

Artículos Originales

Focos calientes de transmisión de malaria: Implicaciones para un control orientado y efectivo en Venezuela

María-Eugenia Grillet¹, Juan Eudes Martínez¹ & Roberto Barrera²

En este estudio se describe 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. La hipótesis es que el patrón espacial de la malaria, en el paisaje epidemiológico, es heterogéneo y de naturaleza focal, condicionando a su vez el riesgo espacial diferencial de contraer la infección. El método de escaneo espacial de Kulldorff permitió detectar dos áreas de alto riesgo de infección dentro del estado Sucre ($P < 0.001$): los municipios Cajigal y Benítez. En estos municipios, el estadístico espacial local de Getis identificó entre 1 – 12 focos calientes ($P < 0.05$), persistentes (presentes en épocas epidémicas y no-epidémicas) y responsables del 67 - 90% de la transmisión del parásito en cada municipio. La escala espacial de influencia de la infección por *P. vivax* alrededor de cada foco fue detectada a distancias de 1 a 5 km. 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. Estos resultados revelan que la estratificación epidemiológica espacial es necesaria para orientar y promover programas de control de malaria más efectivos y eficientes.

Palabras clave: heterogeneidad, dependencia espacial local, epidemiología espacial, *Plasmodium vivax*, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Los patrones epidemiológicos de las enfermedades transmisibles son el resultado de las interacciones simultáneas y a varias escalas de las poblaciones de patógenos, vectores y hospedadores que coexisten en un paisaje epidemiológico heterogéneo

(Pavlosky, 1966; Kitron, 1998; Ostfeld *et al.*, 2005; Real & Biek, 2007). Factores exógenos y endógenos modelan estas interacciones y determinan que los eventos de infección ocurran de manera no homogénea y focalizada en el ambiente (Real & Biek, 2007). La malaria, como ejemplo, no se manifiesta en zonas de elevada altitud, principalmente porque el parásito (*Plasmodium*) y el mosquito-vector involucrado (*Anopheles*) requieren de condiciones particulares de temperatura (> 19 °C) y humedad ($> 80\%$), respectivamente, para la sobrevivencia y desarrollo exitoso de sus ciclos de vida. En este caso, factores ambientales (externos) operando a gran escala determinan, en primera instancia, el gradiente epidemiológico observado. Dentro de

¹ Laboratorio de Biología de Vectores, Instituto de Zoología y Ecología Tropical, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Apartado Postal 47072, Caracas 1041-A, Venezuela.

² Dengue Branch, Division of Vector Borne and Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, San Juan, Puerto Rico.

*Autor de correspondencia: maria.grillet@ciens.ucv.ve

un foco de transmisión, la infección puede exhibir patrones heterogéneos adicionales de distribución o zonas de concentración diferencial de casos producto, entre otros, de factores inherentes (endógenos) poblacionales tales como el potencial de dispersión del vector y/o del hospedador humano. Producto de esta heterogeneidad, lo que conocemos como un foco de malaria podría ser mejor descrito como un sistema de focos individuales (ejemplo: agrupación de hospedadores en localidades) con variable intensidad de transmisión, y donde la persistencia (mantenimiento en el tiempo) de la infección depende de la conectividad geográfica y funcional (migraciones de vectores y humanos infectados) existente entre dichos focos (McDonald, 1957; Grenfell & Harwood, 1997; Barrera *et al.*, 1999; Grillet *et al.*, 2010). En este contexto metapoblacional, un área de transmisión de malaria tendría en un primer lugar, localidades con una alta agregación de casos producto de condiciones eco-epidemiológicas locales que promueven una continua transmisión del parásito (Barrera *et al.*, 1999; Grillet *et al.*, 2010). De hecho, estos focos activos de transmisión, denominados aquí y mencionados de ahora en adelante como “focos calientes”, son los que mantienen la persistencia regional del parásito producto de la continua exportación de casos a otras localidades. En un segundo lugar, existirían aquellas localidades, aquí denominadas “focos helados”, donde por el contrario, nunca observaremos agrupamiento de casos debido a la ausencia de condiciones adecuadas para la transmisión (Barrera *et al.*, 1999). Los casos que pudiesen observarse esporádicamente son de origen exógeno a la localidad. Finalmente, tendríamos localidades con producción esporádica de casos, denominados “focos fríos” o focos de transmisión irregular, donde la infección podría desaparecer, si la localidad estuviese aislada geográficamente (Anderson & May, 1992; Barrera *et al.*, 1999).

Estudios teóricos han sugerido que la heterogeneidad en la transmisión de las enfermedades transmisibles debería ser un factor crítico a tomar en cuenta a la hora del diseño de los programas de control (Anderson & May, 1992), ya que si las estrategias de manejo de la infección se concentran principalmente en los focos calientes, se lograría interrumpir de manera efectiva el ciclo de transmisión del parásito tanto a nivel local como regional (Anderson & May, 1992; Barrera *et al.*, 1999). Esto significa que la detección de estos focos activos de transmisión permitiría estratificar espacialmente la enfermedad, orientar los esfuerzos

de control hacia zonas geográficas específicas de alto riesgo, y aumentar la probabilidad de éxito, con una consecuente reducción de los altos costos implícitos en las evaluaciones y medidas de control de gran escala. Trabajos recientes en diversas infecciones micro- y macro-parasitarias han reconocido la importancia de la estratificación epidemiológica espacial como medida previa a un efectivo control (Barrera *et al.*, 1999, 2000; Chaput *et al.*, 2002; Mostashari *et al.*, 2003; Brooker *et al.*, 2004; Clennon *et al.*, 2004; Ernst *et al.*, 2006; Hernández-Avila *et al.*, 2006; Ryan *et al.*, 2006; Caldas de Castro *et al.*, 2007; Grillet *et al.*, 2010). En este marco conceptual, la heterogeneidad y el componente espacial surgen como un nuevo paradigma, la epidemiología espacial, bajo el cual enfocar el manejo y control de las enfermedades transmisibles (Kitron 1998; Carter *et al.*, 2000; Ostfeld *et al.*, 2005).

La identificación de los focos calientes de una infección debe basarse, en primer lugar, en un sostenido y adecuado sistema de vigilancia epidemiológico, ya que sin una apropiada serie temporal, es difícil discernir si el agrupamiento de casos de la infección son transitorios o constituyen verdaderos focos activos de transmisión (Caldas de Castro *et al.*, 2007; Grillet *et al.*, 2010). En segundo lugar, la precisa detección de esta concentración inusual de la enfermedad requiere, tanto de la descripción del patrón espacial mediante mapas de riesgo, como del uso de métodos estadísticos especializados (estadística espacial o geoestadística). Dicha metodología permite tratar de manera adecuada el componente espacial implícito en la dinámica de la infección (Kitron 1998; Ostfeld *et al.*, 2005), y logra discriminar si la agrupación de casos alrededor de un centro poblado constituye un significativo patrón espacial de agregación y no la agregación de casos esperada de acuerdo a la distribución poblacional (Kulldorff, 1997). No olvidemos que sin hospedador humano no hay infección, de manera tal que siempre debemos esperar más casos de la enfermedad en áreas con mayor población en riesgo.

Debido a la importancia de la estratificación espacial de la infección como herramienta indispensable para la identificación de zonas de alto riesgo y como primer paso para el conocimiento de los procesos ecológicos asociados al patrón eco-epidemiológico observado, el principal objetivo de este estudio fue describir el patrón espacio-temporal de la malaria durante los últimos 12 años en el estado Sucre (Venezuela), con el fin de detectar la existencia de focos calientes de infección por *Plasmodium vivax*. En

este estudio se hace énfasis en la importancia del uso de métodos estadísticos de asociación espacial local (Fortín & Dale, 2005; Grillet *et al.*, 2010) en conjunto con los sistemas de información geográfica (SIG) para la detección precisa de estos focos de transmisión. Este estudio mas allá de un reporte epidemiológico de la malaria en el estado Sucre, objetivo que trabajos recientes han logrado fehacientemente (Cáceres, 2008), demuestra que: i) el patrón espacial de la malaria en Sucre es heterogéneo, ii) existen focos calientes de infección de *P. vivax* que son persistentes en el espacio y en el tiempo, iii) que estos focos de transmisión activos contribuyen con gran parte de la infección reportada para la región, y iv) que conforme la incidencia de malaria declina en un área por medidas de control no espacialmente orientadas, la transmisión se concentra y persiste en dichos focos calientes.

