménez, M., Villalobos, I., Romero, I. 2000. Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Rev Panam Salud Pública*. **8(4)**:225-233. ISSN: 1020-4989
- 9.) Barrera, R., Torres, N., Freier, J.E., Navarro, J.C., García, C.Z., Salas, R., Vázquez, C., y colaboradores. 2001. Characterization of Enzootic Foci of Venezuelan Equine Encephalitis Virus in Western Venezuela. *Vector-Borne Zoonot*. **1(3)**: 219-230. ISSN: 1530-3667
- 10.) Barrera R., Delgado N., Jiménez M., Valero S. 2002. Eco-epidemiological factors associated with hyperendemic dengue haemorrhagic fever in Maracay city. *Dengue Bull*. **26**: 84-95. ISSN: 1020-895X
- 11.) Barrera, R., Amador, M., MacKay, A. 2011. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis*. ISSN: 1935-2727
- 12.) Barrett, A., Higgs, S. 2007. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu. Rev. Entomol*. **52**:209-29. ISSN: 0066-4170
- 13.) Bartier, P., Keller, P. 1996. Multivariate interpolation to incorporate thematic surface data using inverse distance weighting (IDW). Department of Geography and School of Earth and Ocean Sciences, University of Victoria, Victoria, Canada. **22(7)**:795-799
- 14.) Blanco, J.H.; Maya, J.M. 2005. Fundamentos de Salud Pública. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia. ISBN: 958-9400-81-7
- 15.) Bosque, S. 1997. Sistemas de información geográfica. 2ª edición corregida, Rialp, Madrid, España. ISBN: 978-84-321-3594-1

16.) Bueno, R., Jiménez, R. 2010 Situación actual en España y eco-epidemiología de las arbovirosis transmitidas por mosquitos culícidos (diptera: culicidae). *Rev. Esp. Salud Publica.* **84(3)**:255-269. ISSN 1135-5727.

17.) Burrough, P., McDonnell, R.A. 1998. Principles of Geographical Information Systems. 2° edition, Oxford University Press. New York, USA. ISBN: 978-0-19-823365-7

18.) Cann, A.J. 2005. Principles of Molecular Virology. 4° edition, Elsevier Academic Press, New York, USA. ISBN: 978-14-160-312-1

19.) Cebrian, J.A. 1988. "Sistema de información Geográfica". Aplicaciones de la Informática a la Geografía y a las Ciencias Sociales. Síntesis, Madrid, España. ISBN: 978-84-7738-960-6

20.) Chalmers, D. 1999. La mente consciente. En busca de una teoría fundamental. Gedisa, Barcelona, España. ISBN: 978-84 9784-527-4

21.) Chin, J., Ascher, M. 2001. El control de las enfermedades transmisibles: Enfermedades que comienzan con la letra D (Dengue; Dermatofitosis; Diarrea gauda; Diarrea aguda causada por Escherichia coli; Difilobotrasisi; Difteria; Dracontiasis). 17° edición, Organización Panamericana de la Salud. **1(1)**:101-139. Washington D.C, USA. ISBN: 92-75-31581-7

22.) Clergeau P., Burel F. 1997. The role of Spatio-temporal patch connectivity at that landscape level: an example in a bird distribution. *Landscape and Urban Planning.* **38**:37-4. ISSN: 0169-2046

23.) Curto, S.I., Carbajo, A.E., Boffi, R. 2003. Aplicación de sistemas de información geográfica en epidemiología. Caso de estudio: malaria en la Argentina (1902-2000).

*Contribuciones Científicas*, GAEA, Sociedad Argentina de Estudios Geográficos, Buenos Aires, Argentina.

