

**MODELO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE
DENGUE PARA EL DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN
LOS BARRIOS DE ALTO RIESGO "HOT SPOTS", EN DOS MUNICIPIOS
DE COLOMBIA.**

NEILA JULIETH MINA POSSU

**FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES
MÉDICAS-CIDEIM
SANTIAGO DE CALI
2018**

**MODELO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE
DENGUE PARA EL DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LOS
BARRIOS DE ALTO RIESGO "HOT SPOTS", EN DOS MUNICIPIOS DE
COLOMBIA.**

Trabajo de grado para optar al título de Doctora en Ciencias Biomédicas

NEILA JULIETH MINA POSSU

**Director:
CLARA BEATRIZ OCAMPO, MsC, PhD.**

**Co-director:
NEAL ALEXANDER, PhD.**

**Asesor:
VEERLE VANLERBERGHE, PhD**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES
MÉDICAS-CIDEIM
SANTIAGO DE CALI
2018**

ACTA DE APROBACIÓN

En la Ciudad de Santiago de Cali, en la Universidad del Valle, siendo las _____ horas del día _____ del mes de _____ del año 2018, se procedió a evaluar por los abajo firmantes, miembros de la comisión revisora de la Tesis doctoral **“Modelo de estratificación del riesgo de transmisión de dengue para el diseño de estrategias de prevención en los barrios de alto riesgo "hot spots", en dos municipios de Colombia”**, presentada por la estudiante NEILA JULIETH MINA, Identificada con cédula N° 1.061.690.519, como requisito para aptar al título de Doctor en Ciencias Biomédicas.

Después de intercambiar opiniones los miembros de la comisión evaluadora manifestaron su _____ de la tesis.

Presidente del jurado

Jurado 1

Jurado 2

Directora de tesis

DEDICATORIA

*A **Dios**, por darme la oportunidad de vivir y crecer en el ámbito personal y profesional, por ser la fuerza para llegar.*

*A mis padres **Elvia y Omar**, por su ejemplo de sacrificio y trabajo duro, por su apoyo en todo momento, por sus consejos, valores y motivación constante, pero más que nada, por su amor incondicional. Su ejemplo ha sido el mejor espejo para alcanzar la meta. Esto logro es todo suyo.*

*A mi hermano, **Omar Andrés**, por su apoyo y por enseñarme a ver la vida siempre de una forma más amable. Y a mi sobrina **Valery**, por ser nuestra mayor felicidad.*

*A mi abuelo **Elías**, que hoy no está físicamente, pero que vive en mi mente y corazón por siempre, tu inquebrantable fe en mi fue el mejor aliento.*

*A mi hermana de corazón, **Paola**, por su ejemplo de fortaleza, por estar a mi lado en todos los momentos, los amargos y los dulces, por no dejarme desfallecer ni en las peores situaciones. Juntas en una meta más....*

*A mis tutores **Clara y Neal**, por creer en mí, por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios y para la elaboración de esta tesis. En especial a **Clara** por su tiempo, por su paciencia, por dejarme ser, por su cariño, a ella le debo gran parte de mi formación profesional,..... esta cosecha es el resultado de su siembra en mí.*

Este trabajo ha sido posible gracias a ellos

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años varias son las personas que han compartido conmigo en el ámbito profesional, a ellas que quiero agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en todos los momentos. Algunas permanecen hoy conmigo y otras están en mis recuerdos, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Quiero agradecer a la Universidad del Valle y al Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas-CIDEIM por formación y apoyo recibido durante los periodos que he desarrollado en estas instituciones mi labor investigadora. Un especial reconocimiento a Colciencias por la confianza que mostraron en mí al concederme una beca que me permitió alcanzar este sueño. Además, agradezco al Instituto de Medicina Tropical de Amberes- Bélgica que me permitió desarrollar mi pasantía de investigación en sus instalaciones. En especial al Dr Patrick Van der Stuyft, recuerdo con gratitud los meses pasados en su grupo.

Un sincero agradecimiento a mis directores, Clara Ocampo y Neal Alexander, por todo el tiempo, por sus sugerencias e ideas, por su constante guía y respaldo, por ayudarme a crecer. Gracias a mi asesora Veerle Vanlerberghe por siempre alimentar mi curiosidad científica, es maravilloso encontrar personas en el camino con una disposición total para compartir y ayudar.

A mi familia en general, gracias por alentarme todos los días y por estar ahí siempre que lo necesite. En especial a Lyda y Elsy quienes han sido un apoyo incondicional en este camino.

Gracias a mis compañeros y amigos en CIDEIM, en especial a Luis Ramírez, Angélica, Mabel, Mildred y a todos los que han formado parte del grupo de Biología y control de vectores, con los cuales he compartido incontables horas de trabajo y momentos especiales. Fueron mi segunda familia.

Finalmente al Fondo de Ciencia, Tecnología e Innovación del Sistema General de Regalías, (BPIN 2013000100011), por la financiación del proyecto en el que se enmarca este trabajo.

A todos ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
LISTA DE CUADROS	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE ANEXOS	14
ABREVIATURAS	15
ABSTRACT	16
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	18
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	25
Objetivo general	25
Objetivos específicos	25
ESTADO DE ARTE	26
Importancia del dengue en Salud Pública	26
Epidemiología e historia de transmisión	26
Carga y costos asociados al dengue	29
Estrategias para reducir la Incidencia del dengue	30
Análisis espacial en la identificación de factores asociados a la transmisión y modelamiento de la dinámica de transmisión del dengue.	33
Niveles de riesgo de transmisión de dengue e identificación de Hot spots:	35
MARCO TEÓRICO	38
Ciclo de Transmisión del dengue	38
Vectores de Dengue: Aedes (Stegomyia) aegypti y Aedes (Stegomyia) albopictus	38
Biología y comportamiento del Aedes	41
Programa para la vigilancia y control del dengue en Colombia	42
Análisis de correlación de variables en la transmisión de dengue	44
Modelos lineales Generalizados (MLG):	44
Modelo de regresión de Poisson (MRP):	45

Análisis de autocorrelación Espacial (AE) y modelación de la dependencia espacial en la transmisión:	46
Índice de Moran global:	47
Análisis de Getis Ord G_i^* :.....	49
Modelo Jerárquicos Bayesianos. Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA de sus siglas en inglés)	50
DISEÑO METODOLÓGICO	51
Periodo de estudio:	52
Sitios de estudio:	52
Consideraciones éticas.....	54
CAPÍTULO 1: Caracterización de variables correlacionadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio, en el mes corriente y subsiguiente en los dos municipios seleccionados.....	55
1.1 MATERIALES y MÉTODOS	56
1.1.1 Caracterización epidemiológica, entomológica y demográfica	56
1.1.2 Procesamiento de la información y Geolocalización de los datos	59
1.1.3 Identificación de potenciales variables a nivel de barrio.....	59
1.1.4 Análisis de los datos.....	60
1.2 RESULTADOS	63
1.2.1 Epidemiología del dengue a nivel municipal y caracterización demográfica.....	63
1.2.2 Evaluación entomológica por barrio en cada municipio.....	67
1.2.3 Análisis de colinealidad	70
1.2.4 Correlación de variables entomológicas y casos de dengue en el mes corriente y subsiguiente	71
1.2.5 Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios con alta concentración de personas con el número de casos	73
1.2.6 Autocorrelación espacial (AE)	75
1.3 DISCUSIÓN.....	78
CAPITULO 2. Modelo de estratificación del riesgo y de las variables asociadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio en los dos municipios.....	82
2.1 MATERIALES Y MÉTODOS	83
2.1.1 Análisis estandarizado o Tipificado	83
2.1.2 Análisis de puntos calientes (G_i^* de Getis Ord).....	84

2.1.3 Modelación del riesgo de transmisión dengue bajo el método de Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA).	85
2.1.4 Software	88
2.2 RESULTADOS	89
2.2.1 Incidencia de dengue por Barrio	89
2.2.2 Análisis estandarizado o Tipificado	89
2.2.3 Identificación de barrios en alto riesgo con la aplicación del análisis de Getis Ord G_i^*	95
2.2.4 Modelación de la dependencia espacial para predecir barrios en alto riesgo de transmisión o hot spots de dengue	99
2.2.5 Identificación del riesgo y determinación de hot spots de dengue a nivel de barrio por la aplicación del análisis INLA:	102
2.3 DISCUSIÓN	106
2.3.1 Estratificación del riesgo e identificación de hots spots a partir del análisis estandarizado y la aplicación de Getis Ord G_i^*	106
2.3.2 Aplicación de la Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para modelar el riesgo de transmisión de dengue e identificar barrios hot spots	108
2.3.3 Fortalezas, limitaciones y recomendaciones	111
CAPITULO 3. Estrategias de intervención para prevenir la transmisión del dengue en barrios de alto riesgo, en los municipios de Buga y Yopal	115
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	116
3.1.1 Protocolo para el diseño de una intervención	116
3.2 Selección de intervención específica para cada barrio	123
3.2.1 Municipio de Buga	123
3.2.2 Municipio de Yopal	130
3.3 DISCUSIÓN	136
RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS	138
ANEXOS	140
REFERENCIAS	183

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Métodos de control para <i>Aedes aegypti</i>	31
Cuadro 2. Definición de caso de dengue. Tomado de: Protocolo de Vigilancia en salud pública, Instituto Nacional de Salud 2014 (132)	56
Cuadro 3. Variables seleccionadas para el análisis espacial de la transmisión de dengue.....	59
Cuadro 4. Variables epidemiológicas, entomológicas y demográficas usadas en el análisis de la autocorrelación espacial.....	61
Cuadro 5. Medidas de posición y dispersión de los datos demográficos y epidemiológicos del municipio de Buga.	66
Cuadro 6. Medidas de posición y dispersión de los datos demográficos y epidemiológicos del municipio de Yopal.	67
Cuadro 7. Índices entomológicos municipales obtenidos en los levantamientos realizados en los municipios de Buga y Yopal durante el estudio.....	69
Cuadro 8. Medidas de posición y dispersión calculadas a partir de los índices entomológicos obtenidos en los levantamientos realizados en el municipio de Buga durante el estudio.	69
Cuadro 9. Medidas de posición y dispersión calculadas a partir de los índices entomológicos obtenidos en los levantamientos realizados en el municipio de Yopal durante el estudio.	69
Cuadro 10. Modelo de Poisson simple para evaluar la correlación de índices entomológicos (Índice de Breteau e Índice de Pupas) con el número de casos por mes en el municipio de Buga.	72
Cuadro 11. Modelo de Poisson simple para evaluar la correlación de índices entomológicos (Índice de Bretau e Índice de Pupas) con el número de casos por mes en el municipio de Yopal.	72
Cuadro 12. Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios de concentración con el número de casos por año y acumulado registrado en el municipio de Buga.	74
Cuadro 13. Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios de concentración con el número de casos por año y acumulado registrado en el municipio de Yopal.....	74
Cuadro 14. Análisis de auto correlación espacial de variables epidemiológicas entomológicas y demográficas en el municipio de Buga.	76
Cuadro 15. Análisis de auto correlación espacial de variables epidemiológicas entomológicas y demográficas en el municipio de Yopal.....	77
Cuadro 16. Medidas de posición y dispersión de las variables estandarizadas cada uno de los barrios en el municipio de Buga.	90
Cuadro 17. Medidas de posición y dispersión de las variables estandarizadas cada uno de los barrios en el municipio de Yopal.	90
Cuadro 18. Barrios hot spots identificados a partir del valor Z calculado para la variable estandarizada en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Buga.	96

Cuadro 19. Barrios hot spots identificados a partir del valor Z calculado para la variable estandarizada en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Yopal.....	98
Cuadro 20. Análisis descriptivo de variables incluidas en el análisis espacial mediante la aplicación del Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para los municipios de Buga y Yopal.	100
Cuadro 21. Análisis espacial mediante modelos predictivos del riesgo de transmisión de dengue mediante la aplicación de la aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el municipio de Buga.	101
Cuadro 22. Análisis espacial mediante modelos predictivos del riesgo de transmisión de dengue mediante la aplicación de la aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el municipio de Yopal.	102
Cuadro 23. Distribución de acuerdo a la de tasa de incidencia en los barrios por municipio como resultado del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).....	103
Cuadro 24. Periodo de introducción de intervenciones específicas para 4 barrios identificados como hot spots de dengue en los municipios de Buga y Yopal.	117
Cuadro 25. Datos demográficos de los barrios hot spots seleccionados en el municipio de Buga para el diseño de una intervención focalizada.....	125
Cuadro 26. Datos demográficos de los barrios hot spots seleccionados en el municipio de Buga para el diseño de una intervención focalizada.....	132
Cuadro 27. Valores arrojados en el análisis estandarizado por componente en el municipio de Buga. Epi= Epidemiológico, Ent= Entomológico, Dem= Demográfico, Amb= Ambiental	171
Cuadro 28. Valores arrojados en el análisis estandarizado por componente en el municipio de Yopal. Epi= Epidemiológico, Ent= Entomológico, Dem= Demográfico, Amb= Ambiental	172
Cuadro 29. Resultados de de tasas de incidencia calculadas a partir de la aplicación del análisis INLA en los modelo 1 y 2 desarrollados para el municipio de Buga.	177
Cuadro 30. Resultados de las tasas de incidencia calculadas a partir de la aplicación del análisis INLA en los modelo 1 y 2 desarrollados para el municipio de Buga.	178

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa con la incidencia del dengue en el mundo año 2015 (Tomado de: Health map, 2015).	26
Figura 2. Aumento de la incidencia por dengue en las Américas, 1980-2014. Tomado de: Situación epidemiológica del dengue en las Américas con enfoque en el cono sur. OPS-OMS 2014.....	27
Figura 3. Patrón de endemicidad para dengue en Colombia (Sistema Integral de información de la protección social-SISPRO- Búsqueda Noviembre 2016).....	28
Figura 4. Mapa de la distribución global prevista para <i>Aedes aegypti</i> . El mapa representa la probabilidad de ocurrencia (de 0 azul a 1 rojo). Tomado de: The global distribution of the arbovirus vectors <i>Aedes aegypti</i> and <i>Ae. Albopictus</i> . Kraemer <i>et al</i> , 2015.	39
Figura 5. Mapa de la distribución global prevista para <i>Aedes albopictus</i> El mapa representa la probabilidad de ocurrencia (de 0 azul a 1 rojo). Tomado de: The global distribution of the arbovirus vectors <i>Aedes aegypti</i> and <i>Ae. Albopictus</i> . Kraemer <i>et al</i> , 2015.	39
Figura 6. Distribución de <i>Aedes aegypti</i> en Colombia. Tomado de: Instituto Nacional de Salud INS, 2012).....	40
Figura 7. Ciclo biológico de <i>Aedes aegypti</i> . Fotos tomadas de: https://www.google.com.co/search?q=aedes&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjn4K2ZoMrRAhWJ7SYKHYSXC7wQ_AUICCgB	42
Figura 8. Componentes de la estrategia de gestión integrada (EGI) para la prevención y control del dengue. Tomado de: Organización panamericana de la salud en URL: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4501%3A2010-dengue-estrategia-gestion-integrada-prevencion-control-dengue&catid=901%3Adengue-content&Itemid=41038&lang=es	44
Figura 9. Sitios de estudio: Guadalajara de Buga en el departamento del Valle y Yopal en el departamento del Casanare.....	53
Figura 10. Incidencia anual del dengue en el municipio de Buga registrado entre los años 2008 a 2016.....	63
Figura 11. Porcentaje anual de dengue severo en Buga registrado entre los años 2008 a 2016.....	64
Figura 12. Incidencia anual del dengue por grupos de edad en el municipio de Buga registrada entre los años 2008 a 2016.	64
Figura 13. Incidencia anual del dengue en el municipio de Yopal registrado entre los años 2008 a 2016.....	65
Figura 14. Porcentaje anual de dengue severo en Yopal registrado entre los años 2008 a 2016.....	65
Figura 15. Incidencia anual del dengue por grupos de edad en el municipio de Buga registrada entre los años 2008 a 2016.	66
Figura 16. Índice de Breteau en el municipio de Buga de los años 2010 a 2014 y 2016.....	68

Figura 17.Índice de Breteau en el municipio de Yopal entre los años 2015-2016 .	68
Figura 18.Matriz de correlación entre los indicadores entomológicos en el municipio de Buga.	70
Figura 19. Matriz de correlación entre los indicadores entomológicos en el municipio de Yopal.....	71
Figura 20. Mapa de tasa de incidencia acumulada (por 100.000 habitantes) de dengue para los barrios de cada uno de los municipios, A.) Buga, B) Yopal.....	89
Figura 21. Estratificación del riesgo basado en el análisis estandarizado de las variables en la ciudad de Buga. A. Componente epidemiológico, B. Componente entomológico, C. Componente Demográfico, D. Componente ambiental, E. Suma total de los componentes	92
Figura 22. Estratificación del riesgo basado en el análisis estandarizado de las variables en la ciudad de Buga. A. Componente epidemiológico B. Componente entomológico, C. Componente Demográfico, D. Componente ambiental, E. Suma total de los componentes.	93
Figura 23. Estratificación a partir del análisis estandarizado del componente epidemiológico en el municipio de Buga, A. Periodo 2008-2011, B. Periodo 2012-2016.....	94
Figura 24. Estratificación del riesgo a partir del análisis estandarizado del componente epidemiológico en el municipio de Yopal, A. Periodo 2008-2011, B. Periodo 2012-2016.	95
Figura 25. Número de años en los que los barrios de Buga fueron puntos calientes para el número de casos registrados por año. 1= 1 año, 2= 2 años, 3= 3 años, 4= 4 años, 7= 7 años.	96
Figura 26. Mapa de Barrios hot spots identificados a partir de la variable denominada como “Estándar (Standar)” en el análisis de Getis Ord Gi* aplicado al municipio de Buga. 1=Barrios Hot spots.....	97
Figura 27. Número de años en los que los barrios de Yopal fueron puntos calientes para el número de casos registrados por año. 1= 1 año, 2= 2 años, 3= 3 años, 4= 4 años, 7= 7 años, 9= 9 años.....	98
Figura 28. Mapa de Barrios hot spots identificados a partir de la variable denominada como “Estándar (Standar)” en el análisis de Getis Ord Gi* aplicado al municipio de Yopal. 1=Barrios Hot spots	99
Figura 29. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Buga construido a partir del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).....	104
Figura 30. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Yopal construido a partir del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).....	104
Figura 31. Índice de pupas por persona calculado a nivel de barrio en el municipio de Buga a partir de los datos registrados en los dos levantamientos entomológicos realizado (Agosto 2014 y Octubre 2016).	123
Figura 32. Tipos de criaderos identificados a nivel de barrio en el municipio de Buga identificados en los dos levantamientos entomológicos realizado (Agosto 2014 y Octubre 2016).	124