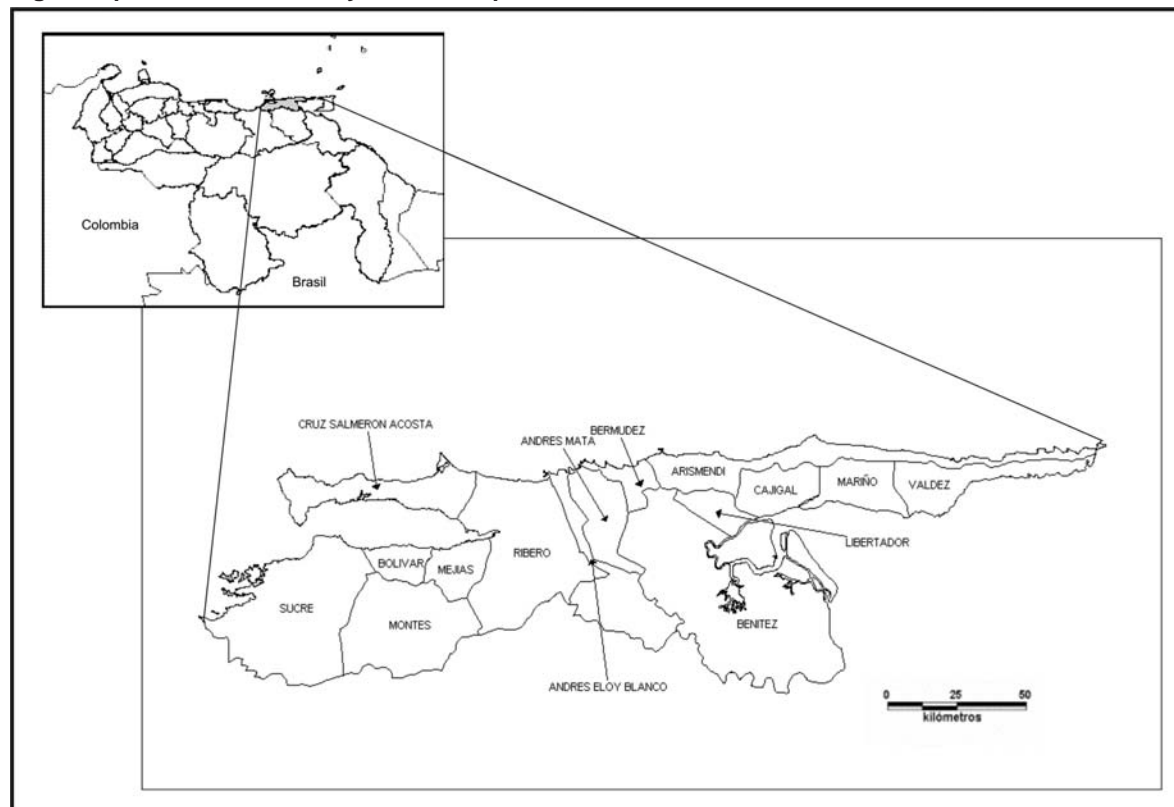
MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio

El área de estudio se ubica en el estado Sucre (~30.000 km²), localizado al noreste de Venezuela (Fig.

1). La malaria costera (Rubio-Palis & Zimmerman, 1997), producida por el parásito *Plasmodium vivax* y transmitida por el mosquito *Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis* Curry (Berti *et al.*, 1993), reemergió en Venezuela en la costa oriental del estado Sucre a mediados de los años 80's (Barrera *et al.*, 1999), para luego dispersarse principalmente hacia la costa occidental o región de Paria (Fig. 1). Los estados con mayor incidencia de malaria (producida tanto por *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*) durante el último decenio en Venezuela han sido Bolívar, Amazonas, Sucre, Delta Amacuro y Apure. Entre 1998 y 2007, se reportaron aproximadamente 69.435 casos de malaria en el estado Sucre (Cáceres, 2008), lo que ha ubicado a esta región entre los tres principales focos de malaria en Venezuela durante los últimos 23 años (Aché, 1998; Cáceres, 2008). Estudios previos realizados en este foco han identificado algunos de los factores ecológicos que promueven la alta endemicidad de la malaria en esta región (Barrera *et al.*, 1999; Grillet *et al.*, 2010). En el presente trabajo hemos hecho énfasis en el área endémica de malaria ubicada, principalmente, en las costas del golfo de Paria (municipios Cajigal, Benítez, Mariño, Libertador y Arismendi, Fig. 1). La población

Fig. 1 Mapa del estado Sucre y sus municipios, nororiente de Venezuela.



estimada en todo el estado para los períodos 2001 y 2005, fue de aproximadamente 824.762 y 846.355 habitantes, respectivamente, mientras que la población en riesgo de los municipios más afectados por esta infección fue de aproximadamente 441.014 (2001) a 452.606 (2005) habitantes. La precipitación anual de la región costera del estado varía entre los 654 mm - 1.700 mm, con una época lluviosa que va de mayo a diciembre; por su parte, la temperatura media anual es de 27°-28° C (Barrera *et al.*, 1998; Grillet, 2000). La vegetación en el área endémica está compuesta principalmente por parches de bosque deciduos, áreas de uso agrícola (pequeños conucos y plantaciones de palma de coco), herbazales bajos, pantanos herbáceos, pantanos leñosos y vegetación de mangle (Barrera *et al.*, 1998; Grillet, 2000).

Información epidemiológica

La malaria por *P. vivax* en Sucre constituye un 99,75% del total de casos reportados, las infecciones por *P. falciparum* un 0,21%, mientras que las infecciones mixtas corresponden a un 0,04% del total de casos (Cáceres, 2008). Los datos para los análisis epidemiológicos del presente trabajo lo constituyeron los casos de malaria producidos por *P. vivax* por localidad y municipio, reportados oficialmente entre los años 1996 y 2008 por la Gerencia de Saneamiento Ambiental y Control de Endemias (FUNDASALUD-SUCRE) de la Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). A fin de evitar sesgo en el análisis, se consideraron solo aquellos episodios de malaria por año por individuo, eliminándose los individuos que presentaban recidivas de corto plazo en la notificación anual, un fenómeno de alta frecuencia con este parásito en el estado Sucre (Pérez, 2004). En este estudio, aprobado por el comité de ética del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología, no se utilizó la identificación personal a la hora de analizar los reportes epidemiológicos. La casuística de malaria fue referenciada geográficamente por localidad de acuerdo a la nomenclatura suministrada en la base de datos. Dicha referenciación espacial se basó, tanto en el levantamiento en campo de las coordenadas geográficas de las localidades mediante el uso de un Geoposicionador Satelital (GPS), así como del uso de bases de datos espaciales disponibles para el estado Sucre. Debido a que muchas localidades del censo nacional (fuente: Instituto Nacional de Estadística) no coincidieron en nomenclatura con la base de datos de malaria (fuente: MPPS), o debido

a ocasionales inconsistencias entre ambas bases de datos, algunas localidades tuvieron que ser eliminadas (~ 30%). Sin embargo, esto no afectó la descripción del patrón espacial de la enfermedad, ni subestimó la casuística de malaria en el área de estudio, puesto que la gran mayoría de las localidades consideradas en el análisis pertenecían al área endémica. Para el cálculo de la incidencia parasitaria anual por 1.000 habitantes por localidad o municipio (IPA: no. de nuevos casos de malaria x 1.000 / población en riesgo), se asumió que cada persona en la población considerada estaba expuesta por igual al riesgo de malaria durante el período de estudio. Se definió el riesgo de malaria como la probabilidad de que un episodio clínicamente activo de malaria sea experimentado por un individuo en una localidad y tiempo particular. El paquete estadístico ArcGIS 9.1 (ESRI Corporation, Redlands, CA) permitió visualizar, mediante mapas de riesgo, la distribución espacial de la incidencia de malaria (IPA) por localidad y por año.