24.) Daniel, W. 2008. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 4° edición, Limusa, México D.F., México. ISBN: 968-18-5196-X

25.) Delgado, L., Ramos, S., Martínez, N., García, P. 2003. Ecología de Paisajes, Sensores Remotos y Sistemas de Información Geográfica: Nuevas Perspectivas para el Manejo de Problemas en Salud Pública, Caso Particular la Malaria en el Estado Sucre, Venezuela. *Acta Cient Estud.* **1(4)**:128-142. ISSN: 1856-8157

26.) Eisen, L., Eisen, R. 2010. Using geographic information systems and decision support systems for the prediction, prevention, and control of vector-borne diseases. *Annu. Rev. Entomol.* **56**:41–61. ISSN: 0066-4170

27.) Fitzpatrick, M., Bastidas, J., González, J.C., Navarro, J.C., Diuk-Wasser, M.A. 2009. Dengue risk along altitudinal gradient in Venezuela. 58th Annual meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Washington, USA.

28.) Fuller, D.O., Troyo, A., Beier, J.C. 2009. El Niño Southern Oscillation and vegetation dynamics as predictors of dengue fever cases in Costa Rica. *Environ. Res. Lett.* **4**:140111-140118

29.) Getis, A., Morrinson, A., Gray, K., Scott, T. 2003. Characteristics of the spatial pattern of the Dengue vector, *Aedes Aegypti*, in Iquitos, Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **69(5)**:494–505. ISSN: 0002-9637

30.) Gordis, L. 2005. Epidemiología. 2° edición, Elsevier, Madrid, España. ISBN: 978-84-8174-839-0



31.) Gratz, N.G. 2004. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol.* **18**:215-227. ISSN: 0269-283X

32.) Grillet, M.E., Martínez, J.E., Barrera, R. 2009. Focos calientes de transmisión de malaria: Implicaciones para un control orientado y efectivo en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* **49(2)**:193-208. ISSN: 1690-4648

33.) Grillet, M.E., Barrera, R., Martínez, J.E., Berti, J., Fortin, M.J. 2010. Disentangling the Effect of Local and Global Spatial Variation on a Mosquito-Borne Infection in a Neotropical Heterogeneous Environment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **82(2)**:194-201. ISSN: 0002-9637

34.) Guagliardo, S.A., Fitzpatrick, M., Gonzáles, J.C., Bastidas, J., Navarro, J.C., Diuk-Wasser, M. 2010. Assessing environmental and socioeconomic variables that determine *Aedes aegypti* larval distribution in Mérida, Venezuela. MSc Thesis Dissertation, Yale University, New Haven, USA.

35.) Gubler, D.J. 1998. Dengue and Dengue Hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* **11(3)**:480-496. ISSN: 0893-8512

36.) Guevara, J.M. 2003. Métodos de estimación y ajuste de datos climáticos. 2° Edición, ediciones U.C.V., Caracas, Venezuela. ISBN: 980-00-1965-0

37.) Hales, S., de Wet, N., Maindonald, J., Woodward, A. 2002. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet.* **360(9336)**:830-834. ISSN: 0140-6736

38.) Instituto Nacional de Estadística (INE). 2001. Nomenclador de Centros Poblados y Comunidades Indígenas 2001. [Consulta: 08/05/2010]

39.) Instituto Nacional de Estadística (INE). 2001. Estimaciones y proyecciones de población 1950-2050. [Consulta: 08/05/2010]

40.) Johansson, M., Dominici, F., Glass, G. 2009. Local and global effect of climate on Dengue transmission in Puerto Rico. *Plos Negl Trop Dis.* **3**:382. ISSN: 1935-2727

41.) Maguina, C., Osorio, F., Suárez, L. 2005. Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Rev Med Hered.* **16(2)**:120-140. ISSN: 1018-130X

42.) Martínez, J. 2008. Estudio en geografía de la Salud: encefalitis equina venezolana, sector El Gavilán, Estado Barinas. Tesis de Licenciatura. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

43.) Mondini, A., de Moraes, R.V., Nunes, S.H., Chiaravalloti, F, Massad, E. 2009. Spatio-temporal tracking and phylodynamics of an urban dengue 3 outbreak in Sao Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* **3**:448. ISSN: 1935-2727

44.) Navarro, J.C. 2006. Eco-epidemiología de Arbovirus en Venezuela. Memorias de II Reunión Internacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores en las Américas y su Control. M Reyes Lugo y A Rodríguez Acosta Eds., Bayer y IMT-UCV Edición.