Figura 33. Porcentaje de criaderos positivos a nivel de barrio identificados en los dos levantamientos entomológicos (Agosto 2014 y Octubre 2016) realizados en los 4 barrios seleccionados para intervención en el municipio de Buga.	124
Figura 34. Índice de pupas por persona calculado a nivel de barrio en el municipio de Yopal a partir de los tres levantamientos entomológicos realizado (Septiembre- Noviembre 2015 y Junio 2016).	130
Figura 35. Tipos de criaderos identificados a nivel de barrio en el municipio de Yopal identificados en los tres levantamientos entomológicos realizados (Septiembre- Noviembre 2015 y Junio 2016).	131
Figura 36. Porcentaje de criaderos positivos a nivel de barrio identificados en los dos levantamientos entomológicos realizados en el municipio de Buga (Septiembre- Noviembre 2015 y Junio 2016).	131
Figura 37. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Buga construido a partir del modelo predictivo 1 que considera los efectos aleatorios independientes.	182
Figura 38. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Yopal construido a partir del modelo predictivo 1 que considera los efectos aleatorios independientes.	182

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Acta de probación del comité de ética del proyecto: Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue	140
Anexo 2. Acta de probación del comité de ética para la ejecución de la tesis doctoral.	142
Anexo 3. Tipos de lugares que son incluidos como sitios de alta concentración de personas para los análisis de la tesis.	144
Anexo 4. Sintaxis de los modelos con la aplicación de la herramienta Getis Ord G_i^*	145
Anexo 5. Sintaxis de los modelos con la aplicación de la herramienta INLA en R 3.3.2.....	148
Anexo 6. Análisis de componentes principales (ACP) aplicado a los componentes seleccionados para el análisis estandarizado.	152
Anexo 7. Análisis estandarizado de las variables por barrio en cada uno de los componentes y del resultado de la suma total para cada uno de los municipios.	171
Anexo 8. Tasas de Incidencia calculadas a partir de la aplicación de la metodología de Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el desarrollo de dos tipos de modelo en los municipios de Buga y Yopal.....	177
Anexo 9. Mapas construidos a partir de los valores esperados obtenidos a partir del modelo predictivo 1 que no considera la estructura espacial.	182

ABREVIATURAS

Ae: *Aedes*

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CIDEIM: Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas

DALYs: Años de vida ajustados por discapacidad

DENV: Virus dengue

EPS: Entidades administradoras de los beneficios de salud

ETV: Enfermedades transmitidas por vectores

GPS: Global Positioning System (Sistema de Posicionamiento Global)

IB: Índice de Breteau

INLA: Aproximación anidada integrada de Laplace

IRR: Incidence Rate Ratio (Razón de tasas de Incidencia)

MLG: Modelo Lineal Generalizado

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la salud

PP: Pupas por Persona

PAHO: Pan American Health Organization

SPDE: Ecuación diferencial parcial estocástica (Stochastic Partial Differential Equation)

SIVIGILA: Sistema de vigilancia en salud pública

SIG: Sistemas de Información Geográfica

WHO: World Health Organization

ABSTRACT

Keywords: dengue, stratification, risk, hot spots, intervention

Introduction: The diversity of the ecological, social and epidemiological characteristics of dengue transmission settings in Colombia, as well as the limited financial resources available for disease control, requires the identification of areas with higher risk of transmission, to design targeted actions and implement effective strategies at the local level.

Objective: To develop a stratification model of the risk of transmission of dengue in order to design prevention strategies in high-risk areas ("hot spots") in two municipalities of Colombia

Methods: Two medium-sized municipalities (approximately 150,000 inhabitants) with histories of transmission of dengue were selected: Guadalajara de Buga-Valle del Cauca and Yopal-Casanare. The integrated information system, VECTOS, was used to capture a) the epidemiological information of the Colombian national surveillance system (SIVIGILA, 2008-2016), b) entomological surveys (larvae and pupae) 2014 – 2016 and c) demographic information, in time and space at neighborhood level. Potential risk factors for transmission were grouped into four categories: epidemiological, entomological, demographic and environmental. These potential risk factors were used to identify neighborhoods of hot spots through two methods: quantiles of the variables, after standardization to mean zero and standard deviation 1, that is, Z scores, and the calculation of Z scores from of Getis-Ord (G_i^*). In addition, the spatial regression model was used in a Bayesian framework using Laplace's integrated tagged Approaches (INLA) to model the effect of the factors on the incidence of dengue by neighborhood.

Results: The variables in the categories of epidemiology (cumulative incidence, severe cases, months with >5 cases), entomology (Breteau Index, pupae/person), demography (population density and number of sites with high human mobility), and environment (breeding sites per 1000 inhabitants), generally showed spatial autocorrelation. The standardized analysis allowed stratifying the level of risk, assigning the highest quintile to neighborhoods at highest risk. The G_i^* analysis on the aggregated variables showed 6 hot spots in Buga and 15 in Yopal. 4 and 7 neighborhoods respectively, were identified in both, Getis Ord and the quantile analysis of Z scores. The INLA model allowed to predict the expected incidence values for each neighborhood, relating the occurrence of dengue with the entomological and demographic variables. With the results of the analysis, four neighborhoods were selected in each municipality for hot spots for the design of a targeted intervention strategy.

RESUMEN

Palabras clave: dengue, estratificación, riesgo, hot spots, intervención

Introducción: La diversidad de las características ecológicas, sociales y epidemiológicas de los entornos de transmisión del dengue en Colombia, así como los limitados recursos financieros disponibles para el control de enfermedades, requieren de la identificación de áreas con mayor riesgo de transmisión, diseñar acciones específicas e implementar estrategias efectivas a nivel local.

Objetivo: Desarrollar un modelo de estratificación del riesgo de transmisión del dengue con el fin de diseñar estrategias de prevención en zonas de alto riesgo ("hot spots"), en dos municipios de Colombia

Métodos: Se seleccionaron dos municipios medianos (aproximadamente 150,000 habitantes) con historias de transmisión del dengue: Guadalajara de Buga-Valle del Cauca y Yopal-Casanare. El sistema integrado de información, VECTOS, se utilizó para capturar a) la información epidemiológica del sistema nacional colombiano de vigilancia (SIVIGILA, 2008-2016), b) encuestas entomológicas (larvas y pupas) años 2014 - 2016 y c) información demográfica, en tiempo y espacio en nivel de barrio. Los factores de riesgo potenciales para la transmisión se agruparon en cuatro categorías: epidemiológica, entomológica, demográfica y ambiental. Estos factores de riesgo potenciales se usaron para identificar barrios hot spots a través de dos métodos: cuantiles de las variables, después de la estandarización para media cero y desviación estándar 1, es decir, puntajes Z, y el cálculo de puntajes Z de Getis-Ord (G_i^*). Además, el modelo de regresión espacial se utilizó en un marco Bayesiano utilizando aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para modelar el efecto de los factores sobre la incidencia del dengue por vecindario.

Resultados: Las variables en las categorías de epidemiología (incidencia acumulada, casos severos, meses con > 5 casos), entomología (índice de Breteau, pupas / persona), demografía (densidad de población y número de sitios con alta movilidad humana) y ambiental (criaderos por cada 1000 habitantes), generalmente mostraron autocorrelación espacial. El análisis estandarizado permitió estratificar el nivel de riesgo, asignando el quintil más alto a los vecindarios con mayor riesgo. El análisis G_i^* sobre las variables agregadas mostró 6 hot spots en Buga y 15 en Yopal. Se identificaron 4 y 7 barrios, respectivamente, en Getis Ord y el análisis de cuantiles de puntajes Z. El modelo INLA permitió predecir los valores de incidencia esperados para cada vecindario, relacionando la ocurrencia del dengue con las variables entomológicas y demográficas. Con los resultados del análisis se seleccionó en cada municipio 4 barrios hot spots para el diseño de una estrategia de intervención focalizada.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral causada por 4 serotipos del virus del mismo nombre (DEN 1-4) que pertenecen al género *Flavivirus*, familia Flaviviridae y que son transmitidos por mosquitos del género *Aedes* (1,2). Mundialmente, es catalogada como la enfermedad viral más importante transmitida por mosquitos y se estima que hay 390 millones de casos de dengue por año, de los cuales 96 millones se manifiestan en cualquier nivel de gravedad clínica o subclínica (3). Esta enfermedad ha presentado una rápida propagación con un aumento significativo en la incidencia durante las dos últimas décadas y se considera que el número de infecciones sintomáticas de dengue se duplica cada 10 años (1). En Colombia, el dengue es endémico y la incidencia de la enfermedad se ha incrementado durante los últimos años pasando de aproximadamente 30.000-60.000 casos entre los años 2006-2009 (4) hasta más de 100000 casos anuales desde el año 2010 hasta la actualidad (5).

Aedes (Stegomyia) aegypti de forma principal y *Aedes (Stegomyia) albopictus* en una menor proporción son los mosquitos vectores implicados en la transmisión del virus dengue (6), y de otros virus como la fiebre amarilla, Zika y chikungunya, en las zonas afectadas por estas enfermedades, que corresponden a ambientes predominantemente urbanos. Históricamente, el dengue ha mantenido una transmisión activa en muchos países tropicales de América, Asia y el Pacífico, donde además recientemente se introdujeron los virus del Zika y el chikungunya (7).

En el mundo, los esfuerzos por disminuir la transmisión de dengue están enfocados en el manejo del vector como la principal estrategia para la prevención y control de la enfermedad, utilizando como principal herramienta la eliminación de formas inmaduras del vector y la disminución en las densidades del adulto a través de insecticidas químicos, sin embargo este tipo de control enfrenta problemas como la aparición de la resistencia a los insecticidas (8,9). Adicionalmente, y aunque en el caso específico de dengue existe una vacuna registrada y otras en desarrollo estas no han probado ser 100% protectoras, es por esto que la organización mundial de la salud (OMS) sugiere la necesidad de persistir en estudios complementarios y en que la introducción de la misma forme parte de un programa integrado de control para la enfermedad (7).

En la actualidad, existen diversos y extensos programas de control en la mayoría de países afectados históricamente por el dengue, pero cuando se evalúa cómo se están ejecutando las estrategias de prevención y control, es claro que en su mayoría continúan siendo programas centralizados que desarrollan medidas de control reactivas a casos o aplican acciones de prevención realizadas para cubrir amplios y diversos espacios poblacionales con acciones generalizadas y que no siempre consideran los riesgos locales. Por ello, existe una clara necesidad de

repensar las estrategias de control y se reconoce la importancia de diseñar intervenciones a partir del análisis local de los factores demográficos, ambientales y las condiciones sociales que impulsan la dinámica de transmisión del dengue a nivel local (10). Es importante, tener en cuenta el carácter espacialmente heterogéneo del riesgo de transmisión del dengue a nivel de una misma ciudad y, por lo tanto, trabajar en la estratificación de las áreas geográficas a un nivel local.

La asignación de niveles de riesgo a zonas geográficas más pequeñas, como lo son los barrios de una ciudad, no sólo requiere utilizar la incidencia histórica de los casos de forma aislada, sino también incluir otros determinantes como son los entomológicos, epidemiológicos y demográficos, como se han propuesto en algunos estudios(11–14). Para esto es importante utilizar herramientas como lo son los sistemas de información geográfica y la aplicación de modelos matemáticos para el análisis de la dinámica de la transmisión que permiten realizar análisis en grandes áreas geográficas (15–17).

La aplicación de modelos matemáticos que permitan entender la heterogeneidad espacial del riesgo de transmisión del dengue a nivel de un municipio, utilizando la información disponible de manera sistemática, puede constituirse en una verdadera herramienta para el diseño de estrategias preventivas y sostenidas en los barrios de mayor riesgo o considerados hot spots, y que contribuyan con las acciones actuales de control (18,19). El presente estudio, tiene un carácter innovador al proponer la identificación de zonas en alto riesgo en un nivel local utilizando los datos que son rutinariamente colectados en el marco de los programas de prevención y control de cada localidad, con el fin de diseñar estrategias para el control de los mosquitos del género *Aedes* con base en mejor evidencia.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El dengue constituye un reto del presente siglo para la salud pública a nivel mundial, ya que es la infección más frecuentemente transmitida al ser humano por medio de un vector artrópodo (20). Se calcula que aproximadamente dos quintas partes de la población humana está en zonas de riesgo de transmisión, donde su principal vector el *Aedes (Stegomyia) aegypti* tiene una amplia distribución en zonas urbanas y *Aedes (Stegomyia) albopictus*, vector secundario ha logrado colonizar zonas en las que se consideraba ausente (21,22). La magnitud mundial de las infecciones por dengue que en el año 2016 superó los 2.380.000 casos en la región de las Américas (23), esto acompañado de la introducción de otras arbovirosis como Zika y chikungunya transmitidas por el *Aedes*, hace evidente la necesidad de entender mejor los factores involucrados en la dinámica de la transmisión de estas enfermedades para el diseño de estrategias de control más efectivas y con base en la evidencia.

El riesgo de transmisión de dengue está directamente influenciado por múltiples factores como: la presencia del vector, la susceptibilidad de la población humana, la circulación de los serotipo del virus y las condiciones socio-económicas y ambientales de la zona (14). Es por ello que en la actualidad, se reconoce la necesidad de focalizar el control de la enfermedad considerando el riesgo de transmisión mediante la evaluación de la ecología, dinámica epidemiológica y disponibilidad de recursos en una localidad específica (24). El desarrollo de acciones focalizadas y permanentes depende en gran medida de la posibilidad de identificar los niveles y variables de riesgo en una región.

En Colombia, las acciones para el control del dengue están enfocadas al manejo del paciente y la reducción en las densidades del mosquito vector. Los recursos económicos asignados al control y vigilancia del dengue dependen del perfil epidemiológico de la enfermedad en cada departamento, que resulta del reporte de casos al sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVGILA). Sin embargo, esto fluctúa de acuerdo al efecto de las epidemias y no de los factores de riesgo que tiene una localidad. Adicionalmente, las acciones de control están basadas en lineamientos nacionales que no consideran las condiciones locales, y por lo tanto no están basadas en los riesgos de las comunidades y en muchos casos no se realizan de forma continua, por lo que se logra poco impacto en la reducción de las poblaciones del mosquito vector, y en la transmisión del virus dengue. A nivel local, no existen mecanismos para un diagnóstico estratificado de la transmisión que les permita desarrollar estrategias de intervención preventivas que disminuyan el riesgo de transmisión en los sitios de alto riesgo.

La evaluación entomológica es una herramienta que se utiliza en los programas enfermedades transmitidas por vectores de las Secretarías de Salud de Colombia y otros países, para la detección del grado de infestación por el mosquito *Aedes*

en la vigilancia y control del dengue. Los índices diseñados para estas evaluaciones fueron establecidos en los años 60s y aún permanecen sin modificarse aunque se reconoce la débil asociación de estos índices tradicionales, con las densidades finales del mosquito y por consiguiente con la transmisión del virus (25,26). En los últimos años, se ha establecido la necesidad de evaluar la verdadera relación de estos indicadores entomológicos y/o el diseño de otros nuevos (27). En este contexto, se ha sugerido el índice de pupa como una mejor alternativa considerando que entre sus ventajas se encuentra la posibilidad de obtener un número absoluto de pupas en ambientes domésticos, una alta relación con el número de adultos y la oportunidad de valorar la importancia de los criaderos en términos de su capacidad de producir adultos (28), datos que resultan de gran importancia para un programa de control.

Los programas tradicionales de control muestran una poca efectividad, que se ve reflejada en el aumento de la incidencia del dengue y su reemergencia en otros países. Como los riesgos de infestación por el vector (un mosquito intra y peridoméstico) dependen en su mayoría del comportamiento humano, se requiere el diseño de estrategias preventivas el control de los vectores que incluyan la participación comunitaria y la movilización social. Sin embargo, para este tipo de estrategias preventivas se requiere del uso de nuevas herramientas como los sistemas de información geográfica (SIG) y la aplicación de modelos matemáticos, que nos permita identificar las variables y zonas asociadas al riesgo. La utilización de herramientas tecnológicas como los sistemas de información geográfica unidos al conocimiento sobre la transmisión viral, la ecología y biología de poblaciones en conjunto con una mejor colección y análisis de los datos podría apoyar la toma de decisiones informadas a nivel local (10,24).

En general, se reconoce la heterogeneidad en la transmisión de enfermedades transmitidas por vectores en términos de espacio y tiempo (29,30), y algunos modelos matemáticos sugieren que las intervenciones para estas enfermedades dirigidas espacialmente y/o temporalmente pueden ser más efectivas que las que son aplicadas de forma uniforme (31). La transmisión de dengue ha mostrado diversidad espacial y temporal en varios países como Perú Vietnam, Brasil, Tailandia entre otros (16,32–35), así como, estabilidad en los patrones espaciales de su incidencia en países como Venezuela (36). En Colombia y otros países algunos estudios desarrollados alrededor del dengue (37,38), han aplicado diversos métodos de análisis con el fin de cumplir con objetivos que van desde identificar los patrones espaciales en la difusión de los casos de dengue, hasta evaluar su asociación con factores ambientales, demográficos entre otros a nivel del país, sin embargo, la heterogeneidad entre las características propias de cada región hace que sea necesario la aplicación de estas metodologías en cada localidad.

Considerando lo anterior y la gran diversidad demográfica, ecológica, topográfica y climática que existe en los municipios del país, en este estudio se desea integrar

la información epidemiológica y entomológica colectada y disponible de forma rutinaria en los programas de control de dos municipios de Colombia, junto con datos demográficos, en el análisis espacial y la aplicación de modelación matemática para la generación de un mapa que considere los diferentes niveles de riesgo y permita la identificación de “hot spots” (áreas con elevada eficiencia o riesgo de transmisión) y variables de riesgo a nivel de barrios de un municipio.