Detección estadística de los focos calientes

Detectar un foco caliente comienza por visualizar aquellos puntos en el espacio geográfico bajo estudio donde se observe una concentración inusual del evento de interés (Getis & Ord, 1992), en nuestro caso, una agregación de casos de malaria. Un foco caliente, por definición, es espacialmente explícito ya que puede ser detectado, y consecuentemente mapeado, en zonas urbanas y rurales delimitadas geográficamente (esto es, localidad, sector, parroquia, municipio). Adicionalmente, su detección local implica comparar el valor del evento en un área geográfica determinada con su valor en áreas geográficas vecinas a la observación. En el análisis de los eventos de enfermedades, la hipótesis estadística nula y convencional de homogeneidad espacial completa (intensidad similar del evento en el área) no es apropiada, debido a que la población en riesgo está distribuida heterogéneamente en localidades o centros poblados. Debemos esperar más casos de la enfermedad en áreas con mayor población en riesgo. En su lugar, la hipótesis de riesgo constante o de no dependencia espacial (Waller & Gotway, 2004; Grillet *et al.*, 2010) es la hipótesis nula adecuada, ya que ella supone que la incidencia de malaria observada en el área geográfica bajo estudio representa la variación normal esperada de la enfermedad en base a la distribución espacial de la población bajo riesgo. Adicionalmente, la hipótesis de no dependencia espacial asume que un evento de

infección por *P. vivax* es igualmente probable de ocurrir en cualquier localidad dentro del área de estudio, independientemente de la localización geográfica de los otros eventos de infección producidos por este mismo parásito. En consecuencia, los métodos de detección de agrupamiento de casos de infección, descomponen la variabilidad espacial de la variable en función de la distancias entre puntos y miden el grado de dependencia espacial (y/o autocorrelación espacial) del evento bajo estudio. Con el objetivo de analizar la estructura espacial de los casos de *P. vivax* e identificar agrupamiento de casos significativos de malaria en el área, en este trabajo se usaron dos estadísticos de análisis espacial local (Fortín & Dale, 2005), los cuales en esencia, prueban la hipótesis nula (ausencia de agrupamiento) arriba definida y detectan desviaciones de la misma (presencia de agrupamiento).

El estadístico de escaneo espacial de Kulldorff

La identificación de áreas locales de mayor riesgo de malaria fue explorada en primer lugar por el método de escaneo espacial de Kulldorff (Kulldorff, 1997). Este método tiene la finalidad de detectar áreas geográficas con inusual proporción de casos de una enfermedad o agrupamiento más probable de casos respecto a un área geográfica circundante. Para ello, este estadístico usa una ventana de búsqueda circular que escanea sistemáticamente el área de estudio a fin de detectar el agrupamiento de casos. La ventana de búsqueda es centrada sobre una localidad determinada, y es expandida para incluir localidades vecinas hasta alcanzar un tamaño máximo predeterminado (su radio nunca excede el 50% del tamaño de la población bajo riesgo). Para cada tamaño de ventana y en base a la población bajo riesgo, se compara el número de casos observados dentro de la ventana contra el esperado fuera de ella. Una prueba de máxima verosimilitud permite contrastar la hipótesis nula, mientras que la significancia del estadístico obtenido es calculada mediante una prueba de simulación de Monte Carlo, con ajustes adicionales por las múltiples comparaciones implícitas en la prueba estadística. Este análisis fue realizado usando el programa ClusterSeer (TerraSeer, Ann Harbor, MI), mientras que el programa ArcGIS 9.1 permitió visualizar los resultados.

El estadístico local de Getis - $G_i^(d)$.*

Alternativamente, y con el fin de detectar los focos calientes en la región, en este estudio se utilizó el estadístico local de Getis. Este método,

al igual que el anterior, usa una ventana circular de radio o distancia (d) centrada sobre cada localidad i ó punto (n puntos) presente en la región (A), pero a diferencia del método anterior, lo que este estadístico mide es el grado de asociación espacial de la variable considerada (x_i , casos de malaria estandarizados por la población en riesgo) en cada punto i , respecto al valor de la misma en los otros puntos ubicados dentro de la distancia d del punto bajo estudio (Getis & Ord, 1992). La formula de este estadístico es la siguiente:

$$G_i^*(d) = \frac{\sum_{j=1}^n w_{ij}(d)x_j}{\sum_{j=1}^n x_j}, \quad (1)$$

donde w_{ij} representa a una matriz simétrica de ponderaciones o pesos binarios con valores unitarios para todos aquellos puntos j dentro de la distancia d del punto i (incluyéndolo) y valores de cero para aquellos puntos por fuera de la distancia crítica de vecindad o búsqueda. Por lo tanto, este estadístico puede ser utilizado para detectar agrupamiento significativo por localidad de valores positivos (focos calientes) o negativos (focos fríos), si fuese el caso, respecto a la media observada en la vecindad de cada localidad. Un valor cercano a cero del estadístico implicaría la ausencia de focos calientes. Nótese que en el presente caso las relaciones espaciales son definidas por la distancia d , la cual define el radio de búsqueda de las localidades vecinas para una particular localidad i . De acuerdo a la Ley de Tobler (Tobler, 1970), las localidades cercanas mostraran valores más similares que las localidades lejanas. Otra ventaja de este método es que cuando se calcula $G_i^*(d)$ dentro de una serie de ventanas de búsqueda ascendentes (ejemplo: $d_1 = 1$ km, $d_2 = 2$ km, etc.), la distancia d a la cual se obtiene el máximo valor de $G_i^*(d)$ indica la escala de dependencia espacial del proceso biológico bajo estudio (Fortin & Dale, 2005; Grillet *et al.*, 2010). En un sentido aplicado, esta distancia podría indicar distancias potenciales de aplicación y extensión geográfica de una medida de control. Nótese entonces que seleccionar el umbral de d es un factor clave en este análisis (¿Hasta cuántas distancias límites calcular el estadístico $G_i^*(d)$?), basándose el criterio de selección principalmente en las características biológicas del proceso bajo estudio. En un trabajo reciente, Grillet *et al.* (2010) demostraron que el grado de vecindad de potenciales infecciones de malaria por *P. vivax* estaba en el orden de hasta los 5 km de distancia rodeando a cada localidad, un hecho que parece muy

relacionado con la capacidad potencial de dispersión local del vector *An. aquasalis*. Por otro lado, criterios geográficos adicionales (ejemplo: tamaño del área de estudio) permiten fijar el límite de la distancia d . Esto es, cuando d es muy pequeño o muy grande (cubriendo toda el área) la normalidad del estadístico se pierde, por lo que Getis & Ord (1992) sugieren una distancia máxima que nunca supere a la mitad de la distancia geográfica mas corta del área de estudio. Por su parte, distancias mayores a la escala espacial local de influencia del proceso bajo estudio, no tienen sentido lógico ni práctico, ya que se corre el riesgo de conectar demasiadas localidades en el análisis (escala global) y perder el sentido local de detección de los focos calientes. Por todo lo anterior, aquí se escogió $d = 5$ km como distancia límite de búsqueda para el cálculo del estadístico $G_i^*(d)$ y las varias categorías de distancia (1 - 5 km) se exploraron a intervalos de 1 km cada uno. Una distribución normal es asumida para $G_i^*(d)$ cuando el número de localidades son lo suficientemente grandes como para que al menos cada localidad tenga ocho localidades vecinas ($8j$ por cada i) para su comparación. De manera tal que para un determinado $G_i^*(d)$, los valores de la distribución $z > 1,96$ son considerados valores significativos para un agrupamiento de casos. La significancia de cada valor obtenido del estadístico $G_i^*(d)$ es evaluada, respecto al valor esperado bajo la hipótesis nula, a través de una prueba de simulación de Monte Carlo. El análisis fue realizado usando el programa ClusterSeer (TerraSeer, Ann Harbor, MI).