45.) Navarro, J.C., Zorrila, A., Moncada, N. 2009. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse) en Venezuela. Importancia como vector de Dengue y acciones a desarrollar. *Bol Mal Salud Amb.* **49(1)**: 161-166. ISSN 1690-4648

46.) Navarro, J.C., Del Ventura, F., Zorrila, A., Liria, J. 2010. Registros de mayor altitud para mosquitos (Diptera: Culicidae) en Venezuela. *Int. J. Trop. Biol.* **58(1)**:245-254. ISSN: 0034-7744

47.) Organización Mundial, para la Salud (OMS) - Panamericana de la Salud (OPS). 1995. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington D.C., USA.

48.) Pavlovsky, E.N. 1966. The natural nidity of transmissible disease. University of Illinois Press, Urbana, Illinois, USA.

49.) Peterson, A., Martínez-Campos, C., Nakazagua, Y., Martínez-Meyer, E. 2005. Time specific ecological niche modeling predicts spatial dynamics of vector insects and human Dengue cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **99**:647-655. ISSN: 0002-9637

50.) Pfeiffer, D., Robinson, T., Stevenson, M., Stevens, K., Rogers, D., Clements, A. 2008. Spatial Analysis in Epidemiology. Oxford University Press. New York, USA. ISBN: 978-01-985-098-82

51.) Pickett, S.T.A., Cadenasso, M.L. 1995. Landscape ecology: Spatial heterogeneity in ecological systems. *Science.* **269**:331–334. ISSN: 0036-8075

52.) Reiter, P., Nathan, M.B. 2001. Guías para la evaluación de la eficacia del rociado especial de insecticidas para el control del vector del dengue *Aedes aegypti*. WHO/CDS/CPE/PVC/2001.1

53.) Rodríguez-Morales, A.J. 2005 Ecoepidemiología y epidemiología satelital: nuevas herramientas en el manejo de problemas en salud pública. *Rev. Perú. med. exp. salud pública.* **22(1)**: 54-63. ISSN: 1726-4634

54.) Salvatella, R. 1996. *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* (Díptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. La situación en Uruguay. *Rev. Med. Uruguay.* **12**: 28-36. ISSN: 0303-3295

55.) San Martín, J.L., Brathwaite, O., Zambrano, B., Solórzano, J.O., Bouckenoghe, A., Dayan, G.H., Guzmán, M.G. 2010. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **82(1)**:128-135. ISSN: 0002-9637

56.) Suárez, L. 2000. Un modelo matemático de la epidemia del Dengue. Universidad de Los Andes, Venezuela.

57.) Valdés, L. Guzmán, M.G., Kourí, G., Delgado, J., Carbonell, I., Cabrera, M.V., Rosario, D., Vázquez, S. 1999. La epidemiología del dengue y del dengue hemorrágico en Santiago de Cuba en 1997. *Rev Panam. Salud Pública.* **6**:16-25. ISSN: 1020-4989

58.) Zambrano-Mora, B. 2010. Estado actual de las vacunas contra el Dengue. Perspectivas. *Rev Biomed.* **21**:197-211. ISSN: 0188-493X

### **Consultas en línea**

1.) Rojas, I., Christovam, L., Christovam, B. 2003. *Geografía y salud en América Latina: evolución y tendencias*. Revista Cubana de Salud Pública; Universidad de La Habana, Centro de Estudios de Salud y Bienestar Humanos. [en línea] [http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol29\\_4\\_03/asterisco#asterisco](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol29_4_03/asterisco#asterisco) [Consulta:21/05/2010]