Pregunta de Investigación:

¿Es posible identificar niveles de riesgo de transmisión de dengue a nivel de barrio en dos municipios de Colombia, a partir del análisis espacial e integrado de datos colectados rutinariamente en los programas de control?, Esta información permitirá el diseño de estrategias de prevención focalizadas

JUSTIFICACIÓN

Colombia es un país endémico para dengue, que ha mostrado una tasa de incidencia fluctuante y con tendencia al incremento, pasando de los 5,2 casos por 100.000 habitantes en la década de 1990 a 18,1 casos por 100.00 habitantes entre los años 2010-2013 (39). Durante el año 2016 el país registró 102844 casos de los cuales el 86,2% provenían de 11 departamentos (5). Con el evidente incremento en la incidencia de la enfermedad, su concentración elevada en algunas regiones de Colombia y la necesidad de alcanzar un sistema de vigilancia activo, organizaciones de salud como la Organización mundial de la salud (OMS) y la Organización panamericana de la salud (OPS) proponen fortalecer los sistemas de vigilancia, mediante el desarrollo e implementación de nuevas herramientas para la vigilancia (1). Los actuales avances en las tecnologías de la información representan una nueva herramienta que brinda la oportunidad de desarrollar softwares y programas de vigilancia que permitan tener acceso en tiempo real a los datos, y faciliten la correlación de las variables monitoreadas en los programas de vigilancia y control del dengue, con el fin de facilitar la definición oportuna de acciones frente a situaciones de riesgo que sean identificadas.

Existe la necesidad de generar alternativas para la vigilancia del dengue. Aprovechar herramientas como los sistemas de información geográfica (SIG) y la aplicación de modelos matemáticos, permitiría generar mapas de riesgo basados en los factores epidemiológicos, entomológicos y demográficos que han sido asociados a la transmisión de dengue en algunos estudios (12,40). Sin embargo, el uso de los resultados de este tipo de análisis para el diseño de estrategias de intervención por parte de las entidades locales encargadas del control, representa un reto. En este contexto, es donde la recolección, integración y análisis de los datos colectados rutinariamente en los programas, evidencian su importancia, ya que no solo podría garantizar la continuidad de los análisis si no la replicación de los mismos.

Investigadores del Centro internacional de entrenamiento e investigaciones médicas (CIDEIM) en conjunto con los ingenieros de sistemas del Centro de investigación de la corrosión (CIC), desarrolló un sistema de información para la vigilancia entomológica denominado VECTOS (Ministerio del interior, Certificado de Registro de Soporte Lógico- Software, libro 13-48-97, 06 de Julio de 2015). Este sistema de información buscó centralizar la información epidemiológica, entomológica y social, colectada rutinariamente en tres municipios modelo de Colombia. Los datos son integrados a un sistema de información geográfica y el análisis puede ser realizado en tiempo real. La recolección de esta información geolocalizada, permite el análisis de las características espaciales y temporales de la transmisión del dengue y otros arbovirus en estas localidades. Se espera que esta información permita determinar la heterogeneidad espacial para estratificar

los niveles de riesgo a nivel municipal, y diseñar estrategias focalizadas a los sitios de mayor riesgo o denominados “hot spots” con base en la evidencia.

La importancia de los “hot spots” en la transmisión y focalización de acciones para el control de enfermedades infecciosas, es reconocida (41–43). Sin embargo el significado de “hot spots” varía ampliamente en las investigaciones actuales. En general, se reconoce como “hot spots” áreas con elevada incidencia o prevalencia, áreas de mayor eficiencia o riesgo de transmisión o áreas con mayor probabilidad de emergencia de la enfermedad. (44). En este estudio el término de “hot spots” hace referencia a zonas con elevado riesgo o alta eficiencia de transmisión, lo cual no siempre coincide con las áreas de alta incidencia (utilizando la residencia de los casos para su localización) ya que las personas podrían infectarse por fuera de sus viviendas y muchos de los casos son asintomáticos. La heterogeneidad espacial en el fenómeno de la transmisión y la limitación de recursos para el control del dengue, ha hecho de los “hot spots” un campo creciente de estudio, ya que su identificación puede ser importante en la planificación e implementación de estrategias en respuesta a enfermedades como el dengue (35,45).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente estudio espera contribuir con el desarrollo de un modelo integrado de análisis espacial de variables entomológicas, demográficas y epidemiológicas asociadas a la transmisión de dengue, con el fin de identificar los niveles de riesgo y las áreas “hot spots”, a nivel de barrio en dos municipios de Colombia, y facilitar el diseño de estrategias focalizadas para la prevención y control de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar un modelo de estratificación del riesgo de transmisión del dengue con el fin de diseñar estrategias de prevención en zonas de alto riesgo ("hot spots"), en dos municipios de Colombia.

Objetivos específicos

1. Caracterizar las potenciales variables correlacionadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio, en el mes corriente y subsiguiente en los dos municipios seleccionados.
2. Desarrollar un modelo de estratificación del riesgo y de las variables asociadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio en los dos municipios
3. Diseñar estrategias de intervención para prevenir la transmisión del dengue en barrios de alto riesgo, basándose en las variables identificadas.

ESTADO DE ARTE

Importancia del dengue en Salud Pública

Epidemiología e historia de transmisión

La epidemiología del dengue es dinámica, y la transmisión está ocurriendo en zonas donde la infección había estado ausente o nunca documentada previamente, reapareciendo en áreas que se han mantenido sin transmisión durante años o décadas, e intensificándose (más casos y mayor gravedad de la enfermedad) en áreas endémicas y epidémicas para la transmisión del virus (1). La enfermedad es endémica en más de 100 países de (Figura 1) y su síndrome ha sido descrito por siglos. El primer reporte de brotes se registró entre 1635 (Antillas Francesas) y 1699 (Panamá), y a partir de entonces y hasta 1940 el patrón de la enfermedad se caracterizó por epidemias poco frecuentes pero extensas. Desde la segunda guerra mundial, la transmisión epidémica incrementó y la hiperendemicidad (circulación simultánea de diferentes tipos) se desarrolló en ciudades del sur-este asiático. El primer reporte de brote por casos hemorrágicos se dio en Manilla en 1953-56, con una tasa de letalidad 100/1000 casos (46).

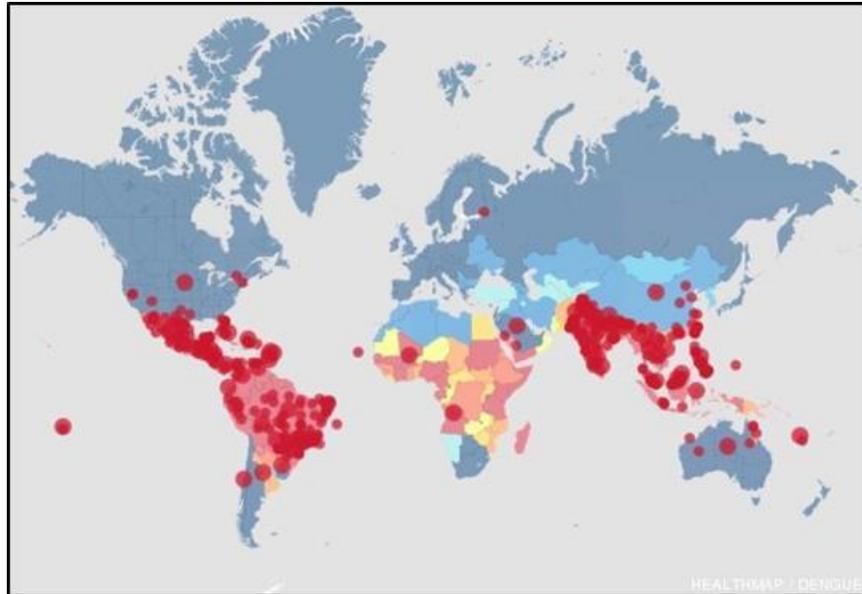


Figura 1. Mapa con la incidencia del dengue en el mundo año 2015 (Tomado de: Health map, 2015).

En las Américas, las epidemias del dengue fueron escasas hasta la década de 1970, debido a las campañas de erradicación de *A. aegypti* establecidas en 1946 por la OPS para el control de la fiebre amarilla (2). La importancia del dengue en la salud pública de la región empieza a ser aparente en 1981, cuando los primeros casos de dengue hemorrágico aparecieron durante una epidemia en Cuba (344.203 casos, con 10.312 de dengue hemorrágico (DHF/DSS), 116.151 hospitalizaciones y 158 muertes) (47,48). En América Latina el dengue se ha extendido con brotes cíclicos que ocurren cada 3-5 años y en muchos países es hiper-endémico (Figura 2). Entre 2001 a 2007, más de 30 países de las Américas notificaron 4'332.731 casos de dengue, de los cuales 106.037 fueron de dengue hemorrágico y se generaron 1.299 muertes (1). Los cuatro serotipos del virus del dengue (DEN- 1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4), se identificaron simultáneamente en la región, en un año de este mismo período, esta circulación se mantiene en Barbados, Colombia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Guyana Francesa, México, Perú, Puerto Rico y Venezuela (49). En la última década, la región ha registrado el incremento más drástico en la actividad del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela y Paraguay. En los años 2002, 2010, 2013 y 2015 (50–52), la región registró brotes por esta enfermedad, en el 2013 se alcanzaron los 2.3 millones de casos (53) y en el 2015 el registro fue de 2.5 millones de casos (54).

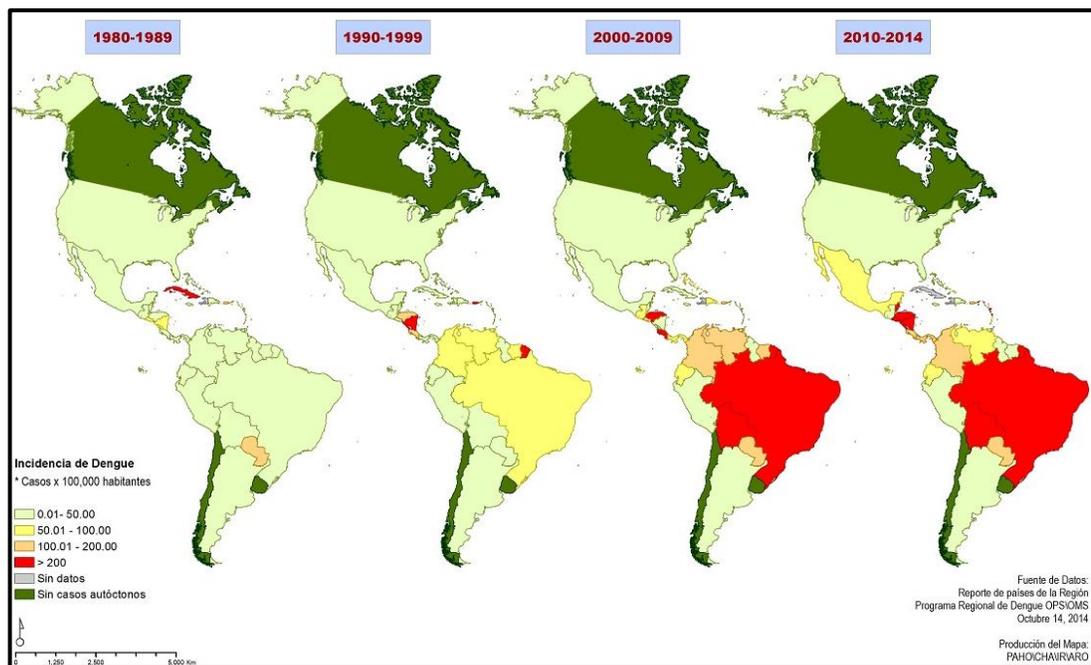


Figura 2. Aumento de la incidencia por dengue en las Américas, 1980-2014. Tomado de: Situación epidemiológica del dengue en las Américas con enfoque en el cono sur. OPS-OMS 2014.

En Colombia, el dengue reapareció también en los años 70 con epidemias en la Costa Atlántica por DEN-2 en los años 1971 y 1972, seguidas de epidemias por DEN-3 entre 1975 y 1977 (55) y desde este periodo la tasa de incidencia por dengue ha sido fluctuante. El primer caso de dengue hemorrágico (grave) en el país se reportó en 1989, en Puerto Berrio-Antioquia, posterior a este año el número de casos aumento pasando de 5.2casos/100000 habitantes en la década de los 90 a más de 18 casos/100000 habitantes en la década de los años 2000 (4). El país ha tenido ciclos epidémicos de dengue cada dos o tres años con brotes recientes de la enfermedad, en donde el mayor número de casos se reportó en los años 2010 y 2013 con 150000 y 125554 casos respectivamente (4,56).

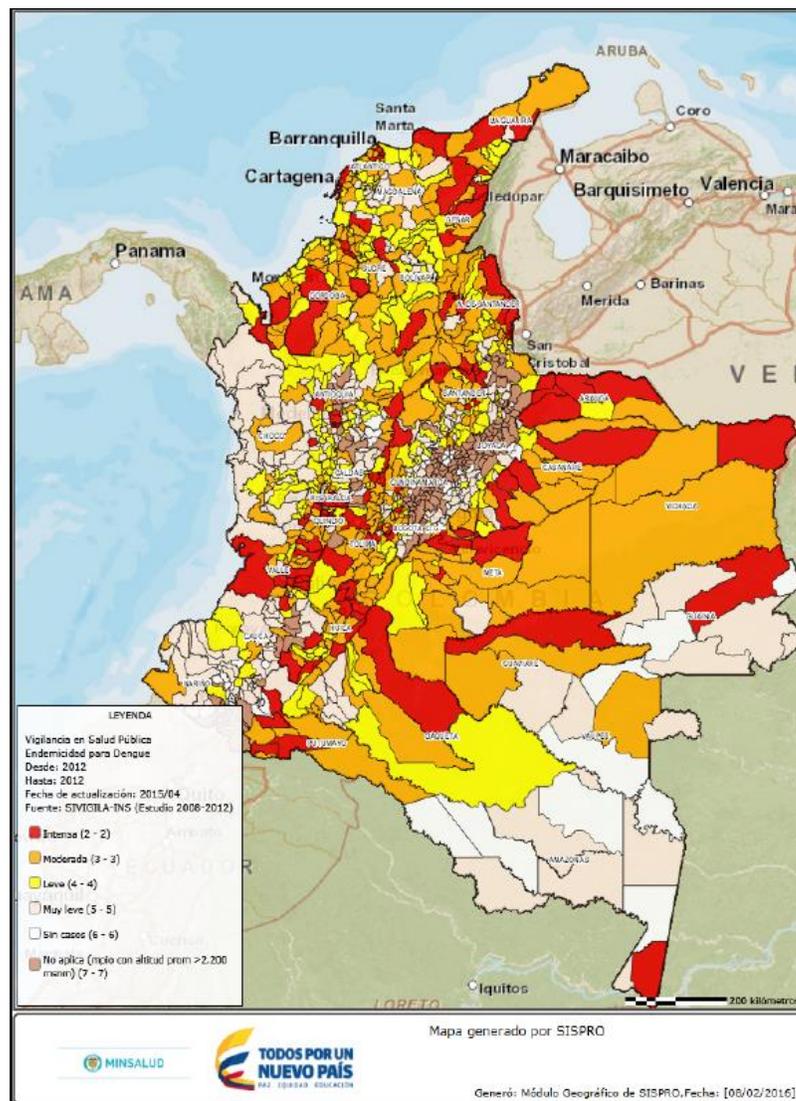


Figura 3. Patrón de endemicidad para dengue en Colombia (Sistema Integral de información de la protección social-SISPRO- Búsqueda Noviembre 2016).

Actualmente, Colombia es considerado un territorio hiperendémico por la circulación continua de los 4 serotipos (Figura 3) y cerca de 25 millones de personas que habitan en zonas urbanas están en riesgo de adquirir esta enfermedad (57). Colombia junto a Perú, constituyen los países con mayor aporte en los fallecidos de la región sub-Andina de las Américas y está entre los cuatro países del continente con una tasa de letalidad superior a la regional (58); además *Ae. albopictus* se introdujo en la década de los 90s en el territorio nacional (59), todo esto representa que el dengue sea un problema prioritario de salud pública. A finales del año 2016, Colombia alcanzó la notificación de 103819 casos por dengue, de los cuales el 86,2 % de los casos fueron registrados en los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca, Santander, Tolima, Cundinamarca, Huila, Risaralda, Norte de Santander, Meta, Quindío y Boyacá (60).

Carga y costos asociados al dengue

A nivel global, el dengue genera una carga significativa en la salud, economía y en los factores sociales de las poblaciones en áreas endémicas. Por ejemplo, el número estimado de AVAD o DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) perdidos por esta enfermedad fue de 825.000 en 2010 (61). En un área endémica, como lo es Puerto Rico, la carga de dengue fue estimada como similar a la total acumulada de los DALYs perdidos por la combinación de malaria, tuberculosis, helmintos intestinales y enfermedades infantiles (62). El factor más importante en el cálculo de DALY deriva de los síntomas de los casos de fiebre de dengue que raramente requieren hospitalización. De hecho, más allá de las consecuencias médicas que amenazan la vida por parte del dengue grave, el dengue es una enfermedad que impone efectos funcionales y psicológicos (depresión, cambios de ánimo etc) considerables sobre los que lo sufren, incluso en los casos presuntamente benignos (63).

Durante un episodio de dengue, los pacientes experimentan una disminución drástica en su calidad de vida (QoL) empezando el primer día de la enfermedad y representando una pérdida del 60 % en su QoL en los peores días (63). Adicionalmente, el costo de enfermedad para los pacientes ha sido evaluado en algunos estudios con diferencias que dependen del proveedor y del país: por ejemplo el denominado pago de bolsillo ha variado de US \$ 8/caso dengue en un hospital público a US \$ 103/DG (DHF) caso en un centro privado en Camboya (64). Mientras en Tailandia, un total promedio de costos directos por pacientes fue de US \$ 67/caso y un incremento de US \$ 161.5/DG (DHF) caso con costos indirectos incluidos (65).

En lo relacionado con los costos de los programas de prevención y control, estos varían y dependen de las actividades incluidas. Por ejemplo en Camboya, los larvicidas usados dos veces al año (alcanzando una cobertura del 23%) tienen un costo estimado de US \$ 0,20 / habitante / año (66). Mientras que otras

evaluaciones han reportado costos estimados para el control del vector en Panamá por de US \$ 1,5/habitante durante la epidemia del 2005, en otros escenarios este costo se mantuvo en un rango entre US\$ 2,2/familia/año en Filipinas a US \$ 31,7/familia en México. En la región de las Américas, países como Cuba que tiene uno de los programas de control más intensivos para el control de *Aedes* se calculó un costo anual aproximado de US \$ 24/habitante en el año 2002 (67).