RESULTADOS

El índice parasitario anual por municipio en el estado Sucre durante el período de estudio mostró que el riesgo de malaria se ha concentrado principalmente en el oriente del estado (Fig. 2), concretamente en los municipios Cajigal y Benítez, donde el estadístico de escaneo espacial de Kulldorff detectó consistentemente un área de mayor riesgo local. De hecho, la incidencia promedio de malaria dentro de las localidades de Cajigal (16-24) y Benítez (13-45) que formaron el agrupamiento mas probable de casos siempre fue significativamente mayor ($P < 0,01$) que la incidencia promedio esperada en la región de acuerdo al número de casos observados y la población bajo riesgo (Tabla I). Nótese que la frecuencia esperada fue máxima en 2002 (Tabla I), año epidémico de malaria para el estado Sucre (Fig. 2d), mientras que tomó su valor mínimo en 2007

y 2008 (Tabla I), períodos en que se ha logrado una reducción significativa de la enfermedad en la región (Fig. 2f, g). Cuando se compara la frecuencia observada y esperada se obtiene el riesgo relativo promedio de adquirir infecciones de *P. vivax* por parte de las personas que habitan el área geográfica donde se observa agrupamiento de casos respecto a las personas viviendo fuera de dicha área (Tabla I). En 1996, por ejemplo, el riesgo de estar enfermo de malaria dentro del área fue 26,9 veces más alto que el mismo riesgo fuera de ella. Por otro lado, en 1997, entre 1999-2004 y en 2008 el riesgo de infección dentro del área mostró valores similares, para tomar nuevamente un valor relativamente alto para el año 2007. De hecho, la focalización espacial (casos 1996, 1998 y 2007 en Tabla I, ver Fig. 2a, b, f) aumenta la intensidad del riesgo, ya que un pequeño número de localidades con alta incidencia de casos componen el agrupamiento, mientras que la frecuencia esperada de casos de malaria fuera del área disminuye. Por el contrario, el riesgo espacial de malaria estuvo menos focalizado entre 1999-2004, ya que otras localidades de los municipios orientales de Arismendi, Libertador y Mariño (datos no mostrados) contribuyeron significativamente ($P < 0,01$), aunque en menor número que Cajigal y Benítez, a la formación del agrupamiento de casos en esos años (Tabla I). Aunque Valdéz, Ribero y Bermúdez mostraron casuística de malaria, principalmente entre los años 1996-2003, ninguna de sus localidades contribuyeron significativamente con la formación del agrupamiento detectado por el método de escaneo espacial de Kulldorff (Fig. 2). No fue este el caso, sin embargo, de los municipios centrales Andrés Eloy Blanco y Andrés Mata, que aunque con una casuística mucho menor, algunas de sus localidades contribuyeron significativamente a la formación del agrupamiento de casos en los años 2002 (Fig. 2d), 2003 (Fig. 2e) y 2004 (datos no mostrados). Por su parte, los municipios occidentales de Sucre, Mejías y Bolívar, con casuística relativamente muy baja de malaria a lo largo del período, no aparecieron representados en el agrupamiento; como tampoco lo fueron los municipios Cruz Salmerón y Montes, quienes han estado casi libres de malaria ($IPA < 1$) por todo el período de estudio (Fig. 2).

En la Fig. 2 también se observa la incidencia de malaria por localidad en el estado Sucre durante el período de estudio. Por su parte, la Tabla II muestra las localidades por municipio detectadas como focos

Tabla I. Resultados principales del estadístico de escaneo espacial de Kulldorff sobre el agrupamiento más probable de casos de malaria (área de mayor riesgo local) identificado en el estado Sucre entre 1996 - 2008.

Año (Localidades dentro del área)	Frecuencia media esperada ^a IPA (x 1.000)	Frecuencia media observada ^b IPA (x 1.000)	Riesgo relativo promedio ^c	Cociente de verosimilitud (Log-likelihood ratio)	Valor de <i>P</i>
1996 (32)	4,41	118,93	26,9	3.254,42	0.001*
1997 (71)	4,64	29,34	6,3	2.187,40	0.001*
1998 (22)	4,18	49,06	11,7	2.162,59	0.001*
1999 (43)	4,87	30,23	6,2	1.685,23	0.001*
2000 (43)	6,80	38,54	5,7	1.944,66	0.001*
2001 (76)	7,56	36,79	4,9	2.447,48	0.001*
2002 (107)	20,56	93,00	4,5	8.578,63	0.001*
2003 (109)	5,85	24,89	4,2	2.186,69	0.001*
2004 (99)	3,01	17,01	5,6	1.689,82	0.001*
2007 (33)	0,75	10,03	13,3	620,12	0.001*
2008 (77)	0,54	3,16	5,8	318,52	0.001*

^a Valores de incidencia (IPA) promedio esperados para la región de acuerdo a la hipótesis de riesgo constante (ver texto). Máximo radio analizado = 50% (población total)

^b Valores de incidencia (IPA) promedio observados dentro del agrupamiento detectado

^c Riesgo Relativo promedio dentro del agrupamiento = observado / esperado

* Significancia ($P < 0.01$) basada sobre 999 simulaciones (ver texto)

Nota: Por inconsistencia en la información epidemiológica, no se muestran los años 2005 y 2006

calientes de acuerdo al estadístico local de Getis (valores de $Gi^*(d)$ cuyo $P < 0.05$). Entre 1996 – 2000 (Tabla II), la mayoría de los focos calientes estuvieron ubicados en los municipios Benítez (3-6) y Cajigal (1-5), lo que representó un 75 - 100% para Benítez y un 27-83% para Cajigal del total del incidencia de malaria reportada en el municipio durante esos años. Sin embargo, en el mismo período (Tabla II) y en algunos años se observaron focos calientes en los municipios Andrés Mata (2 focos), Mariño (2 focos) y Valdéz (1 foco), representando estos focos, respectivamente, un 98% (1999), 91% (2000) y 98% (1998) del IPA total de cada municipio. Entre 2001-2008 (Tabla II), la mayoría de los focos calientes se ubicaron nuevamente en Cajigal (5-12 focos representando el 54-67% del IPA total) y Benítez (1-9 focos representando entre el 21-90% del IPA total); seguido por los municipios Arismendi (1-2 focos, con un 40-81% del IPA total), Valdéz (4 focos, con un 99% del IPA total) y Libertador (1 foco, con un 61% del IPA total, no mostrado en la Tabla II). Un patrón importante a señalar es la identidad y persistencia de las mismas localidades detectadas como focos calientes a lo largo de los años en cada municipio (Tabla II). Esto se ve ilustrado tanto en los municipios de mayor riesgo como Cajigal (ejemplo:

La Montaña, Quebrada La Niña y Yaguaraparo) y Benítez (ejemplo: Coicual y Mucuro), así como en los municipios de menor riesgo, Andrés Eloy Blanco, con la localidad La Esmeralda (foco caliente durante 7 años continuos) y Arismendi con la localidad Cangua. En particular, resalta el hecho que para el año 2007 y 2008, las mismas localidades de Cajigal (Barceló, Cachipal, Domingo de Ramos, La Montaña, Los Palmares, Pitotán, Quebrada La Niña y Yaguaraparo), Benítez (Coicual) y Arismendi (Cangua) persistían como focos calientes de *P. vivax* en la región (Fig. 2f, Tabla II).

Finalmente, en la Fig. 3 observamos la distancia a la cual se obtuvo el máximo valor del estadístico local de Getis alrededor de algunos de los focos calientes identificados para Cajigal y Benítez. Dicha distancia varió entre 1-2 km alrededor de las localidades de Benítez (Fig. 3a), y entre 2-5 km alrededor de las localidades de Cajigal (Fig. 3b).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha demostrado que el patrón epidemiológico de la malaria producida por *P. vivax* en el noreste de Venezuela es heterogéneo y que el

Tabla II. Focos de alta transmisión local de *Plasmodium vivax* detectados por el estadístico local de GeTis en Sucre (1996 – 2008)

Año / Municipio	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2007	2008
AEB	Esmeralda	Esmeralda	Esmeralda	Esmeralda	Esmeralda	Esmeralda	Esmeralda	Arenales	-	-	-
AM	Agua Clarita Putucual	Agua Clarita	Agua Clarita	Agua Clarita Putucual	Agua Clarita Putucual	-	-	-	-	-	-
A	-	-	-	-	-	Cangua Sta. Isabel	Cangua Sta. Isabel	Cangua Sta. Isabel	-	Cangua	Cangua San Juan de Galdonas
B	Coicual Guanoco Mucuro Oda. Seca Río Colorado Río Grande	Coicual Oda. Seca Río Grande	Coicual Oda. Seca Río Grande	Mucuro Oda. Seca Río Grande	Mucuro Oda. Seca Río Grande	Mucuro Oda. Seca Río Grande	Mucuro Oda. Seca Río Grande	Mucuro	Ajies Coicual	Ajies Coicual	Coicual Querepe
C	Cachipal	Barceló Cachipal Dom. Ramos Pitotán	Barceló Bohordal Cachipal Pitotán	Barceló Bohordal Cachipal Dom. Ramos Pitotán	-	-	Barceló Bohordal Cachipal Chivera Chorochoro Kwait Paujil Montaña Oda. Niña Oda. Seca Yaguaraparo	Barceló Chorochoro Dom. Ramos Kwait Montaña Palmares Pitotán Yaguaraparo	Barceló Cachipal Chorochoro Dom. Ramos Kwait Montaña Palmares Pitotán Oda. Niña Oda. Seca Yaguaraparo	Barceló Cachipal Chorochoro Dom. Ramos Kwait Montaña Palmares Pitotán Oda. Niña Yaguaraparo	Cachipal Chivera Paujil Oda. Seca Yaguaraparo
M	-	-	-	Río G. Arriba Río Chiquito	Río G. Arriba Río Chiquito	-	Río G. Abajo	-	-	-	-
V	-	-	Mapire	Mapire	Mapire	-	-	Chaguaramal Mapire Pte. Hierro Río Grande	-	-	-