En el caso de Colombia, un estudio de costos de esta enfermedad durante un periodo no epidémico (2003-2007) determinó valores aproximados a los US \$ 25,9 millones por casos ambulatorios y de US \$ 56,3 por casos hospitalarios (68). De igual forma, se encontró que en el país, en un escenario endémico, se pierden aproximadamente 3,990 DALYs, y que esto aumenta a 57.017,1 DALYs en un año epidémico como lo fue el 2010. Además, al revisar la ejecución presupuestal del año 2012, se identificó que todas las actividades y acciones relacionadas con el dengue y enmarcadas en los gastos de prevención, promoción, control y vigilancia representaron 0.036% del Producto Interno Bruto (PIB) (69).

Estrategias para reducir la Incidencia del dengue

Considerando la magnitud de las infecciones por dengue, se han diseñado diferentes estrategias que buscan intervenir la transmisión de la enfermedad desde diferentes aspectos, aunque están enfocadas principalmente en el control de los vectores o en la interrupción del contacto humano-vector. Teóricamente las opciones de control para la enfermedad incluyen: 1. Vigilancia epidemiológica, diagnóstico temprano y tratamiento, 2. Inmunoprofilaxis, 3. Control del vector y 4. Vigilancia, para la predicción y mitigación de epidemias.

1. Vigilancia epidemiológica, diagnóstico temprano y tratamiento: la vigilancia epidemiológica debe contribuir principalmente a la detección oportuna de los casos, y para que esto sea posible se deben considerar algunos aspectos básicos en su implementación, tales como: toma de muestras o comprobación del diagnóstico clínico, determinación de los serotipos circulantes, retroalimentación al nivel local de los resultados de laboratorio y procurar la descentralización del diagnóstico serológico, así como el fortalecimiento de los servicios de epidemiología en los diferentes niveles de los sistemas de salud para la oportuna y correcta notificación de los casos (70).

En lo que se relaciona con el diagnóstico, las técnicas que se desarrollan pueden incluir la detección del virus, ácido nucleico viral, antígenos o anticuerpos, o una combinación de estas entidades. En el caso de pacientes febriles, las pruebas de laboratorio con antígeno NS1 (proteína no estructural 1) pueden proporcionar un diagnóstico oportuno. Después del inicio de la enfermedad, el virus puede detectarse en suero, plasma, células sanguíneas circulantes y otros tejidos durante 4-5 días. En la fase aguda de la enfermedad, el aislamiento del virus, la

detección de ácidos nucleicos o antígenos se pueden utilizar para diagnosticar la infección (1,71) .

2. *Inmunoprofilaxis*: Una vacuna para dengue se registró y licenció por primera vez en el año 2015 por la multinacional Sanofi Pasteur, esta vacuna denominada como Dengvaxia®, es una vacuna viva recombinante tetravalente con una serie de 3 dosis y para uso en individuos de 9-45 años de edad que viven en áreas endémicas con alta carga de enfermedad (72,73). Adicionalmente, existen estudios de evaluación de aproximadamente cinco vacunas que incluyen otras vacunas vivas atenuadas, subunidades, ADN y vacunas inactivadas purificadas (72,74–76). Sin embargo, el uso de la vacuna requiere estudios adicionales y su introducción debe realizarse sólo en entornos geográficos donde los datos epidemiológicos indican una alta carga de la enfermedad, bajo una implementación enmarcada en un programa de control integrado para el dengue tal como ha sido sugerido por la organización mundial de la salud (OMS) (7).

3. *Control del Vector*: el control del vector de dengue está dirigido a los hábitats de los estadios inmaduros y/o a la disminución de adultos de *Aedes*. En el caso de *A. aegypti*, este mosquito usa un amplio rango de hábitats, para el desarrollo de sus estadios inmaduros principalmente artificiales asociados a la cotidianidad humana y *A. albopictus*, vector secundario, usa hábitats más naturales (77). Existen diversas medidas para el control del vector en sus estadios inmaduros o de adultos y, todas con diferentes grados de uso, aceptabilidad y sostenibilidad (78–81) (cuadro 1). Sin embargo, no existe una fórmula establecida para combinar estrategias, ya que estas deben adaptarse a las condiciones eco-epidemiológicas y socioculturales locales.

Cuadro 1. Métodos de control para *Aedes aegypti*

Objetivo de reducción	Descripción	Procedimiento
Estadios larvales	Contenedores de almacenamiento de agua: Químicos: <ul style="list-style-type: none"> • Organofosforados (ej. <i>Temephos</i>) • Reguladores de crecimiento (ej. <i>Pyriproxifen</i>) • Biopesticidas (ej. <i>Bacillus Thuringiensis</i>) Biológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Pescados larvívoros (ej. <i>Poecilia reticulata</i>) • Copépodos predatorios (ej. <i>Mesocyclops</i>) Barrera Físicas: <ul style="list-style-type: none"> • Cobertura hermética de los recipientes <ul style="list-style-type: none"> • Perlas de poliestireno • Vaciado, limpieza y lavado de contenedores 	Directamente con la mano o con aspersores de presión, jeringas o cucharas para recipientes individuales que contengan agua.

	<p>Otros recipientes (floreros, inservibles, llantas etc):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Químicos • Remoción mecánica • Protección contra la lluvia • Rellenar con arena <ul style="list-style-type: none"> • Vaciado, limpieza y lavado de contenedores • Punción o drenaje 	<p>Directamente por mano Cambios en el comportamiento humano.</p>
Mosquitos Adultos	<p>Rociamiento espacial peridomiciliar: Organofosforado (Malatión) Piretroides (Cipermetrina, Deltametrina, Lambdacialotrina)</p>	<p>Por avioneta o equipo ULV en vehículo.</p>
	<p>Rociamiento espacial intradomiciliar: Organoclorados (DDT) Organofosforados (Malatión) Carbamatos (Bendiocarb) Pyretroides (Deltametrina, Lambdacialotrina)</p>	<p>Nebulización con máquinas operadas por mano en las paredes y zonas oscuras dentro de las casas; en las paredes cerca de los contenedores de agua (agua no potable). Cortinas y tapas de contenedores impregnados con insecticidas.</p>
	<p>Materiales tratados con insecticida: Deltametrina</p>	<p>Tratamiento</p>
	<p>Ovitrapas Letales: Deltametrina</p>	<p>Reducir población de adultos con cambios en la biología y/o comportamientos del vector.</p>
	<p>Modificación genética y Uso de endosimbiontes: Mosquitos RIDL Endosimbionte Wolbachia.</p>	<p>Aplicación tópica/Vaporización intra o peridomiciliar.</p>
Contacto Humano-Vector	<p>Repelentes, vaporizadores, aerosoles: Químicos (DEET, IR3535, Icardin)</p> <p>Barrera física: Detección de mosquitos en puertas/ventanas</p>	<p>Instalación en casas/escuelas/trabajo.</p>

La Organización mundial de la salud (OMS), sugiere y promueve que el control del vector se haga bajo el enfoque estratégico conocido como Estrategia de Gestión Integrada de Vectores (EGI) para controlar los mosquitos vectores, incluidos los del dengue. Esta estrategia permite reunir diferentes áreas de competencia, relacionadas directamente con la problemática del dengue, además busca fortalecer los programas nacionales y modificar las conductas de la comunidad y de las personas para que disminuyan los factores de riesgo de transmisión con medidas coordinadas dentro y fuera del sector salud.

4. *Vigilancia para la predicción, mitigación de epidemias y zonas en alto riesgo:* Ante la gravedad del cuadro de la enfermedad a nivel mundial y nacional, es clara la necesidad de generar nuevas metodologías de predicción útiles para la toma de decisiones en salud pública (82). El propósito es evaluar el nivel de riesgo en las

diferentes áreas geográficas, identificar los factores asociados para facilitar su intervención y trabajar en el desarrollo de una predicción de la dinámica de la transmisión. En este sentido, los avances en las tecnologías de los Sistemas de información geográfica (SIG), proveen nuevas oportunidades para el estudio de asociaciones entre exposiciones al medio ambiente y la distribución espacial de enfermedades como el dengue (83)

Es reconocido que los SIG, sistemas de posición global, sensores remotos y estadísticas espaciales, son herramientas para analizar e integrar los componentes espaciales en la epidemiología de enfermedades transmitidas por vectores, vigilancia y programas de control, basados en aproximaciones del paisaje ecológico (84). En los últimos años, el uso de herramientas para evaluar la relación entre los diferentes factores que intervienen en la transmisión del virus dengue, se han concentrado en el uso de métodos geoespaciales. Investigaciones en diferentes contextos geográficos han desarrollado estudios con métodos estadísticos variados, para cumplir con objetivos que van desde identificar y/o predecir los patrones espaciales de difusión de los casos de dengue, hasta identificar la asociación de factores ambientales, entomológicos y socio-demográficos de forma individual o grupal con la prevalencia del dengue (10,85,86). Los resultados de este tipo de estudios siempre esperan ser útiles en la vigilancia y mitigación de las epidemias, pero su uso por las entidades locales de salud permanece como un reto a superar.

Análisis espacial en la identificación de factores asociados a la transmisión y modelamiento de la dinámica de transmisión del dengue.

Los análisis espaciales son herramientas poderosas en el diagnóstico y vigilancia de la salud pública, permitiendo la identificación de áreas críticas para su intervención y la de variables asociadas para intentar modular la dinámica de la enfermedad (17). Generalmente, las técnicas de modelamiento estadístico están inmersas en un marco de SIG, con el fin de: identificar patrones espaciales y espacio-temporales de las ETV, mejorar el entendimiento de cómo algunos factores afectan los insectos vectores e influyen la transmisión de los patógenos; y predicen futuros cambios en el riesgo espacial de exposición a los vectores y a los patógenos que transmiten, como respuesta a variaciones en factores ambientales, climáticos y sociales entre otros (15).

En el caso del dengue los modelos de espacio-tiempo aplicados en países como Brasil, Tailandia, Taiwan y Trinidad han logrado mostrar de forma consistente que los casos de dengue se agrupan en espacio y tiempo (25,87–89). La identificación de clusters espaciales de los casos de dengue, la densidad de mosquitos y/o la auto correlación de los mismos, se ha ejecutado usando diversos métodos estadísticos y de modelamiento como el Índice Global de Moran, la simulación de

Montecarlo, indicadores de asociación espacial (LISA por sus siglas en inglés) y el Índice de Kernel, entre otros.

Por ejemplo, en Perú se aplicó la simulación de Montecarlo para determinar la distribución espacial de los clusters y se identificó que la mayoría de las infecciones de los residentes de Santa Clara, eran adquiridas durante su visita a la ciudad de Iquitos (90). Estudios desarrollados en Brasil y Argentina han logrado identificar la distribución y/o nivel del riesgo espacial de dengue en algunas ciudades, para identificar zonas con mayores problemas de transmisión de dengue dentro de la misma ciudad (91).

En Colombia, se han aplicado algunos métodos para intentar identificar los patrones espacio temporales del dengue o la asociación de los mismos con algunos factores. Un estudio de los casos notificados a nivel nacional entre el 2007-2010, evidenciaron que la temperatura y la elevación estaban altamente correlacionadas con la ocurrencia del dengue a nivel nacional, además se mostró una variabilidad espacial significativa en la incidencia del dengue, esto se hizo con la ayuda de modelos de regresión binomial y un modelo Bayesiano autoregresivo espacio-temporal (38). A nivel de ciudad, un estudio en la ciudad de Cali con los datos de dengue reportados durante el año 2010 mostró clusters significantes y cerca de lugares donde existían hábitats potenciales para los mosquitos, así como un aumento de los casos después de sequías severas, en este caso la evaluación de espacio-tiempo se hizo por medio de la función espacial K, la densidad de kernel y la función K de espacio-tiempo (92).

La interacción compleja y la importancia relativa de cada factor en la ocurrencia y propagación de las epidemias de dengue pueden diferir de un país a otro, y de una región a otra dependiendo de las condiciones climáticas específicas, el ambiente cultural y socioeconómico en el que circula el virus. En los últimos años, se ha registrado un crecimiento en la literatura enfocada al uso de coeficientes de correlación y modelos lineales generalizados para identificar los factores que pueden predecir el riesgo espacial elevado, que resulta de la exposición al virus del dengue o a su vector primario, *A. aegypti*. Además, se están realizando esfuerzos de modelamiento a escala fina en zonas urbanas para identificar predictores de la abundancia del vector y de la elevada tasa de infección por dengue que se podría generar (15,93,94).

Estudios desarrollados en países como Tailandia o Brasil han evaluado la asociación de diversos factores con la prevalencia del dengue y/o la densidad del mosquito. En el caso de Tailandia, con la aplicación del coeficiente de Pearson en la provincia Chachoengsao, se logró establecer que el clima estaba jugando un papel en la prevalencia de la enfermedad, el análisis espacial se realizó con un Índice Global de Moran's y la detección de "hot spots" se logró con la aplicación del método de LISA (16).

En otra provincia (Phitsanulok) de Tailandia se concluyó que los tipos de uso del suelo podrían ayudar a predecir un hábitat favorable para la transmisión de dengue, la relación entre los usos del suelo y la densidad de mosquitos se evaluó con una correlación de Pearson (13). En una ubicación geográfica diferente, como lo es Brasil se utilizó una función de enlace logarítmico para Poisson y distribución binomial negativa, para evidenciar que un aumento de 1°C en la temperatura mínima de un mes condujo a un aumento del 45% en los casos de dengue en el mes siguiente, mientras que un aumento de 10 mm en la precipitación conducía a un aumento del 6% en los casos de dengue en el mes siguiente (95). El Índice de Moran's también se utilizó en Hanoi-Vietnam para evaluar la autocorrelación espacial de la incidencia de dengue, adicionalmente una regresión logística sirvió para identificar clústers espacio-temporales y la dispersión de la dinámica del dengue (96).

En el caso específico, de los indicadores entomológicos que son de relevada importancia en los programas de control de la mayoría de los países endémicos para dengue, varios métodos estadísticos han sido utilizados para evaluar su asociación con la incidencia de la enfermedad, teniendo en cuenta la relación espacio-tiempo. Un estudio en Colombia que aplicó modelos de regresión logística y coeficientes de correlación de Pearson evidenció poca asociación de los índices entomológicos tradicionales (Índice de Breteau) con los casos de dengue en tres ciudades endémicas del país (97). En contraste, algunos estudios que incluyen la evaluación de pupas en otra localidad de Colombia (98) y en territorios de Puerto Rico, Tailandia, Trinidad y Cambodia han logrado mostrar una mejor relación con la ocurrencia de los casos de dengue (26,99,100).

En el desarrollo de los estudios descritos y de otros adicionales que no se mencionan, generalmente se han usado datos colectados de forma puntual o que no forman parte de las actividades rutinarias de los programas de control. Existen estudios como los mencionados en Trinidad y Argentina entre otros, en donde la principal información proviene del trabajo conjunto con las entidades gubernamentales de salud. Para cumplir con el objetivo principal del análisis espacial y la modelación matemática de la dinámica del dengue, que es proporcionar una herramienta para la toma de decisiones y la focalización de las acciones, y así contribuir con la mitigación de las epidemias, es importante garantizar la replicabilidad de los análisis, así como el entendimiento y la discusión de las metodologías aplicadas por las entidades de salud encargadas de ejecutar las acciones de prevención y control del dengue.

Niveles de riesgo de transmisión de dengue e identificación de Hot spots:

La heterogeneidad en la transmisión de las enfermedades infecciosas en términos de espacio y tiempo se ha evidenciado en diversos estudios. Por ello, durante la última década ha habido un creciente interés en el campo de la geografía de las

enfermedades especialmente en la identificación de los niveles de riesgo y la determinación de "hot spots", con el fin de priorizar las intervenciones en áreas geográficas con epidemias concentradas para la planeación de acciones y la asignación de recursos (44). En el caso específico de dengue, se reconocen las variaciones en el riesgo de transmisión en regiones endémicas, por ello, múltiples son los estudios enfocados a caracterizar esos niveles de transmisión.

La posibilidad de contar con nuevas herramientas tecnológicas y de análisis de la información, ha hecho factible medir las variaciones espaciales en la transmisión de dengue, e identificar los posibles factores responsables de generar un mayor riesgo de brote de la enfermedad. Por ejemplo, en Pakistán un estudio espacio-temporal sobre el brote de dengue en 2011 de algunas ciudades, incluyó el análisis de covariables climáticas y sociales, con los resultados obtenidos de modelos de regresión y análisis de hot spot se estableció que existía una relación clara entre varias de ellas y la identificación de áreas con mayor riesgo de transmisión (101). Resultados similares se reportaron en Taiwan, en donde la aplicación del modelo de Poisson y un análisis Bayesiano de máxima entropía, permitió identificar que los brotes de dengue estaban altamente influenciados por variables climáticas y que por tanto era posible predecir su ocurrencia en el sur de Taiwan con una precisión razonable (102).

El análisis espacio-temporal de la ocurrencia de dengue y de los factores involucrados en ella, es útil en la identificación de patrones, pero adicionalmente los resultados sirven para la estratificación de los niveles de riesgo y la identificación de zonas con mayor riesgo. En Brasil, un estudio de variables demográficas, epidemiológicas y entomológicas mediante modelos multinomiales sugiere la ocurrencia de epidemias específicas a sectores con características clínicas y demográficas diferentes, además permitió identificar predictores de áreas de riesgo para la ocurrencia de casos de dengue (103).

Generalmente, los modelos de regresión logística, modelos multinomiales, modelos lineales generalizados y modelos aditivos generalizados (GAM) son los enfoques comúnmente utilizados para calcular los niveles de riesgo y crear mapas (104). Con la identificación de los niveles de riesgo se busca determinar las zonas con mayores problemas e identificar los denominados hot spots. El concepto de hot spots tiene una amplia utilidad, y tal vez por ello existen diferentes formas de asociar el término en la epidemiología y salud pública de las enfermedades infecciosas. Principalmente se reconocen tres definiciones asociadas a este término: a) áreas con prevalencia o incidencia elevada de la enfermedad, b) áreas de eficiencia elevada de transmisión o con un mayor riesgo de enfermedad y c) áreas con mayor probabilidad de aparición o reemergencia de la enfermedad (44). Sin embargo, en el estudio de la heterogeneidad espacial en los procesos de las enfermedades como el dengue, el concepto de hot spots hace referencia a las áreas con eficiencia elevada de transmisión o con un mayor riesgo de transmisión de la enfermedad.

La identificación de hot spots o zonas en alto riesgo en el dengue puede ser importante en la investigación, pero adicionalmente en la política y la práctica, considerando la planificación, asignación e implementación de recursos en respuesta a las epidemias por la enfermedad (35). Por ejemplo, esta información puede ser valiosa para brindar atención o aplicar intervenciones como campañas de control del vector o vacunación en el futuro, a áreas con alta riesgo de transmisión de dengue (104). Existen múltiples estudios en países como Brasil, Vietnam, Taiwan, y Trinidad (25,96,102,105), sobre la identificación de hot spots a partir del estudio de los factores asociados a la transmisión y su concentración en determinadas áreas, no obstante la mayoría de estos estudios trabajan con variables climáticas o usos del suelo, no consideran los datos rutinarios de los programas de control e identifican áreas geográficas muy grandes. Adicionalmente, el uso de estos resultados en las actividades de prevención y control del dengue aún requiere de mayor trabajo y permanece como un reto de la salud pública.

MARCO TEÓRICO

Ciclo de Transmisión del dengue

La gran mayoría de las infecciones causadas por el virus dengue, se dan de por la picadura de un mosquito, que de forma predominante es *Aedes (Stegomyia) aegypti* el principal responsable y de forma secundaria *Aedes (Stegomyia) albopictus* (106). En raros casos, otros mecanismos de transmisión han sido descritos: transmisión por trasplante de órganos, transfusiones de sangre de donadores infectados y la transmisión de una madre infectada a su feto (107,108).

En el caso de la transmisión por un mosquito del género *Aedes*, el virus dengue circulante en la sangre de un humano virémico es tomado por mosquitos hembras durante su alimentación. Después de un periodo de incubación extrínseco que toma 8 a 12 días en el vector, las glándulas salivares del mosquito se infectan y el mosquito permanece infectivo durante el resto de su vida (30-45 días). El virus es transmitido cuando el mosquito infectado inyecta fluido salivar en otra persona. El periodo de incubación intrínseco en el huésped toma entre 3 a 14 días. El huésped pasa a través de 2-10 días de periodo virémico, durante el cual nuevamente un mosquito hembra se infecta al alimentarse del huésped infectivo (109). Los casos asintomáticos del dengue juegan un rol en la transmisión del virus, como se mostró en una epidemia silenciosa de Brasil con 560000 infecciones, en donde menos de 1 caso clínicos /1000 infecciones fueron observadas (110).

Los virus dengue son conocidos sólo por causar enfermedad en humanos. El hombre es el principal reservorio del virus dengue, aunque la amplificación en primates ha sido descrita en ciclos enzoóticos en África y Asia (111,112). La transmisión transovarial de dengue en mosquitos *Aedes* ha sido descrita, pero su importancia epidemiológica no ha sido establecida (113).

Vectores de Dengue: Aedes (Stegomyia) aegypti y Aedes (Stegomyia) albopictus

En 1906, Ashburn y Graig demostraron que el agente causal del dengue era un virus transmitido por la picadura del mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti Linneaus* 1762; y en 1985 se encontró un nuevo vector, *A. albopictus*, de origen asiático (114,115), ambos son artrópodos de la clase Insecta, orden Díptera, Familia Culicidae y subfamilia Culicinae (116). Los dos vectores muestran actividades similares pero se resaltan las de *A.aegypti* por ser el vector de mayor influencia en la dispersión del dengue, y de los agentes causantes de enfermedades como el la fiebre amarilla, Chykungunya y Zika entre otras debido a su distribución geográfica (117–119).

Aedes aegypti, es una especie propia de regiones tropicales y subtropicales dentro de los límites de 35° latitud norte y 35° latitud sur (120), con concentraciones en el norte de Brasil y el sudeste de Asia, incluyendo toda la India, y con presencia relativamente poca en áreas de Europa (sólo España y Grecia) y en la región templada de América del Norte (Figura 4) (22). *Aedes albopictus*, se encontraba originalmente en países del Sudeste de Asia y en las islas del Pacífico Oriental, se relacionaba con brotes de dengue en ambientes rurales. El primer registro de *A. albopictus* fuera de su sitio de origen se presentó en 1979 en el sureste de Europa, en la república de Albania. Posteriormente, esta especie ha ampliado su distribución y en la actualidad se extiende al sur de Europa, al norte de China, al norte de los Estados Unidos, Japón y algunos países de Sur América (Figura 5) (22).

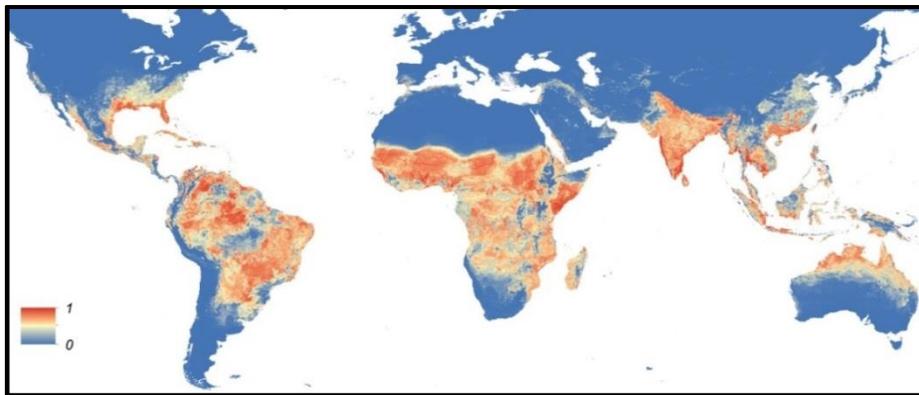


Figura 4. Mapa de la distribución global prevista para *Aedes aegypti*. El mapa representa la probabilidad de ocurrencia (de 0 azul a 1 rojo). Tomado de: The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. Kraemer *et al*, 2015.

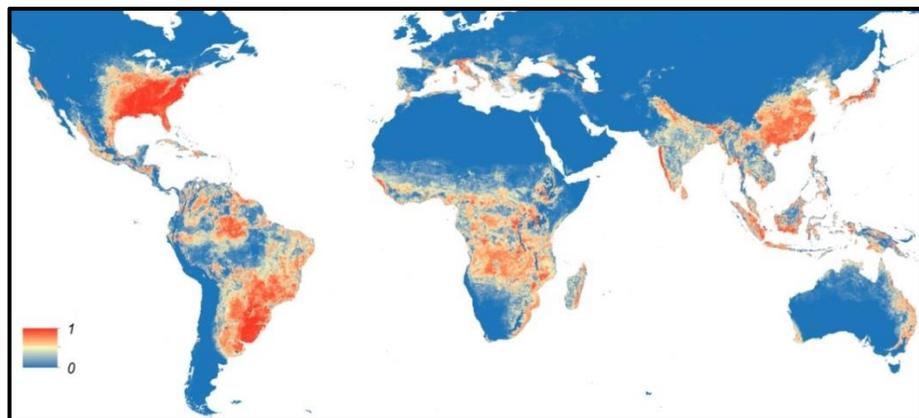


Figura 5. Mapa de la distribución global prevista para *Aedes albopictus*. El mapa representa la probabilidad de ocurrencia (de 0 azul a 1 rojo). Tomado de: The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. Kraemer *et al*, 2015.

En Colombia, *A. aegypti* se distribuye en casi el 90% del territorio desde el nivel del mar hasta los 1800-2200 msnm (Figura 6), y hasta el año 2014 se había registrado su presencia en 1138 localidades de 30 departamentos del país (121). En el caso de *A. albopictus* se registró por primera vez en el país en la ciudad de Leticia en 1998, y tres años después, en el año 2001 se notificó la presencia de esta especie en Buenaventura (Valle del Cauca), como era de esperarse, en el 2007 se notificó en Cali la presencia del *A. albopictus*, para el año 2011, ya se encontraba Barrancabermeja (Santander) y en Medellín (Antioquia) (122). Factores como los problemas de abastecimiento de agua potable, la falta de orientación y saneamiento doméstico, la presencia de sitios de difícil acceso en las viviendas y por fuera de ellas como tanques altos, canales de agua y sumideros, entre otros han conllevado a un aumento en los criaderos disponibles para estos mosquitos, principalmente del *A. aegypti*.

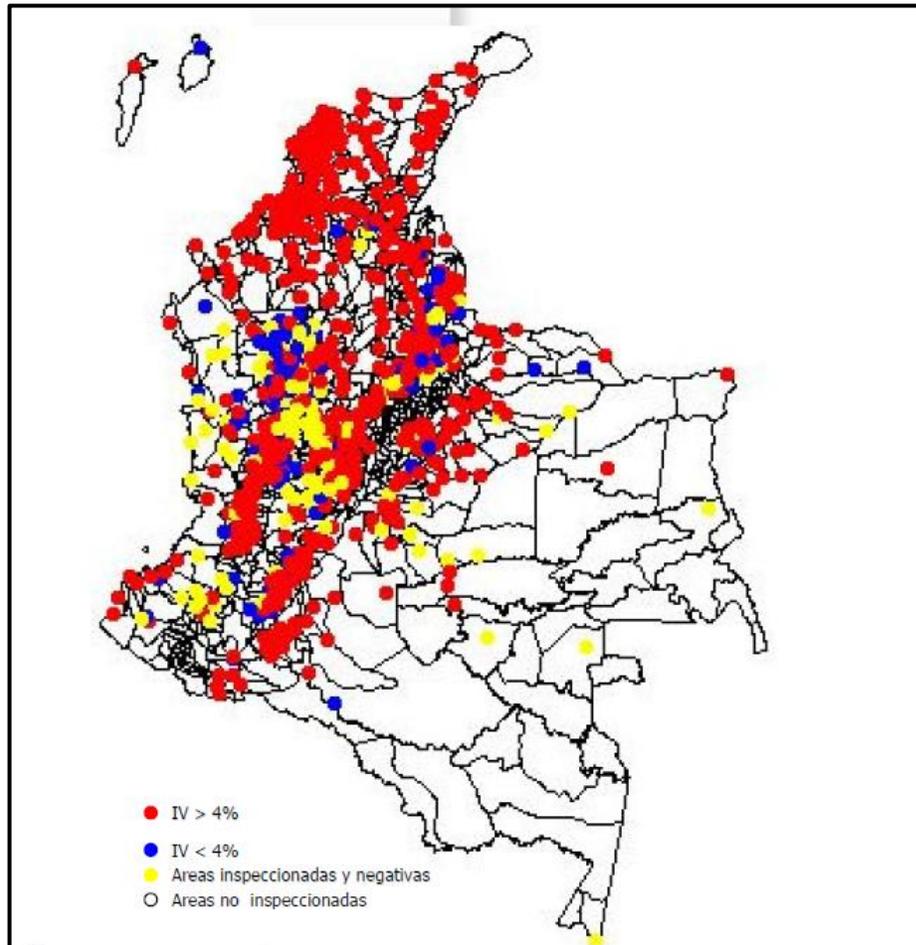


Figura 6. Distribución de *Aedes aegypti* en Colombia. Tomado de: Instituto Nacional de Salud INS, 2012).

Biología y comportamiento del Aedes

Los mosquitos *Aedes* son Culícidos que tienen metamorfosis completa (holometábolos) y su desarrollo transcurre en diferentes estadios: huevo, larvas (I, II, III, IV), pupa y adulto (Figura 7) (123). Con la excepción de la última fase (mosquito adulto), todas las demás etapas se desarrollan en un ambiente acuático. Su paso por los estadios de maduración dura entre 7 y 13 días dependiendo de la temperatura y condiciones alimenticias. Los huevos miden menos de un milímetro presentan una forma ovoide y tienen la superficie de forma reticulada. Al ser depositados por la hembra los huevos son de color blanco y a las dos horas se oscurecen, la incubación ocurre 2 o 3 días después de que se han hidratado. Los huevos eclosionan a las 12-14 horas bajo condiciones favorables. El desarrollo de la larva ocurre entre 5-7 días a temperaturas promedio de 27°C, y pasan la mayor parte del tiempo alimentándose usando el cepillo bucal (cerdas en forma de abanico) para atrapar los microorganismos y las partículas en suspensión (124,125).

La pupa dura de 48-72 horas, en las cuales no se alimenta, hasta que completa su transformación en mosquito adulto (125). Morfológicamente presenta un cefalotórax seguido de un abdomen segmentado y curvo. En general, las pupas de los machos se desarrollan más rápido que las pupas de las hembras (126). Al emerger el adulto pasa 24 horas en fase teneral (estado asumido después de la pupa), tiempo en que se efectúa el endurecimiento y oscurecimiento de su cutícula (127). La forma adulta del mosquito *A. aegypti* se caracteriza por tener un dorso con bandas de color plateado sobre fondo oscuro formado por escamas blancas, y un dibujo característico en forma de lira en el dorso del tórax, mientras que *A. albopictus* tiene una franja media longitudinal de escamas blancas (124).

La longevidad del adulto es de aproximadamente 3 a 8 semanas de acuerdo con la humedad del medio. Son insectos hematófagos, y la hembra toma varias comidas de sangre y así adquirir suficiente proteína para la producción de huevos. Después de la ingesta sanguínea la hembra busca un refugio aislado donde descansar sin ser molestada, para digerir la sangre y desarrollar un lote de huevos. Sus hábitos de picadura son diurnos y puede alimentarse más de una vez por cada ovipostura (128). En comparación con una sola alimentación, las múltiples tomas de sangre por parte del *Aedes* en un solo ciclo gonotrófico, incrementan las oportunidades para que el vector ingiera y transmita el virus dengue (129).

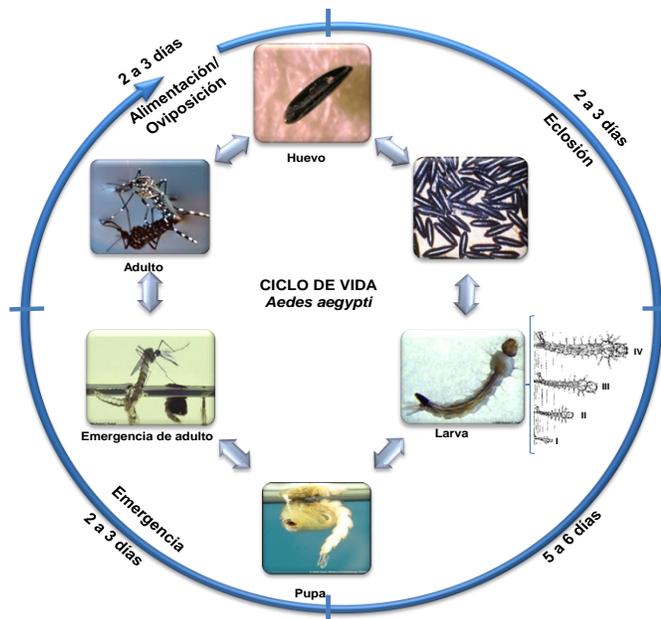


Figura 7. Ciclo biológico de *Aedes aegypti*. Fotos tomadas de: https://www.google.com.co/search?q=aedes&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjn4K2ZoMrRAhWJ7SYKHYSXC7wQ_AUICCgB.

El patrón de dispersión, la frecuencia de alimentación y la longevidad del *Aedes* son parámetros importantes para entender la dinámica, epidemiología y ecología de la transmisión del dengue. En el caso de *A. aegypti*, este mosquito se dispersa en un rango de 27 a 1150m, lo que se ha sido estimado mediante métodos de marcado y captura (130). Sin embargo, las estrategias de control asumen rangos de vuelo de entre 50-100m, aunque existen evidencias adicionales de que las hembras distribuyen huevos entre varios sitios, y que esta actividad que lleva varios días puede cubrir un área de hasta 840 m (131).

Programa para la vigilancia y control del dengue en Colombia

En el marco del Decreto 3518 de octubre del 2006 el Ministerio de la Protección Social de Colombia estableció el protocolo de vigilancia para dengue que tiene como finalidad la notificación, recolección y análisis de los datos para orientar las medidas de prevención y control de los casos de dengue y dengue grave a nivel nacional, departamental y municipal según se requiera (132).

El programa de vigilancia, define la inclusión de los actores involucrados en la vigilancia del dengue y las responsabilidades para cada uno de ellos. Es así como, entidades administradoras de los beneficios de salud (EPS), las instituciones prestadoras de servicios de salud, unidades locales de salud, secretarías

departamentales de salud, Ministerio de protección social y el Instituto nacional de salud tienen como objetivo contribuir a la vigilancia regular del evento.

Para ello, las entidades deben cumplir con la notificación semanal de los casos a través del registro en el sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVIGILA), la búsqueda activa trimestral de casos, toma de muestras en casos fatales, vigilancia viral y la orientación y evaluación de las medidas de control. La información que se recolecta tiene un flujo generado a partir de la unidad primaria generadora de datos (UPGD) hacia el municipio, y del municipio hasta el nivel departamental, nacional e internacional; luego desde el nivel nacional se envía la retroalimentación del condensado a los departamentos, y de los departamentos a los municipios, así como desde cada nivel se debe enviar información a los aseguradores en salud. No obstante, las normativas establecidas para el flujo de la información ocasionan que las entidades locales tengan como finalidad principal el reporte y no el análisis de su propia información, lo que genera debilidad en la capacidad de respuesta frente a la transmisión de la enfermedad (132).

Las UPGDS son las responsables de captar y notificar en los formatos establecidos la presencia del evento, en donde se toman datos sobre el paciente (dirección, edad, nombre etc) y sus síntomas, en resumen se registran un aproximado de 80 variables en SIVIGILA. Semanalmente los datos registrados se reportan en archivos planos delimitados por comas. Ningún otro organismo de administración, dirección, vigilancia y control puede modificar, reducir o adicionar los datos ni la estructura en la que deben ser presentados en medio magnético. Con el posterior análisis de la información se deben definir acciones individuales y colectivas, sin embargo la retroalimentación desde el nivel central a las localidades no tiene la agilidad y celeridad que se requiere para la toma de decisiones de forma oportuna.

Las acciones individuales están enfocadas a la investigación de caso y de campo, así como a las medidas de control sobre casos y contactos. En las acciones colectivas se incluyen las medidas de control vectorial y la vigilancia entomológica. La información que se registra en la vigilancia entomológica y de casos debería ser la principal fuente para la evaluación de las acciones de control, aunque en la mayoría de ocasiones no se realiza un análisis integrado de estos datos (132).