Nota: Por razones de espacio, se muestran sólo los municipios donde se detectaron focos en más de un período anual. Por inconsistencia en los datos, no se muestran los años 2005 y 2006. AEB: Andrés Eloy Blanco, AM: Andrés Mata, A: Arismendi, B: Benítez, C: Cajigal, M: Mariño y V: Valdez.

riesgo de contraer esta infección esta geográficamente focalizado. En los últimos 12 años, la malaria en el estado Sucre se ha concentrado principalmente en el oriente del estado, específicamente en los municipios Cajigal y Benítez (Fig. 2, Tabla I). Dentro de estas áreas de alto riesgo local, se demostró la existencia de focos calientes que persistieron en el tiempo, los cuales representaron entre un 21-37% del total de localidades pero que juntos explicaron entre un 67-90% de la transmisión del parásito en cada municipio (Tabla II). El análisis retrospectivo reveló que muchos de estos focos calientes siguen siendo fuente importante de *P. vivax* en ambos municipios (Tabla II), a pesar de que la enfermedad ha mostrado una reducción significativa en todo el estado (Fig. 2f, g). En otras palabras, el riesgo de malaria continua siendo alto aunque fuertemente focalizado en el oriente del estado. Adicionalmente, se identificó que las distancias entre 1 y 5 km alrededor de estos focos calientes parecen ser una adecuada escala espacial de influencia de la infección por *P. vivax* en la región (Fig. 3).

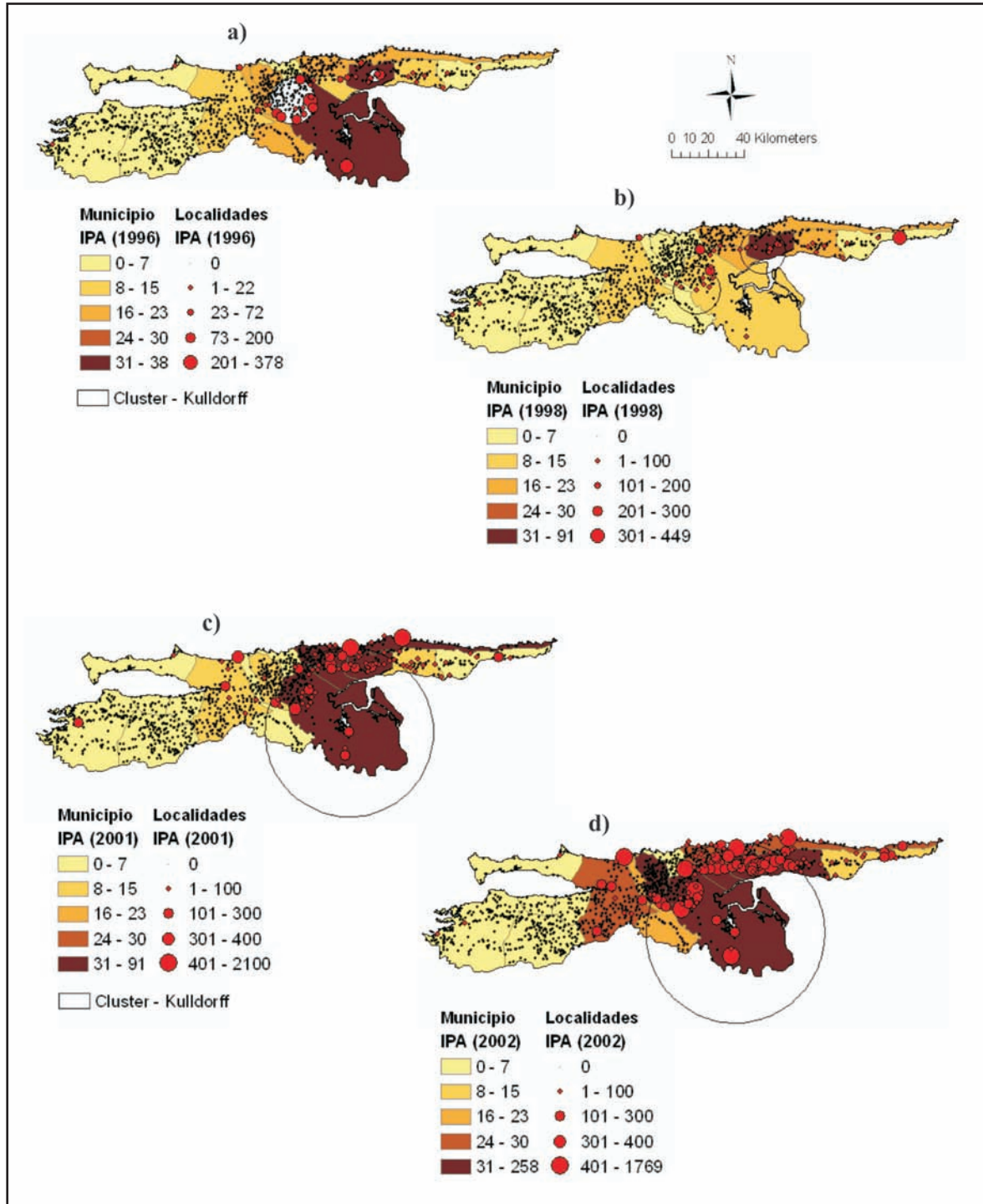
Los presentes resultados confirman la importancia de los focos calientes de transmisión en la dinámica y persistencia regional de *P. vivax* en el estado Sucre, un hecho ya establecido previamente a nivel de los municipios Sucre y Cajigal (Barrera *et al.*, 1998, 1999; Grillet *et al.*, 2010). De hecho, estos trabajos mencionados encontraron que la incidencia de casos de esta infección en estos municipios provenía exclusivamente de un 30-40% del total de las localidades. Resultados similares sobre la persistencia espacio-temporal de focos calientes y la transmisión de *P. falciparum* han sido obtenidos recientemente en regiones de Africa (Ernst *et al.*, 2006) y Brasil (Caldas de Castro *et al.*, 2007). En Brasil, 99,7% de los casos de malaria se concentran en la región Amazónica, pero 60% de los casos en dicha región provienen de sólo 58% de los municipios (Caldas de Castro *et al.*, 2006). La heterogeneidad espacial es un factor inherente a la transmisión de patógenos por parte de mosquitos vectores (Hasibeder & Dye, 1988), lo que determina que el agrupamiento de casos de malaria pueda ser observado incluso a nivel de viviendas dentro de una localidad, ó a nivel de individuos dentro de una comunidad de hospedadores. Estudios hechos en Belize (Carter *et al.*, 2000) y Etiopía (Ghebreyesus *et al.*, 2000) cuantificaron que el 50% de los casos de malaria ocurrían en solo 8% y 18% de las viviendas dentro de la localidad, respectivamente. Por otro lado,

en una revisión realizada sobre la distribución de tasas de transmisión de varias enfermedades infecciosas, entre ellas la malaria, se observó que la distribución agregada de infecciones en los hospedadores humanos sigue “la regla 20/80”, esto es, sólo aproximadamente 20% de la población hospedadora contribuye con el 80% del potencial neto de transmisión del agente infeccioso (Woolhouse *et al.*, 1997).