Para el desarrollo de las acciones de vigilancia entomológica, se ha definido que cada departamento debe contar con un grupo básico de personal que ofrezca información permanente sobre la situación del vector y establezca la estrategia más adecuada para el control del vector. El grupo de trabajo debe cumplir con el levantamiento de índices aélicos en zonas endémicas (índice de casa, índice de recipiente, índice de breteau) con una periodicidad de al menos tres veces al año o según necesidad de la zona, utilizando los métodos de muestreo recomendados por la red nacional de entomología (133).

Adicionalmente, durante los últimos años la OMS/OPS ha venido promoviendo la Estrategia de gestión integrada (EGI) para la prevención y control del dengue. La EGI es un modelo de gestión que busca coordinar acciones dentro y fuera del sector salud, alrededor del dengue, con la integración de seis componentes principales (Figura 8). En el año 2006, el Ministerio de la Protección Social, en coordinación con el Instituto Nacional de Salud y las Direcciones Territoriales de Salud elaboraron la primera EGI ajustada para Colombia, la cual se ha venido adaptando en las regiones del país con diferentes niveles de desarrollo e implementación (134).



Figura 8.Componentes de la estrategia de gestión integrada (EGI) para la prevención y control del dengue. Tomado de: Organización panamericana de la salud en URL: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4501%3A2010-dengue-estrategia-gestion-integrada-prevencion-control-dengue&catid=901%3Adengue-content&Itemid=41038&lang=es

Análisis de correlación de variables en la transmisión de dengue

Modelos lineales Generalizados (MLG):

En particular los modelos lineales generalizados son una herramienta útil para estudiar la asociación de distintos factores con la presencia o abundancia de especies, ya que proveen ecuaciones sencillas que permiten relacionar su

presencia con la ocurrencia de algún fenómeno. Además, estos modelos que son más flexibles que los modelos normales de regresión para analizar relaciones ecológicas, permiten también trabajar con estructuras de datos no lineales. Los MLG tienen variables respuesta asociadas a covariables. En este caso corresponde a la ocurrencia de casos (variable respuesta) y su asociación con variables entomológicas y demográficas.

La teoría del Modelo Lineal Generalizado (MLG) fue desarrollada en 1972 por Nelder y Wedderburn. En este tipo de modelos, una combinación de variables explicativas denominada predictor lineal (PL) se vincula con la media de la variable respuesta a través de una función enlace o link. Esta función permite la transformación a la linealidad y que los valores de las predicciones se mantengan dentro de un rango coherente para la variable respuesta (135).

Los MLG permiten incluir variables respuesta con distribuciones no normales, como binomial, Poisson o Gamma, y en la teoría clásica la estimación se realiza mediante el método de máxima verosimilitud. Un modelo lineal generalizado tiene tres componentes básicos (136):

- **Componente aleatorio:** Identifica la variable respuesta y su distribución de probabilidad. Consiste en una variable aleatoria Y con observaciones independientes (y_1, \dots, y_N) . En ocasiones, las observaciones de Y son binarias, y se identifican como éxito y fracaso. Aunque de modo más general, cada Y_i indicaría el número de éxitos de entre un número fijo de ensayos, y se modelizaría como una distribución binomial. En otras ocasiones cada observación es un recuento, con lo que se puede asignar a Y una distribución de Poisson o una distribución binomial negativa.
- **Componente sistemática:** Especifica las variables explicativas (independientes o predictoras) utilizadas en la función predictora lineal. La combinación lineal de estas variables explicativas se denomina *predictor lineal*.
El componente sistemático del modelo describe una respuesta “promedio”, y cómo la variabilidad en la respuesta es explicada por los valores de ciertas variables, que es descrita generalmente mediante un modelo de regresión.
- **Función enlace “Link”:** Es una función del valor esperado de Y , $E(Y)$, como una combinación lineal de las variables predictoras. la función link especifica una función $g(\cdot)$ que relaciona μ con el predictor lineal. La función link $g(\cdot)$ relaciona las componentes aleatoria y sistemática

Modelo de regresión de Poisson (MRP):

El modelo de regresión de Poisson pertenece a la familia de modelos lineales generalizados (MLG), que se caracteriza por ser el modelo de referencia para

variables de conteo que representan un número de sucesos o eventos que ocurren en una misma unidad de observación en un intervalo de espacio y tiempo definido, como sucede en el registro de casos de dengue en localidad y tiempo determinado. La principal bondad del modelo de regresión de Poisson es que es capaz de capturar la naturaleza discreta y no negativa de los datos de recuento, en especial cuando tales datos proceden de eventos raros (137):

El modelo de regresión Poisson se caracteriza porque:

- Es un modelo heterocedástico, aquel en el que las varianzas de las perturbaciones no son constantes, por lo tanto, la variabilidad es diferente para cada observación.
- Tiene la propiedad de equidispersión $\sigma^2 = \mu$, (la igualdad de la varianza con respecto a la media de la variable respuesta)

En la mayoría de los casos, la equidispersión no se cumple, bien sea porque la varianza es mayor a la media (sobredispersión; $\sigma^2 > \mu$) o porque la varianza es menor (infradispersión; $\sigma^2 < \mu$). Al presentarse una excesiva variabilidad en los datos, se pueden obtener inferencias sesgadas, y es en este contexto donde se debe ajustar el modelo de regresión de Poisson, para obtener una subestimación de la matriz de covarianzas de los parámetros de la regresión, produciendo una sobreestimación de los coeficientes y su significancia.

Para detectar la sobre-dispersión de los datos de la variable respuesta se han formulado varias herramientas, entre las que se encuentra, la prueba de *razón de verosimilitud*, basada en la distribución de Poisson y Binomial negativa. Si el valor p de la prueba de la *razón de verosimilitud* es menor a 0.05 se rechaza la hipótesis nula. En este caso se confirma la sobre-dispersión en el conjunto de datos y se sugiere que el modelo más adecuado a utilizar es de la regresión binomial negativa. En general, los elementos básicos para plantear un modelo de regresión Poisson son: una variable respuesta Y basada en conteos, para la que se asume una distribución Poisson y un conjunto de variables explicativas X_1, \dots, X_p , que determinan las condiciones específicas para la observación (138).

Análisis de autocorrelación Espacial (AE) y modelación de la dependencia espacial en la transmisión:

Análisis de relaciones, varianza-media, ajuste de distribución beta-binomial, autocorrelación espacial (AE) y métodos geoestadísticos son métodos empleados para cuantificar la heterogeneidad espacial de diferentes datos, por ejemplo, la incidencia de una enfermedad como el dengue. La importancia del espacio en estudios que incluyen variables epidemiológicas es reconocida, y ha sido objeto de una gran cantidad de estudios sobre la transmisión de enfermedades (32,96,103,139).

En el caso de la autocorrelación espacial, se define como la existencia de una relación funcional entre lo que ocurre en un punto determinado del espacio y lo que ocurre en otro lugar. Esto significa que cuando una variable tiene autocorrelación espacial los valores observados en una región dependen de los valores observados en regiones vecinas, de forma, que existe una continuidad geográfica en la distribución de esta variable, por ejemplo, sobre un mapa (140). La presencia de AE implica que deben formularse modelos estadísticos más complejos, que incorporen explícitamente el efecto del espacio.

La autocorrelación espacial puede ser positiva o negativa. Se considera que la AE es positiva cuando la presencia de un fenómeno determinado en una región lleva a que se extienda ese mismo fenómeno hacia el resto de regiones que la rodean, favoreciendo así la concentración del mismo. Por el contrario, cuando la presencia de un fenómeno en una región impida o dificulte su aparición en las regiones circundantes o contiguas a ella, es decir, cuando unidades geográficas cercanas son netamente más disímiles entre ellas que entre regiones alejadas en el espacio, existirá autocorrelación negativa (141).

Aunque existen distintos tipos de estadísticos o índices que permiten medir la AE, la estructura general es la siguiente:

$$\sum_{i=0}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} C_{ij}$$

Dónde:

n es el total de lugares del mapa, W_{ij} son los elementos de una matriz (matriz de conexiones, contigüidad o de pesos espaciales), cuyos valores son una función de alguna medida de contigüidad en la matriz de datos originales (*Rook*, *Bishop* o *Queen*). El valor C_{ij} es una medida de la proximidad (distancia) de los valores i y j en alguna dimensión (por ejemplo distancia euclídea, esférica, de *Manhattan*, etc.), o cualquier distancia definida (142).

En la mayoría de los análisis de AE se consideran las relaciones de vecinos próximos. Cuando se tienen en cuenta los cuatro elementos que comparten borde se habla de contigüidad tipo *Rook*. En el caso de los ocho vecinos se habla de contigüidad tipo *Queen* y si se toman solamente los vecinos contiguos por el vértice se denomina *Bishop*.

Indice de Moran global:

Aunque existen varias medidas para investigar el proceso de correlación espacial, comúnmente se utilizan dos, el Índice de Moran (143) y el coeficiente de Geary (144). Sin embargo, comparados, el primero es más significativo en el análisis

espacial (145). El índice de Moran global es una generalización del coeficiente de correlación de Pearson con una matriz de pesos definida (141), y en teoría es semejante al coeficiente de Geary aunque no puede ser convertido directamente a este, debido a que las bases en las definiciones de las dos estadísticas espaciales son diferentes. Cuando se quiere describir una población espacial es el índice de Moran el llamado a usar, mientras que en el caso del coeficiente de Geary los resultados se basan en el muestreo espacial, no obstante una detallada evaluación del estudio a realizar, podría definir el uso de uno u otro para muestras o poblaciones espaciales (145).

El índice de Moran que es el más usado en la autocorrelación espacial, indica un comportamiento general del grupo de datos, que varía de -1 a +1. Un coeficiente de Moran mayor indica una autocorrelación espacial positiva, y un Moran menor indica una autocorrelación espacial negativa. En ausencia de autocorrelación e independientemente de la matriz de peso especificada, la expectativa de la estadística índice de Moran, es que tienda a cero a medida que aumenta el tamaño de la muestra (146).

En general la estructura de *Índice de Moran* es la siguiente:

$$I = (n/S_0) \sum_{i=0}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} Z_i Z_j / \sum_{i=1}^n Z_i$$

$$S_0 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}$$

Donde S_0 es la suma de elementos de la matriz de pesos. Las observaciones z son las desviaciones de la media $(X_i - \bar{X})$ o $(X_i - \bar{X})$, x_i es el valor de la variable en una unidad espacial determinada y x_j es el valor de la variable en otra localización, normalmente las vecinas a x_i . Habitualmente, en la matriz, se les asigna el valor de 1 a los vecinos de cada unidad espacial y 0 al resto.

Los indicadores espaciales como el de Moran miden de forma global la presencia o ausencia de autocorrelación espacial en un conjunto de observaciones distribuidas sobre una superficie. Sin embargo, se reconoce que no todas las zonas ejercen la misma influencia en su entorno, y tampoco con el mismo grado, es decir este fenómeno no tiene porqué ser uniforme en todo el espacio. Por ello, y con la idea de cuantificar la contribución que cada zona aporta surgen los indicadores de autocorrelación parciales como complementarios a los indicadores espaciales. Estas estadísticas también son especialmente útiles para indicar la agrupación y el patrón de los datos.

Análisis de Getis Ord G_i^ :*

En 1992, Getis y Ord presentaron una familia de estadísticas que pueden usarse para la detección de clusters o agrupaciones espaciales en un conjunto de datos, estas estadísticas denominadas G_i^* y G_t permiten detectar asociaciones espaciales que pueden no ser evidentes con las estadísticas globales y a las cuales se le puede determinar una significancia (147). En el caso de la estadística que se denomina como Getis-Ord G_i^* , la herramienta funciona mirando cada característica en estudio dentro del contexto de características vecinas, lo cual sirve para el análisis de puntos calientes de cada característica de un conjunto de datos. Para constituir un punto caliente estadísticamente significativo, una característica con un valor alto también debería estar rodeada por otras características con valores altos (142,147).

La estadística Getis-Ord G_i^* se calcula comparando la suma local del valor de la entidad geográfica en cuestión y la de sus vecinos con la suma de todos los valores de las características, de manera que (147):

$$G_i^* = (\sum_{j=1}^n w_{i,j} x_j - \sum_{j=1}^n w_{i,j}) / S \sqrt{[n \sum_{j=1}^n w_{ij}^2 - (\sum_{j=1}^n w_{i,j})^2] / 1}$$

Dónde x_j es el valor del atributo para la característica j , w_{ij} es el peso espacial entre las características i y j , n es el número de función total.

La estadística G_i^* resultante es una puntuación Z , que dice donde las características con valores altos o bajos se agrupan espacialmente. La suma local para una característica y sus vecinos se compara proporcionalmente con la suma de todas las características; cuando la suma local es muy diferente de la suma local esperada, y esa diferencia es demasiado grande para ser el resultado de una probabilidad aleatoria, se obtiene una puntuación Z estadísticamente significativa (147,148). Una puntuación Z alta y un valor P pequeño para una entidad indican un clustering espacial de valores altos. Una puntuación Z negativa baja y un valor P pequeño indican una agrupación (clustering) espacial de valores bajos. Mientras más alta (o más baja) sea la puntuación Z , más intensa será la agrupación. Una puntuación Z cercana a cero indica que no hay una agrupación espacial evidente (149). En general, los estadísticos usados en la evaluación de la autocorrelación espacial se usan para determinar la dependencia espacial y los posibles patrones de esa dependencia.

Sin embargo, el análisis del fenómeno de transmisión de las enfermedades infecciosas requiere el entendimiento de las relaciones de las variables involucradas con el espacio y de su proceso de propagación. Esto fortalece no solo el entendimiento de los patrones espaciales, si no que genera información importante en la evaluación de las posibles estrategias que puedan abordar su control. Por ello, la dependencia espacial puede ser modelizada como herramienta

para un mejor entendimiento de la interacción entre el espacio y los eventos que en él ocurren. Además, los modelos brindan la posibilidad de hacer predicciones para nuevas observaciones a partir de la reproducción de los patrones espaciales (150).

Modelo Jerárquicos Bayesianos. Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA de sus siglas en inglés)

Los modelos espaciales y espacio-temporales se usan para el análisis de los datos registrados y generalmente se formulan en un marco Bayesiano jerárquico. En las últimas décadas, los métodos Bayesianos se han desarrollado y establecido en el campo de la epidemiología para la modelación de los fenómenos de enfermedad (151), desde este enfoque el más popular ha sido el análisis con métodos de cadena de Markov Monte Carlo (MCMC). Considerando, que es posible suponer una asociación tanto lineal como no paramétrica entre la incidencia de la enfermedad y las variables explicativas. Este tipo de análisis surge como una estrategia general de estimación y predicción efectiva para procesos espaciales continuos desde el paradigma Bayesiano que permiten describir el comportamiento de fenómenos asociados con la presencia de cierto evento de interés

En este contexto, la Aproximación Anidada integrada de Laplace (INLA) propuesta por Rue et al (2009) (152), surge como una herramienta para la inferencia bayesiana y como alternativa a la cadena de Markov Monte Carlo (MCMC) (153). Una ventaja importante de INLA es que calcula las distribuciones marginales posteriores en un tiempo computacional muy corto en comparación con los enfoques más tradicionales como la cadena de Markov Monte Carlo (MCMC). Además, se ha demostrado que el INLA produce una precisión muy alta que es comparable a MCMC (152). La metodología INLA combinada con el enfoque de una ecuación diferencial parcial estocástica (SPDE por sus siglas en inglés), ofrece un buen marco teórico para fenómenos que necesitan predicción y gracias a esta combinación es posible proponer un modelo de regresión aditivo con estructura espacial (dentro de la clase de modelos Gaussianos latentes) de variable respuesta Bernoulli controlado por pocos hiperparámetros (154). Con esta propuesta es posible visualizar con mapas, la distribución de los riesgos de una enfermedad en la región estudiada.

DISEÑO METODOLÓGICO

Para cumplir con los objetivos propuestos en este proyecto se diseñó la siguiente estrategia metodológica:

Se seleccionaron dos municipios: Guadalajara de Buga ubicado en el departamento del Valle del Cauca y el municipio de Yopal en el departamento de Casanare. En los dos municipios se construyó un mapa con los polígonos de barrio de acuerdo a la oficina de planeación o polígonos donde se asociaron urbanizaciones pequeñas con características similares, y que se denominaron como un solo barrio. Posteriormente se realizó la caracterización a nivel de barrios de variables epidemiológicas, entomológicas y demográficas, con los datos recolectados. Se construyeron indicadores, considerando los reportes bibliográficos sobre la asociación de algunos factores a la transmisión del virus (12,40,95,139) y la opinión de expertos miembros de la red DENTARGET¹. Los datos epidemiológicos y entomológicos se obtuvieron de la información colectada de forma rutinaria en los programas de control de Enfermedades transmitidas por vectores-ETV de cada municipio, las variables demográficas se obtuvieron de los datos oficiales del departamento de planeación nacional-DNP, las oficinas de planeación municipal, y las organizaciones sociales. Los datos obtenidos a nivel de barrio se utilizaron para un análisis exploratorio y descriptivo de la información. Posteriormente, en cada uno de los municipios se evaluó la asociación de las variables entomológicas con el número de casos en el mes corriente y subsiguiente, a la colección de los datos entomológicos, mediante un modelo de regresión de Poisson, así como la asociación de variables demográficas con el número de casos por año. Además, se aplicó un Índice de Moran con el fin de determinar la auto correlación espacial de las variables. Con los indicadores construidos se aplicaron tres tipos de análisis para la identificación de un modelo de estratificación del riesgo, para ello se desarrolló: a) Análisis estandarizado o tipificado que fue posteriormente validado con un b) Análisis de puntos calientes y c) Se aplicó un modelo espacial lineal (INLA). Con los resultados del análisis se trabajó en la estratificación del riesgo de transmisión de dengue, que permitió

¹ Red DENTARGET: Por sus siglas en inglés que responden a: "The effectiveness of targeted, risk assessment based, dengue control". Es una Red de tipo abierta y horizontal, integrada por investigadores y profesionales de varios países de América Latina, impulsada por el Instituto de Medicina Tropical de Amberes.

construir mapas con diferentes niveles de riesgo y límites a nivel de barrio para los municipios. En cada municipio, se seleccionó uno de los barrios que presentaba consistentemente altos niveles de riesgo para el diseño de una potencial estrategia de control.

Periodo de estudio:

Los datos tomados para el análisis de la información fueron todos los registros epidemiológicos entre el 2008-2016, y la información entomológica colectada a partir del 2014 hasta el 2016 con el apoyo de un dispositivo móvil que permitió recolectar la información georeferenciada y construir bases de datos. Los datos de población provienen de las proyecciones anuales a nivel municipal y en el nivel de barrio se tomó la información disponible en la administración municipal y organizaciones sociales desde el inicio del proyecto (2014).

Sitios de estudio:

Los municipios seleccionados para el estudio fueron: Buga en el departamento del Valle y Yopal en el departamento del Casanare (figura 9). Ambos municipios fueron seleccionados considerando características similares en términos de incidencia de dengue, niveles de complejidad de atención en salud, sistema de referencia y contra-referencia, tamaño poblacional (mediano: 50-150.000 habitantes), y personal técnico base de técnicos de ETV involucrados en los procesos de recolección de los datos. Además, de contar con un epidemiólogo o un técnico en estadística para la recolección de la información epidemiológica.

Estos municipios fueron seleccionados por sus departamentos como municipios piloto para el proyecto “Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue”, proyecto dentro del programa “Investigación aplicada para contribuir a un modelo efectivo y sostenible de intervención del dengue en Santander, Casanare y Valle del Cauca” programa financiado por el Sistema General de Regalías de CTe I (Acuerdo 009, 23 Agosto, 2013), en el cual se encuentra enmarcado este trabajo.

Guadalajara de Buga: Es un municipio ubicado en el centro del departamento del Valle, con una extensión de 832Km², altitud media de 969 msnm y temperatura promedio de 23°C. Su población aproximada es de 115236 habitantes. El área urbana está dividida administrativamente en 36 barrios, cuyos límites geográficos han sido definidos en coordinación con la oficina de planeación municipal en el marco de este proyecto. Buga tiene una historia de transmisión de dengue, y es uno de los municipios con las mayores incidencias anuales promedio en el departamento del Valle, en el año 2016 la incidencia anual alcanzó los 479 casos por 100000 habitantes. Adicionalmente, este municipio es un punto de tránsito por

carretera para Buenaventura, el principal puerto del Océano Pacífico colombiano, por lo que, es posible que los camioneros contribuyan en un alto potencial de flujo de serotipos de dengue, al igual que los aproximadamente 3 millones de peregrinos que al año visitan la Basílica de "Nuestro Señor de los Milagros".

Yopal: Es la capital del departamento del Casanare, está ubicado en el piedemonte de la cordillera oriental con un rango de altitud que va desde los 1.800 msnm al noroeste en las estribaciones de la cordillera oriental, hasta los 150 msnm en la llanura aluvial al suroriente. Tiene una temperatura promedio de 28.5°C y una humedad relativa de 75%(155,156). La población aproximada es de 142979 habitantes. Administrativamente, el área urbana de Yopal está conformada por cinco comunas que comprenden 108 barrios, que fueron delimitados en conjunto con la administración municipal en el marco de este proyecto. Este municipio ha sido considerado como localidad hiperendémica para dengue en el país durante los últimos 10 años, en el año 2016 alcanzó una incidencia anual de 276 casos por 100000 habitantes.

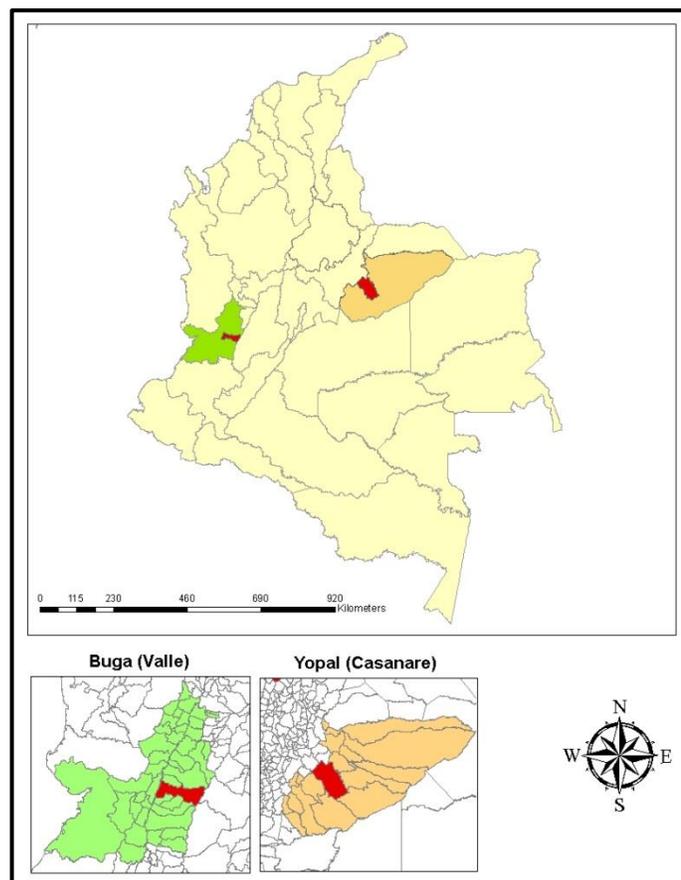


Figura 9. Sitios de estudio: Guadalajara de Buga en el departamento del Valle y Yopal en el departamento del Casanare.

Consideraciones éticas

Este estudio es clasificado como una investigación de *riesgo mínimo* de acuerdo a la declaración de Helsinki y las pautas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas en seres humanos CIOMS. El análisis se realizó con fuentes de información a partir de registros obtenidos en el marco de los programas de prevención y control de ETV municipales, enmarcado en la ejecución del proyecto “Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue” con *Acta de aprobación de aval ético*, fechada el 5 de Febrero de 2015 (**Anexo 1**) por el Comité de Ética de Investigaciones en Humanos (CIEIH) del CIDEIM. En ningún momento se obtuvieron muestras biológicas. La información epidemiológica se obtuvo de los reportes oficiales realizados por las secretarías de salud local al SIVIGILA.

Para la ejecución de este estudio no se requirió la firma del consentimiento informado a los participantes o del representante legal, dado que el análisis de los datos se realizó a nivel de áreas geográficas como son los barrios y no a nivel individual. Los procedimientos realizados no ocasionan riesgos para habitantes de las viviendas en las que se realizaron levantamientos entomológicos, pero es posible que las personas sientan incomodidad cuando el personal técnico de las secretarías de salud, ingrese a las viviendas para revisar los recipientes de almacenamiento de agua. Sin embargo, las visitas a las casas son actividades ordinarias del programa de control de las viviendas y se realizan con un consentimiento oral.

Por el carácter del análisis de información del actual trabajo de investigación, y de acuerdo, a las categorías de riesgo establecidas en el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991), este trabajo fue aprobado ante el comité de ética, mediante *Acta de aprobación expedita de proyectos* el 18 de enero de 2017 (**Anexo 2**).

Durante la ejecución de este estudio, no existieron riesgos físicos y/o emocionales para los participantes debido a que el estudio no involucró intervención en ellos. Sin embargo, existió un potencial riesgo a la violación de la privacidad y confidencialidad de la información sobre el registro de los casos reportados, asociados al posible mal uso de la información, para evitar estos inconvenientes, los reportes epidemiológicos se realizaron directamente por la persona de la secretaría de salud municipal, a la persona responsable del componente epidemiológico en el proyecto en el que se encuentra enmarcado este trabajo. La información sobre los casos de dengue y de la viviendas solo es conocida por el equipo de investigación o de la Secretaría de Salud del municipio, en caso de necesitarla, en ningún caso la información se divulgó a terceras personas.

CAPÍTULO 1: Caracterización de variables correlacionadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio, en el mes corriente y subsiguiente en los dos municipios seleccionados.

1.1 MATERIALES y MÉTODOS

1.1.1 Caracterización epidemiológica, entomológica y demográfica

Los datos usados para el análisis, son resultado del fortalecimiento de los programas de ETV municipales en el reporte casos al Sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) y en las actividades de vigilancia entomológica en lo referente a la identificación taxonómica del *Aedes* y tipificación de los criaderos. Se recolectaron datos epidemiológicos, entomológicos y demográficos como se describe a continuación:

Datos epidemiológicos: La información epidemiológica se obtuvo a partir del registro oficial de los casos con diagnóstico clínico de dengue en el área urbana, reportado por parte de las secretarías de salud municipal al sistema nacional de vigilancia en salud pública SIVIGILA y que están basados en los lineamientos nacionales (Cuadro 2). Los casos se localizaron utilizando la dirección donde reside el paciente dentro de cada municipio y se asignó a un polígono (Barrio), estos polígonos fueron definidos con el apoyo de las oficinas de planeación en cada municipio. Los registros usados fueron los registrados en SIVIGILA desde el año 2008 hasta el año 2016. Para cada uno de los municipios se seleccionaron algunas variables para la obtención de los siguientes datos a nivel de barrio:

- Número de casos de dengue
- Número de casos de dengue grave (DG)
- Edad de los casos reportados
- Fecha de reporte de los casos
- Fecha de inicio de síntomas en el pacientes

Cuadro 2. Definición de caso de dengue. Tomado de: Protocolo de Vigilancia en salud pública, Instituto Nacional de Salud 2014 (132)

Tipo de Caso	Características de la clasificación
Caso probable	<p><i>Caso probable de Dengue:</i> Paciente procedente de área endémica que cumple con la definición de dengue con o sin signos de alarma.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dengue sin signos de alarma: enfermedad febril aguda (<7 días) en la que se observan dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroocular, mialgias, altragias, erupción o rash.• Dengue con signos de alarma: paciente

que cumple los anteriores síntomas y además presenta cualquiera de los siguientes síntomas: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos, diarrea, somnolencia, hepatomegalia dolorosa 2cms, disminución de la diuresis, caída de la temperatura, hemorragias en mucosas, caída abrupta de plaquetas (<100000) asociada a hemoconcentración.

Caso probable de Dengue Grave: Paciente procedente de área endémica que cumple con cualquiera de las manifestaciones graves de dengue que se mencionan a continuación: extravasación severa de plasma, hemorragias Severas, daño grave de órganos.

El nexo epidemiológico consiste en confirmar los casos probables de dengue a partir de casos confirmados por laboratorio utilizando la asociación de persona, tiempo y espacio.

Caso confirmado por nexo epidemiológico

Metodología: con la información serológica del departamento, distrito o municipio, se utilizará el nexo epidemiológico para confirmar todos los casos probables que residan en un perímetro de 200 metros (dos cuadras aproximadamente) de otro caso confirmado por laboratorio en los 21 días (3 semanas) anteriores o posteriores al diagnóstico por laboratorio.

Datos entomológicos: La información entomológica está basada principalmente en los formatos oficiales de vigilancia vectorial que maneja el grupo de entomología del instituto Nacional de Salud (INS), y que son usados de forma rutinaria por los programas de ETV municipales. Como dato adicional, se incluyó la evaluación del número de pupas para determinar la productividad de los criaderos y la proporción de pupas/persona. Los datos fueron registrados desde el año 2014 para Buga y desde el 2015 en Yopal mediante una aplicación móvil llamada SPECTRA desarrollada por CIDEIM y la Universidad ICESI (Software SPECTRA, Dirección Nacional de Derecho de Autor, Libro 13 - Tomo 38 – Partida 453, 15 de Agosto de 2013). Esta aplicación permite la identificación de la dirección y coordenadas geográficas en cada predio revisado para determinar su localización dentro de los polígonos definidos, así como la captura y análisis de datos en tiempo real.

Los datos que se colectaron durante las evaluaciones entomológicas para determinar la presencia de estadios inmaduros del mosquito *Aedes* al interior de las viviendas de los barrios son:

- Número de casas evaluadas

- Número de casas positivas a estadios inmaduros
- Número de depósitos con agua
- Número de depósitos positivos a larvas y/o pupas
- Número de pupas
- Número de personas por vivienda: Niños y adultos

La evaluación entomológica estuvo a cargo de los técnicos del programa de ETV municipal, por lo que la toma de datos en el municipio estuvo sujeta a la disponibilidad de personal contratado. Esto generó que durante el tiempo de estudio se tuvieran diferencias en las fechas y números de muestreo para cada municipio. En general, las viviendas fueron evaluadas sin considerar la presencia o no de casos confirmados de dengue en estas o en el área en estudio, es decir fueron seleccionadas al azar. El número de viviendas a revisar estuvo determinado por la metodología establecida por el Instituto nacional de salud para la vigilancia entomológica, esta entidad ha definido un tamaño de muestra e intervalo de revisión de viviendas en base al número total de estas por barrio. No obstante, y considerando la disponibilidad de tiempo y personal técnico, en el municipio de Buga durante el año 2016, se evaluaron treinta (30) casas por barrio con el fin de abarcar todos los barrios de este municipio. El periodo de tiempo tomado para cada levantamiento entomológico fue de 1-3 semanas, dependiendo del número de personas en campo.

Datos demográficos: Para los datos demográficos se tomaron como base los registros oficiales que son reportados por el Departamento Nacional de planeación (DANE) y los datos registrados por las oficinas de planeación en las administraciones municipales. La información sobre el tamaño poblacional y los sitios con alta concentración de personas por barrio se obtuvo como resultado del trabajo conjunto con las administraciones locales en cada municipio y, algunas organizaciones sociales. Los sitios con alta concentración de personas fueron definidos considerando la alta movilidad humana y la permanencia de un alto flujo de personas en un mismo espacio durante el día (Anexo 3), estos lugares han sido evaluados en otros estudios para la transmisión de dengue considerando la alta probabilidad de contacto entre individuos y el mosquito (17,157), además el hecho de que los movimientos poblacionales se consideran importantes en la propagación de enfermedades como el dengue (158,159).

La cartografía utilizada fue construida a partir de los datos oficiales de la oficina de planeación municipal y fue digitalizada por el grupo del Centro de investigación para la corrosión (CIC), con el apoyo de la administración municipal. La superficie (km²) por barrio fue obtenida del mapa administrativo de cada municipio con las coordenadas geográficas en formato shapefile. Los datos tomados a nivel de barrio fueron:

- Número de sitios con alta concentración de personas
- Población (Número de habitantes)

- Número de viviendas
- Área (Km²)

1.1.2 Procesamiento de la información y Geolocalización de los datos

La ubicación geográfica de los registros epidemiológicos de SIVIGILA se realizó a través del sistema de geocodificación del software “Street map” el cual permite la georeferenciación de las direcciones físicas a través del software; los datos entomológicos capturados mediante el aplicativo móvil fueron cargados con la georeferenciación obtenida por el celular. Cuando no fue posible obtener el dato georreferenciado desde la fuente, se trabajó con los datos de barrio y dirección, los cuales se procesaron por servicios de Geo codificación. Los datos georeferenciados fueron cargados y analizados en el sistema VECTOS a nivel de polígonos (barrio).

1.1.3 Identificación de potenciales variables a nivel de barrio

Los datos colectados sirvieron en la caracterización de potenciales indicadores como variables correlacionadas con la transmisión del dengue en el municipio a nivel de barrio. Con los datos se construyeron indicadores, epidemiológicos, entomológicos y demográficos seleccionados en base a la literatura y evidencia disponible (11,12,14,160), y después de la opinión de expertos miembros de la Red DENTARGET. Las variables seleccionadas corresponden en su totalidad a variables de tipo cuantitativo-continuo y discreta, están descritas a continuación:

Cuadro 3. Variables seleccionadas para el análisis espacial de la transmisión de dengue

Componente	Variable	Periodo
Epidemiológico	Incidencia: $\frac{\text{Número Casos dengue}}{\text{Población}}$	2008-2016
	% Gravedad: $\frac{\text{Número Casos DG} \times 100}{\text{Número casos dengue}}$	
	Número de meses con ≥ 5 casos de dengue	
Demográfico	Densidad poblacional: $\frac{\text{Población}}{\text{Superficie (km}^2\text{)}}$	2016
	Número de sitios con alta concentración de personas	2016
Entomológico	IB: Número de recipientes positivos x cada 100 viviendas evaluadas	2014-2016

	IC: $\frac{\text{Número de casas positivas} \times 100}{\text{Número de casas evaluados}}$
	IR: $\frac{\text{Número de recipientes positivos} \times 100}{\text{Número de recipientes evaluados}}$
	PP: $\frac{\text{Número de pupas}}{\text{Número de personas}}$
Ambiental	RP: $\frac{\text{Número de recipientes} \times 1000}{\text{Población}}$

IB= Índice de Breteau, IC= Índice de casas, IR= Índice de recipientes, PP= pupas/persona, RP=Recipientes/población.

1.1.4 Análisis de los datos

Las bases de datos de cada uno de los municipios fue exportada a un archivo de Excel® con la información de las características epidemiológicas, entomológicas, y demográficas. En el archivo de Excel® de cada municipio la información registrada se condensó a nivel de barrio, y fueron posteriormente exportadas a STATA versión 12.1® para el procesamiento inicial de los datos y el análisis descriptivo, exploratorio y el desarrollo del modelo de Poisson. Este archivo de Excel también se exportó a R studio® versión 3.3.3, para el análisis de correlación espacial con el cálculo del Índice de Moran's.

1.1.4.1 Análisis descriptivo y exploratorio.

Se realizó un análisis exploratorio para definir la distribución, valores extremos y valores perdidos de cada una de las variables. Con la exploración visual en histogramas se observaron algunos valores extremos para la densidad poblacional y la tasa de incidencia, lo que condujo a revisar la información de estas variables. En este caso se identificó que la información correspondía a las características propias de cada barrio y que obedecen a la división administrativa definida con la administración local, por lo tanto los datos fueron incluidos en el análisis.

A los datos se les aplicó un análisis estadístico descriptivo utilizando un indicador de centramiento (promedio), de dispersión (desviación estándar), de posición (mínimo y máximo) y considerando las variables seleccionadas: demográficas (Área Km², Sitios de concentración, población), epidemiológicas 2008-2016 (casos dengue, casos dengue severo, número meses con 5 o más casos) y entomológicas 2014-2016 (casas evaluadas, casas positivas, criaderos evaluados, criaderos positivos, número de pupas, número de personas).

Debido a que los indicadores construidos a partir de las variables entomológicas (Índice de Breteau e Índice de pupas) y demográficas (densidad poblacional y

sitios de concentración), podrían estar aportando la misma información, fue necesario determinar su colinealidad², a partir de una matriz de correlación para disminuir el efecto en la varianza y obtener precisión en los coeficientes del modelo.

1.1.4.2 Análisis de correlación:

Correlación de casos de dengue con variables entomológicas: Para determinar la correlación entre el número de casos y los índices entomológicos seleccionados (pupas/persona (pp) e índice de Breteau (IB), se aplicó un modelo de Poisson bivariado; como método estadístico ideal para estimar el grado de asociación entre dos variables cuantitativas y útil para determinar la dependencia o independencia de dos variables aleatorias. De igual forma, se realizó un análisis bivariado de la densidad poblacional y el número de sitios con alta concentración de personas con el número de casos por año estimando un modelo de Poisson. Los modelos fueron determinados con un valor de significancia $p < 0.05$.