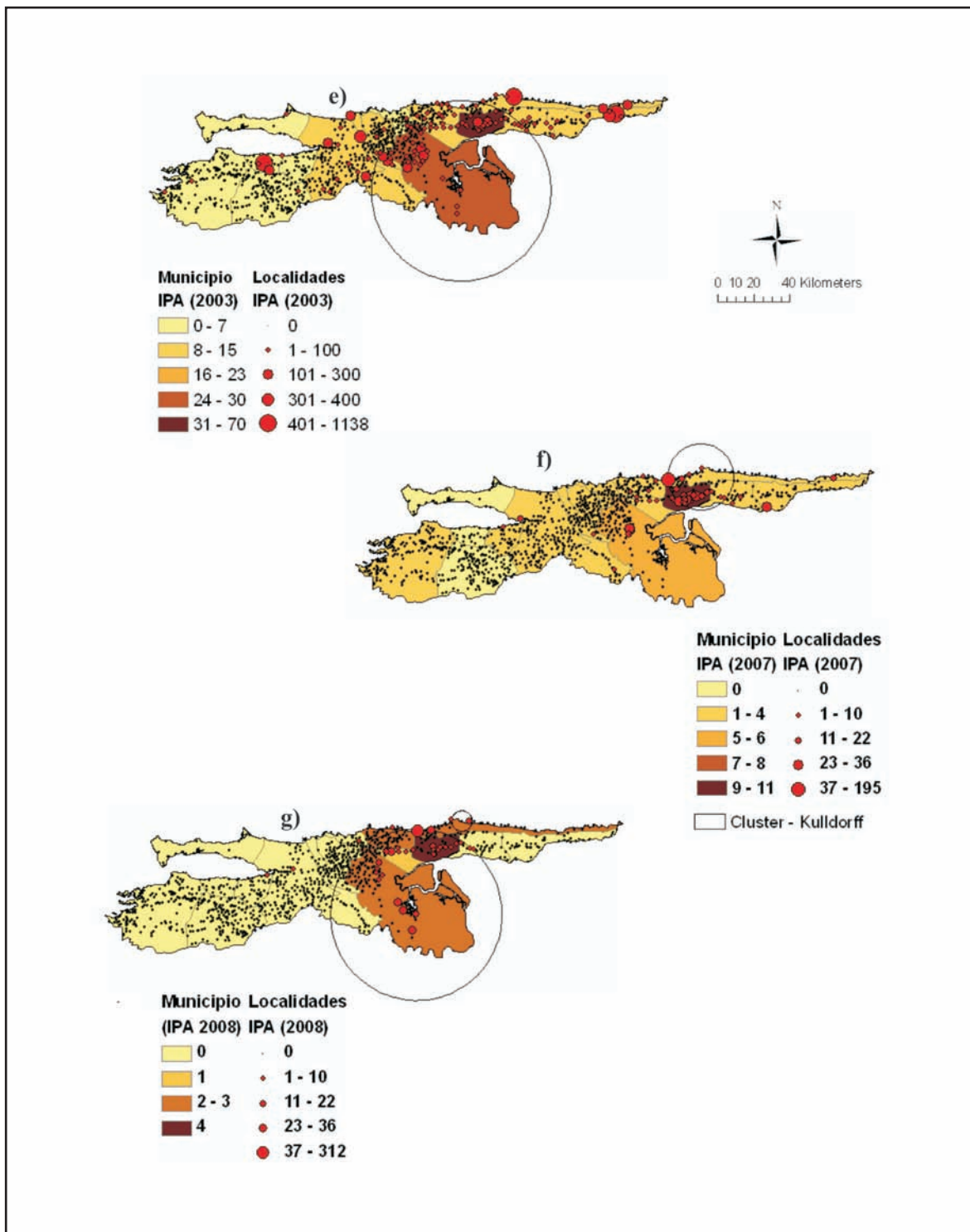
De lo anterior se desprende que la heterogeneidad es la norma más que la excepción en la epidemiología de la malaria, por lo que la estratificación epidemiológica debería ser una prioridad en los sistemas de vigilancia de esta enfermedad a nivel nacional, a fin de cuantificar la contribución que cada “unidad de riesgo” (individuo, vivienda o localidad) aporta a la transmisión de la infección como un todo. Es importante resaltar que la heterogeneidad inherente a la epidemiología de la malaria condiciona que medidas de control no espacialmente orientadas sean medidas poco efectivas. De hecho, estudios recientes revelan que el impacto de las medidas de control de malaria son mayores cuando estas medidas se focalizan en las áreas de alto riesgo respecto a medidas de control de gran cobertura pero sin orientación espacial (Carter *et al.*, 2000). Aunque una medida de control de amplia cobertura puede disminuir el riesgo promedio, el riesgo local persiste en los focos calientes debido a que el potencial de transmisión o tasa reproductiva de *P. vivax* en dichas localidades es relativamente alto (Anderson & May, 1992). Esto fue lo evidenciado en el presente caso donde se observó que a pesar de que la malaria ha disminuido considerablemente en el estado Sucre producto de las medidas de control no orientadas espacialmente (ver Cáceres *et al.*, 2005), el riesgo persistió en ocho (2007) y cinco (2008) focos calientes en el municipio Cajigal. Si partimos del hecho que estas localidades son fuente continua de casos de *P. vivax* en este municipio, no sería difícil predecir que si las condiciones socio-ambientales cambian y estas localidades persisten como focos calientes, la infección podría dispersarse espacialmente en un tiempo relativamente corto dando origen a brotes epidémicos dentro del estado.

¿Qué condiciones ambientales locales condicionan la existencia de focos calientes en áreas particulares del paisaje epidemiológico? Trabajos recientes han identificado que la concentración (no. de hábitats/área) y cercanía (1-3 km) de hábitats

Fig. 2. Índice parasitario anual (IPA: número de nuevos casos de malaria x 1.000 / población en riesgo) por municipio (áreas coloreadas) y por localidad (puntos negros y rojos) en el estado Sucre, durante 1996 (a), 1998 (b), 2001 (c), 2002 (d), 2003 (e), 2007 (f) y 2008 (g). Por razones de espacio no se muestran todos los años. Nótese la diferencia de escala en los años 2007 y 2008. La ventana circular en cada mapa indica el agrupamiento más probable de casos detectado por el estadístico de escaneo espacial de Kulldorff. En 1996 (a) y 2008 (g), un segundo agrupamiento fue identificado en Cajigal (cociente de verosimilitud = 949,90; $P < 0.01$) y Arismendi (cociente de verosimilitud = 21,50; $P < 0.01$), respectivamente.



(viene de Fig. 2)



acuáticos de *An. aquasalis* a las localidades son factores ecológicos determinantes del agrupamiento de la infección en los focos calientes (Barrera *et al.*, 1998, 1999; Grillet *et al.*, 2010). Debido a que las hembras adultas anofelinas tienden a agregarse alrededor de los lugares donde ellas depositan sus huevos (oviponen), los hospedadores humanos que viven cerca de estos cuerpos de agua tiene mayor probabilidad de ser picados por una hembra infectante (con esporozoitos) que las personas viviendo lejos de estos hábitats. La distancia o escala espacial de influencia de un hábitat-fuente de mosquitos depende principalmente de la capacidad de dispersión de una hembra anofelina, entre otros factores. El intervalo de vuelo de *An. aquasalis* es desconocido, pero la capacidad de dispersión de un mosquito puede fluctuar entre 1 - 5 km (Service 1997) con la influencia variable de diversos factores ambientales (viento, topografía, vegetación, concentración de hospederos). En el presente trabajo observamos que la distancia entre 1 y 5 km alrededor de los focos calientes resultó ser la distancia máxima de influencia de la infección por *P. vivax* en la región, algo que corrobora previos hallazgos para el municipio Cajigal (Grillet *et al.*, 2010). Por lo que la distribución espacial y abundancia de cuerpos acuáticos del vector cercanos a los focos calientes (hasta 5 km), debería ser, junto con la estratificación espacial epidemiológica, un paso previo a cualquier planificación de control de malaria en el estado Sucre. Con propósitos operacionales, la unidad focal de transmisión de la malaria y por ende la escala espacial de cobertura de una determinada medida de control sería no sólo el foco caliente sino también el número de hábitats del vector presentes en un perímetro de 5 km de cada localidad.

Finalmente, en este trabajo se demostró que es posible, usando las técnicas de estadísticas espacial para la detección de cluster, localizar y distinguir los verdaderos focos calientes de transmisión de la agregación de casos de malaria esperada de acuerdo a la distribución poblacional. Los focos calientes persistieron y pudieron ser detectados tanto en épocas epidémicas (año 2002), cuando el riesgo promedio aumentó en la zona, como en años no-epidémicos (año 2007 y 2008), cuando por el contrario, el riesgo de infección se focalizó. Es importante mencionar, sin embargo, que la principal limitación en el uso de estas técnicas en general, es la naturaleza de los datos derivados de los sistemas pasivos y activos de vigilancia de la malaria, así como la disponibilidad de

datos demográficos. Si existe una fracción importante de casos asintomáticos que no aparecen reflejados en las estadísticas, la fidelidad de la representación espacial y temporal de los casos de malaria estará sujeta a sesgo. Por otro lado, la casuística de malaria esperada debe calcularse en base a la densidad poblacional de cada localidad, un registro que los autores encontraron a veces no muy confiable para ciertas localidades del estado Sucre.

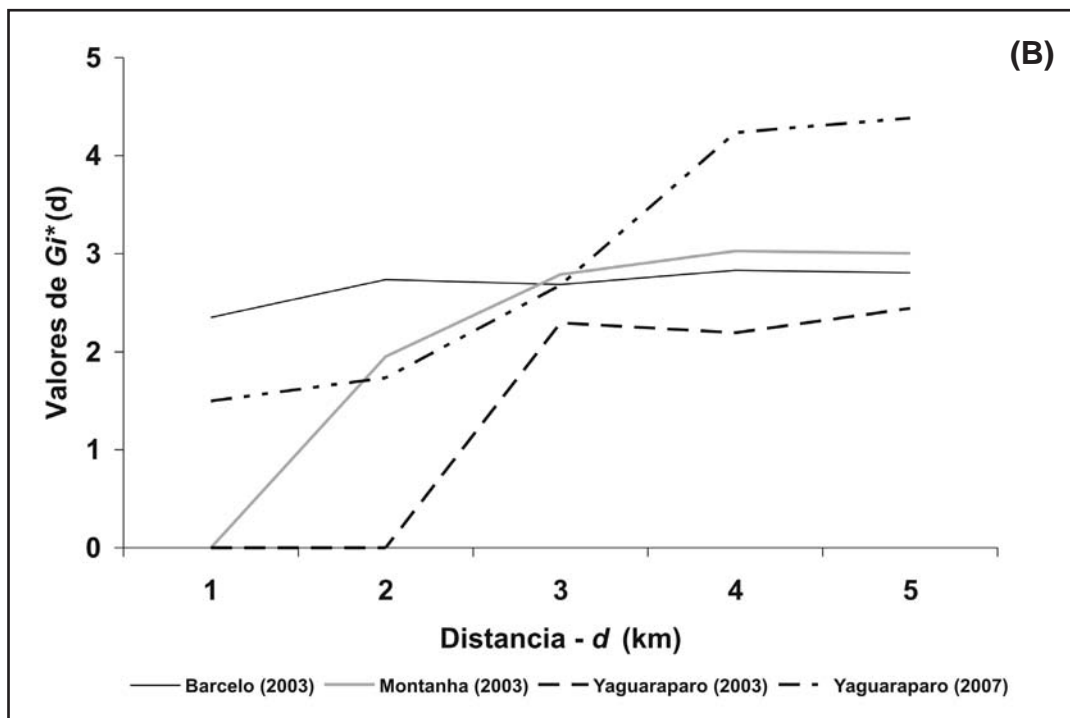
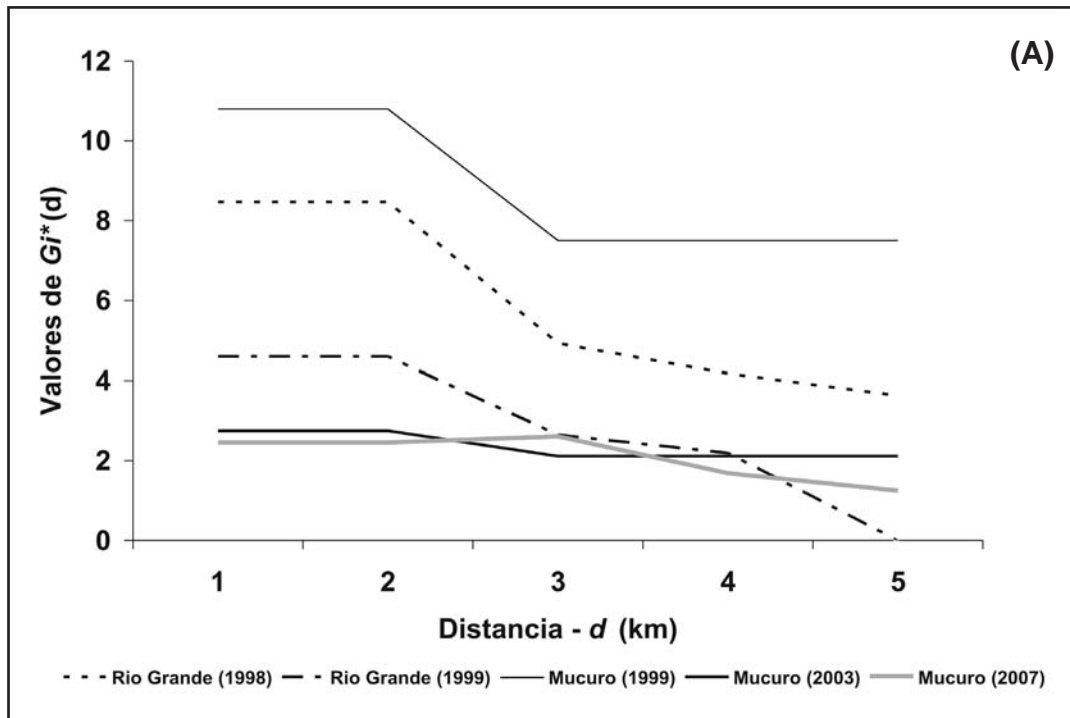
Conclusiones finales

La transmisión de la malaria por *P. vivax* en Sucre es espacialmente focalizada, característica que debería aumentar la probabilidad de controlar exitosamente esta enfermedad en la región. El sistema tradicional de vigilancia epidemiológico debería incorporar tanto las técnicas de los sistemas de información geográfica (SIG) como las técnicas de estadística espacial a fin de identificar y monitorear temporalmente los focos calientes de infección y los cuerpos acuáticos de *An. aquasalis* cercanos (< 5 km) a dichos focos calientes. Aunque la prevención, atención médica y administración de medicamentos antimaláricos deberían ser de amplia cobertura en la región, no así las medidas de control vectorial (ejemplo: control biológico de los criaderos y rociamiento intra-domiciliario), que por el contrario, deberían concentrarse en las zonas de alto riesgo representada por los focos calientes. Para un control más efectivo y eficiente, las medidas de control vectorial, y otras medidas alternativas que se adopten deben aplicarse simultáneamente en todos los focos calientes y principalmente durante la época de menor transmisión para así prevenir los brotes de casos durante la época de máxima transmisión. Esto debería aumentar la efectividad en la interrupción de la transmisión de *P. vivax* por parte de *An. aquasalis* en Sucre, así como prevenir emergencias futuras de esta infección en la región.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo logístico brindado por todo el personal de la Gerencia de Saneamiento Ambiental y Control de Endemias (FUNDASALUD-SUCRE) de la Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio del Poder Popular para la Salud, sede Carúpano. En particular, agradecemos el valioso y continuo soporte que Letty González, Melfran Herrera,

Fig. 3. Valor del estadístico local de Getis (valores de $G_i^*(d)$ donde $P < 0.05$) para las localidades de Benítez (a) y Cajigal (b), a distintas distancias (km) de búsqueda alrededor de cada localidad.



Luis Díaz, Gregorio Alvarado, Eraclio Rodríguez, Rafael Caraballo y Nelson Puentes brindaron a este estudio. Los autores igualmente agradecen la asistencia en el campo y laboratorio por parte de Nelson Moncada, Napoleón León, Gabriela Rangel, Adriana Zorrilla y Edmundo Guerrero. Este trabajo se ha nutrido de numerosas discusiones realizadas con los integrantes del Grupo de Investigación en Malaria (Grupo GIM), en lo particular con Yadira Rangel, Juan Carlos Navarro, Jesús Berti y Nereida Delgado. Melfran Herrera, Carlos Ayala y un revisor anónimo contribuyeron a mejorar considerablemente la versión final del manuscrito. El financiamiento para la realización de este estudio provino del Fondo Nacional de Investigaciones Científicas (FONACIT, PG-2000001541 y Misión Ciencia-UC-2008000911), el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, de la Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV, PI-030064412006) y de Invensys Systems Latin America Corporation-Proyecto LOCTI 2007-2008. MEG agradece especialmente el apoyo brindado por el CDCH-UCV para la realización de una visita académica (pasantía sabática) a la Universidad de Toronto (Canadá).

Malaria hot spot areas: Implications for effective and targeted interventions in Venezuela

SUMMARY

This study describes the temporal and spatial pattern of malaria in northeastern Venezuela during a 12 year period in order to detect hot spots or areas of high *Plasmodium vivax* incidence. The underlying hypothesis is that malaria transmission is highly heterogeneous and rather local in nature, consequently, the infectious risk is not homogeneous in the landscape. Clustering of disease in two geographical areas (Cajigal and Benitez municipalities) within the Sucre state were detected by Kulldorff scan statistic, with a 8.9-fold increased risk of malaria inside the cluster, as compared to outside the area ($P < 0.001$, all 12 years). One - twelve hot spots of malaria transmission were detected both in epidemic and non-epidemic years in these two regions using the local Getis ($P < 0.05$). Hot spots accounted for 67 - 90% of parasite transmission in each municipality. The spatial extent or scale of the malaria process around each hot spot varied between 1-5 km. Non-focalized control strategy has reduced

the malaria incidence in the region, but transmission remains in persistent foci that are potential sources of outbreaks and spreading of *P. vivax* to other areas within the Sucre state. This study exemplifies the importance of stratifying the spatial risk of disease for an efficient and more effective control of malaria transmission in northeastern Venezuela.

Key words: heterogeneity, local spatial dependency, spatial epidemiology, *Plasmodium vivax*, Venezuela.

REFERENCIAS

- Aché A. (1998). Situación actual de la malaria en Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.* **38**: 68-72.
- Anderson R. M. & May R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Barrera R., Grillet M. E., Rangel Y., Berti J. & Aché A. (1998). Estudio eco-epidemiológico de la reintroducción de malaria en el nororiente de Venezuela mediante Sistemas de Información Geográfica y Sensores Remotos. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.* **38**: 14-30.
- 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**: 784-790.
- Barrera R., Delgado N., Jiménez M., Villalobos I. & Romero I. (2000). Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Pan. Am. J. Public. Health.* **8**: 225-233.
- Berti J., Zimmerman R. & Amarista J. (1993). Adult abundance, biting behavior and parity of *Anopheles aquasalis* Curry 1932 in two malarious areas of Sucre state, Venezuela. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **88**: 363-369.
- Brooker S., Leslie T., Kolaczinski K., Mohsen E., Mehboob N., Saleheen S., et al. (2004). Spatial Epidemiology of *Plasmodium vivax*, Afghanistan. *Emerg. Infect. Dis.* **12**: 1600-1602.
- Cáceres J. L. (2008). Malaria antes y después de la cura radical masiva en el estado Sucre, Venezuela. *Bol. Mal. Salud Amb.* **48**: 83-90.

- Cáceres J. L., Pizzo N., Vela F. A., Pérez W., Rojas J. G., Mora J. D., *et al.*, (2005). Impacto de la Cura Radical Masiva sobre la incidencia malárica del estado Sucre, Venezuela. *Bol. Mal. Salud Amb.* **45**: 27-36.
- Caldas de Castro M., Sawyer D. O. & Singer B. H. (2007). Spatial patterns of malaria in the Amazon: Implications for surveillance and targeted interventions. *Health & Place.* **13**: 368-380.
- Carter R., Mendis K. N. & Roberts D. (2000). Spatial targeting of interventions against malaria. *Bull. W. Health Org.* **78**: 1401-1411.
- Chaput E. K., Meek J. I. & Heimer R. (2002). Spatial Analysis of Human Granulocytic Ehrlichiosis near Lyme, Connecticut. *Emerg. Infect. Dis.* **8**: 943-948.
- Clennon J. A., King C. H., Muchiri E. M., Kariuki H. C., Ouma J. H., Mungai P., *et al.*, (2004). Spatial patterns of urinary schistosomiasis infection in a highly endemic area of coastal Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **70**: 443-448.
- Ernst K. C., Adoka S. O., Kowuor D. O., Wilson M. L. & John C. C. (2006). Malaria hotspot areas in a highland Kenya site are consistent in epidemic and non-epidemic years and are associated with ecological factors. *Malar. J.* **5**: 1-10.
- Fortin M. J. & Dale M. R. T. (2005). *Spatial Analysis: A Guide for Ecologists*. Cambridge University Press, New York, U.S.A.
- Ghebreyesus T. A., Haile M., Witten K. H., Getachew A., Yohannes M., Lindsay S. W., *et al.*, (2000). Household risk factors for malaria among children in the Ethiopian highlands. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **94**: 17-21.
- Getis A. & Ord J. K. (1992). The analysis of spatial association by use of distance statistics. *Geogr. Anal.* **24**: 189-206.
- Grenfell B. T. & Harwood J. (1997). Metapopulation dynamics of infectious diseases. *Trends Ecol. Evol.* **12**: 395-399.
- Grillet M. E. (2000). Environmental factors associated with the spatial and temporal distribution of *Anopheles aquasalis* and *Anopheles oswaldoi* in wetlands of an endemic malaric area in northeastern Venezuela. *J. Med. Entomol.* **37**: 231-238.
- Grillet M. E., Barrera R., Martínez J., 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.* En prensa.
- Hasibeder G. & Dye C. (1988). Population dynamics of mosquito-borne disease: persistence in a completely heterogeneous environment. *Theor. Pop. Biol.* **33**: 31-53.
- Hernández-Avila J. E., Rodríguez M. H., Betanzos-Reyes A. F., Danis-Lozano R., Méndez-Galván J. F., Velázquez-Monroy O. J., *et al.* (2006). Determinant factors for malaria transmission on the coast of Oaxaca State, the main residual transmission focus in Mexico. *Salud Pùb. México.* **48**: 405-417.
- Kitron U. (1998). Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases: tools for spatial analysis. *J. Med. Entomol.* **35**: 435-445.
- Kulldorff M. (1997). A spatial scan statistic. *Comm. Stat. Theor. Meth.* **26**: 1481-1496.
- Macdonald G. (1957). *The Epidemiology and Control of Malaria*. Oxford University Press, London, U.K.
- Mostashari F., Kulldorff M., Hartman J. J., Miller J. R. & Kulasekera V. (2003). Dead bird clusters as an early warning system for West Nile Virus activity. *Emerg. Infect. Dis.* **9**: 641-646.
- Ostfeld R. S., Glass G. E. & Keesing F. (2005). Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends Ecol. Evol.* **20**: 328-336.
- Pavlovsky E. N. (1966). *The Natural Nidality of Transmissible Disease*. University of Illinois Press, Urbana, Illinois, U.S.A.
- Pérez H. (2004). El Paludismo por *Plasmodium vivax* y los desafíos del tratamiento adecuado y oportuno. *Bol. Mal. Salud Amb.* **44**: 1-8.

- Real L. A. & Biek B. (2007). Spatial dynamics and genetic of infectious diseases on heterogeneous landscapes. *J. R. Soc. Interface.* **4**: 935-948.
- Rubio-Palis Y. & Zimmerman R. H. (1997). Ecoregional classification of malaria vectors in the neotropics. *J. Med. Entomol.* **34**: 499-510.
- Ryan P. A., Alsemgeest D., Gatton M. L. & Kayi B. H. (2006). Ross River Virus Disease Clusters and Spatial Relationship with Mosquito Biting Exposure in Redland Shire, Southern Queensland, Australia. *J. Med. Entomol.* **43**: 1042-1059.
- Service M. W. (1997). Mosquito (Diptera: Culicidae) dispersal – the long and short of it. *J. Med. Entomol.* **34**: 579-588.
- Waller A. W. & Gotway C. A. (2004). *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. John Wiley & Sons, Inc, New Jersey. U.S.A.
- Woolhouse M. E., Dye C., Etard J. F., Smith T., Charlwood J. D., Garnett G. P., *et al.* (1997). Heterogeneities in the transmission of infectious agents: implications for the design of control programs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **94**: 338-342.

Recibido el 05/05/2009
Aceptado el 02/09/2009