Auto correlación espacial: La autocorrelación espacial de variables epidemiológicas, entomológicas y demográficas caracterizadas a nivel de barrio (Cuadro 3), se evaluó calculando el índice global de Moran (I Moran). Los indicadores globales de auto-correlación espacial ofrecen una única medida para cada municipio, caracterizando todos los barrios en estudio. En el que un valor cercano a 1 indica un patrón agrupado es decir, que áreas cercanas presentan tasas similares del evento, un valor cercano a -1 indica que el patrón es aleatorio y un valor de cero indica que no hay correlación espacial. Los análisis consideraron el nivel de significancia de $p < 0.05$.

Cuadro 4. Variables epidemiológicas, entomológicas y demográficas usadas en el análisis de la autocorrelación espacial.

	Variable
Epidemiológicas	Número de casos 2008
	Número de casos 2009
	Número de casos 2010
	Número de casos 2011
	Número de casos 2012
	Número de casos 2013
	Número de casos 2014
	Número de casos 2015
	Número de casos 2016

² La colinealidad es un fenómeno estadístico que se presenta cuando dos o más variables explicativas son una combinación lineal de ellas, es decir que estas variables se encuentran altamente correlacionadas

	Número casos acumulado (2008-2016) Número meses ≥ 5 casos Número casos dengue grave Incidencia acumulada Porcentaje gravedad
Entomológicas	Pupas/Persona Índice de Breteau
Demográficas	Número Sitios concentración Densidad Poblacional

Cuando en el cálculo del índice el valor P es estadísticamente significativo, puede rechazar la hipótesis nula (H_0) que establece que el atributo que se analiza está distribuido en forma aleatoria entre las entidades del área de estudio. La interpretación de los resultados se resume a continuación (149):

Valor P ($p > 0.05$) No es estadísticamente significativo	No puede rechazar la hipótesis nula. El patrón espacial observado de los valores de entidades podría ser cualquiera de las tantas versiones posibles de aleatoriedad espacial completa
Valor P ($p < 0.05$) Estadísticamente significativo Puntuación z es positiva	Puede rechazar la hipótesis nula. La distribución espacial está más agrupada espacialmente de lo que se esperaría si los procesos espaciales subyacentes fueran aleatorios.
Valor P ($p < 0.05$) Estadísticamente significativo Puntuación z es negativa.	Puede rechazar la hipótesis nula. La distribución espacial de los valores altos y los valores bajos en el dataset está más dispersa espacialmente de lo que se esperaría si los procesos espaciales subyacentes fueran aleatorios.

1.2 RESULTADOS

1.2.1 Epidemiología del dengue a nivel municipal y caracterización demográfica.

La información epidemiológica colectada, sirvió para realizar una caracterización epidemiológica a nivel del municipio considerando la información condensada desde el año 2008 hasta el año 2016.

Guadalajara de Buga: en el municipio de Buga, la mayor tasa de incidencia por dengue se registró en los años 2010 (949,9/100000 habitantes) y 2016 (599,9/100000 habitantes) (Figura 10). El mayor porcentaje de casos de dengue grave se observaron en el año 2008 (19,3%) y 2009 (11,3%) (Figura 11). La disminución de casos graves se observó a partir del año 2010, cuando se inició la implementación de cambios en las guías de clasificación para las manifestaciones clínicas de dengue. Esto pudo afectar el reporte de casos. El análisis por grupos de edad, evidenció que de forma general la mayor incidencia se registró en los grupos de edad de 5-14 años y 15-44 años (Figura 12).

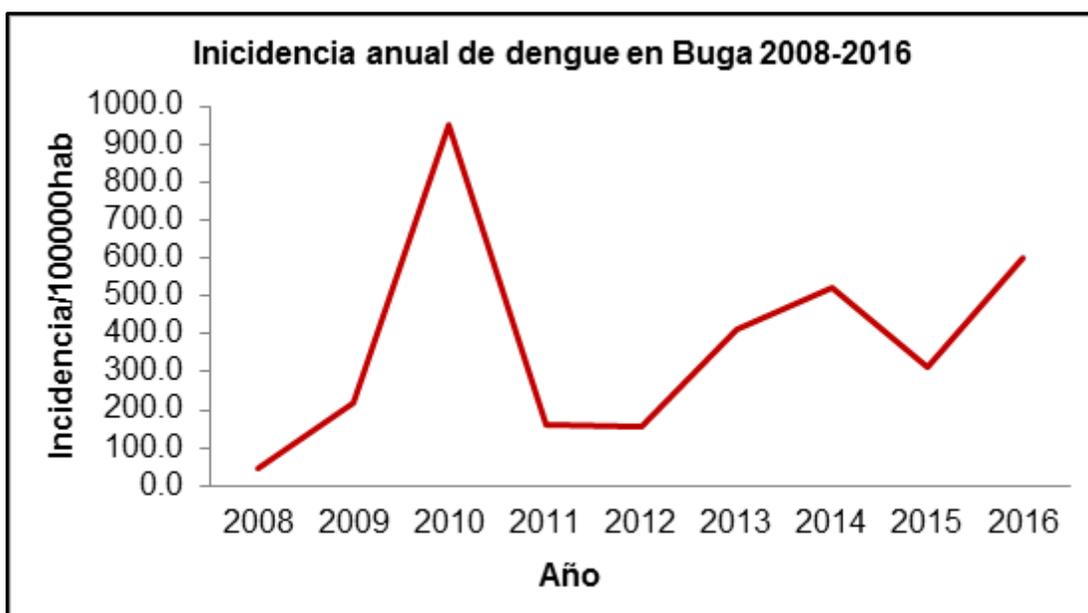


Figura 10. Incidencia anual del dengue en el municipio de Buga registrado entre los años 2008 a 2016.

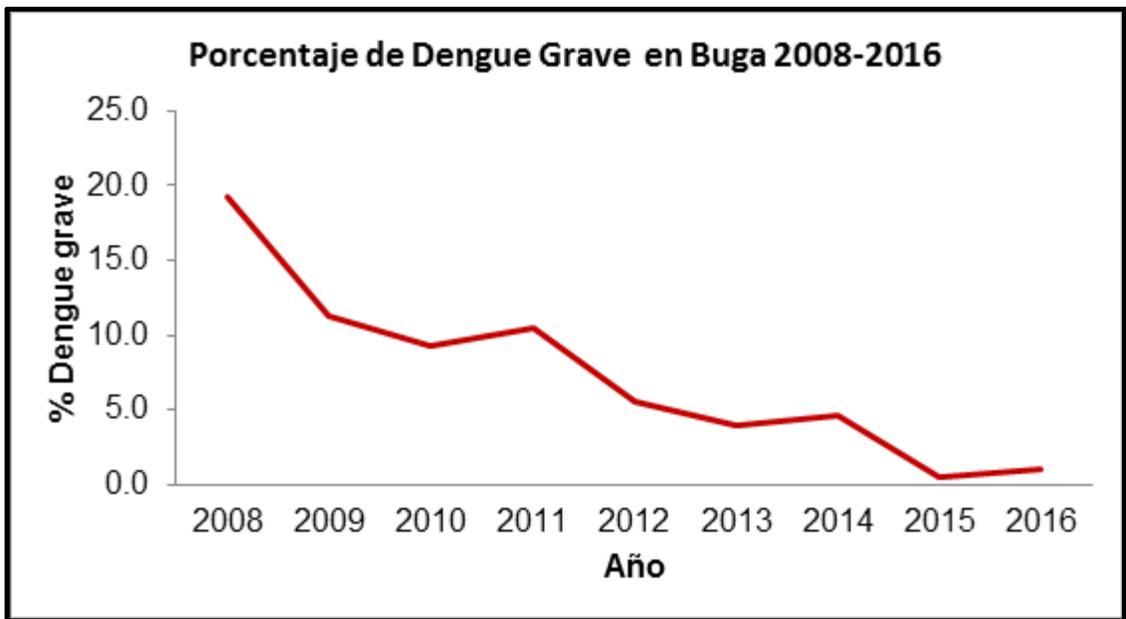


Figura 11. Porcentaje anual de dengue severo en Buga registrado entre los años 2008 a 2016.

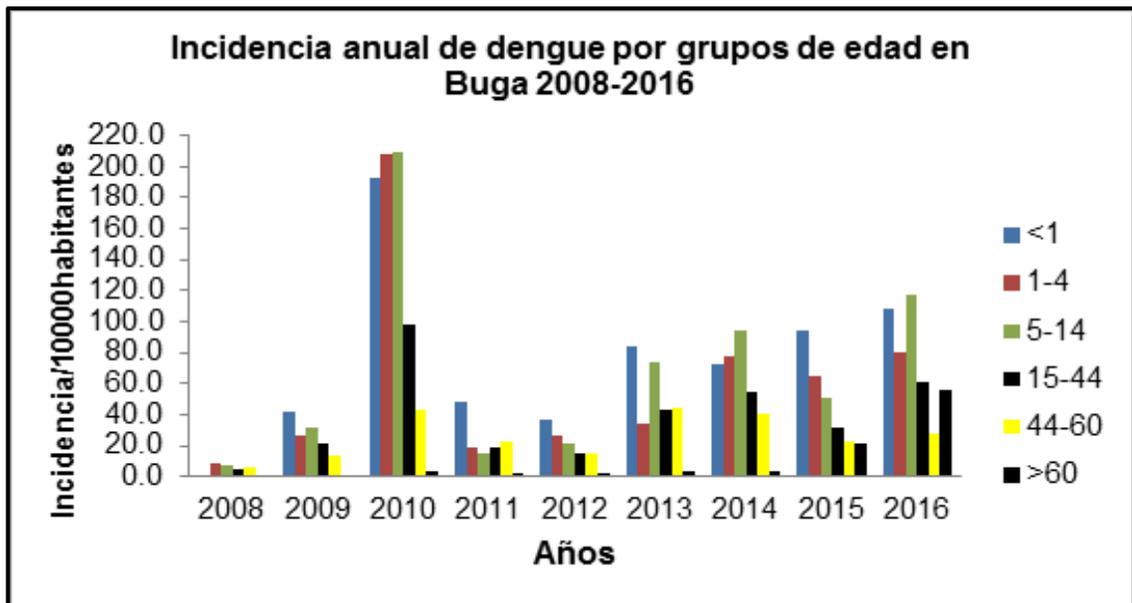


Figura 12. Incidencia anual del dengue por grupos de edad en el municipio de Buga registrada entre los años 2008 a 2016.

Yopal: en este municipio, la mayor incidencia de dengue durante el periodo de estudio se registró en el 2009 con 1834,2/100000 habitantes y el año 2013 con 1161,7/100000 habitantes (figura 13). El mayor porcentaje de dengue grave se notificó entre los años 2008-2009 con porcentajes de 8.6% y 7.5%

respectivamente (Figura 14). No obstante, nuevamente se observó una disminución en el porcentaje de casos graves, lo cual puede estar relacionado con los cambios en las guías para la clasificación clínica. En relación a los grupos de edad, se observa una alta incidencia en los menores de 1 en todos los años de estudio en comparación con los demás grupos de edad (Figura 15).

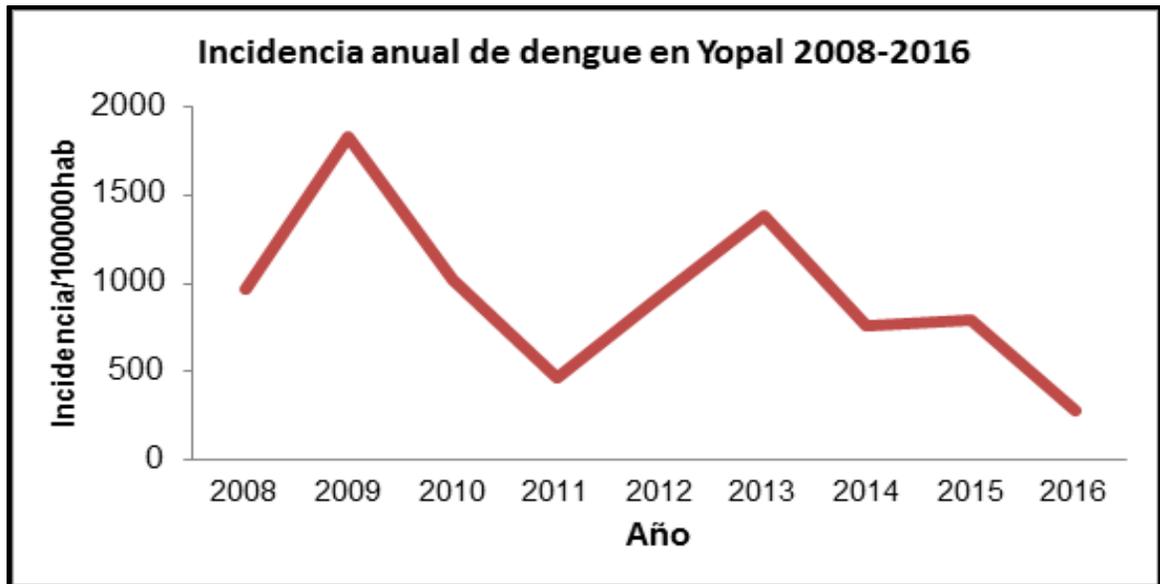


Figura 13. Incidencia anual del dengue en el municipio de Yopal registrado entre los años 2008 a 2016.

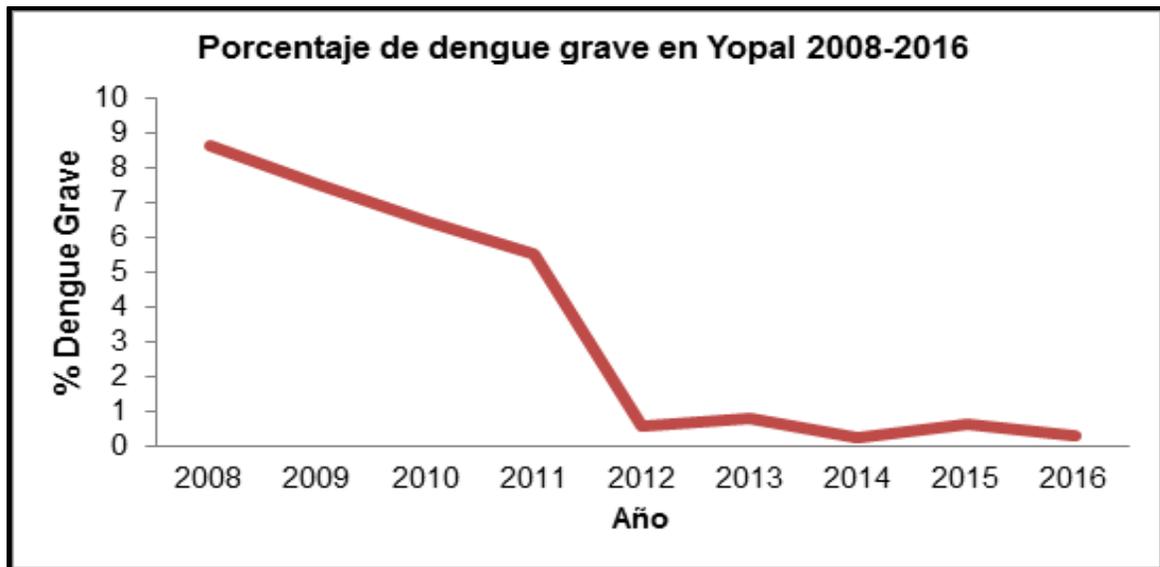


Figura 14. Porcentaje anual de dengue severo en Yopal registrado entre los años 2008 a 2016.

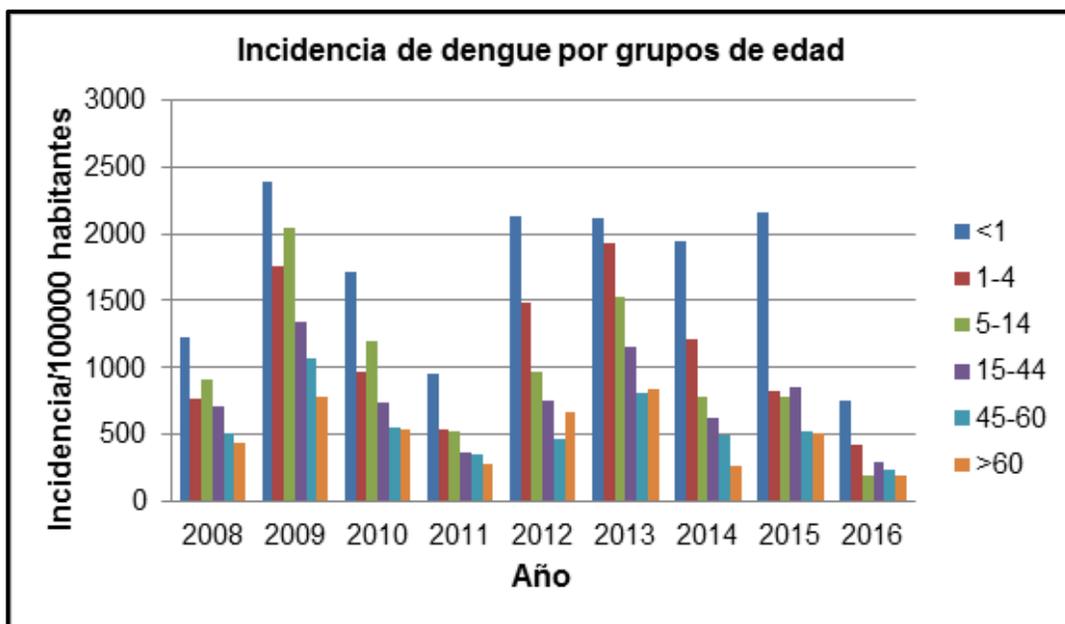


Figura 15. Incidencia anual del dengue por grupos de edad en el municipio de Buga registrada entre los años 2008 a 2016.

En general, el análisis de las variables demográficas y epidemiológicas entre el 2008 al 2016 en Buga y Yopal, registraron los mayores valores promedio por barrio en el municipio de Buga (Cuadro 4-5). Este municipio registró una media en el número de casos de dengue acumulados por barrio de $\bar{X}=78,42$ mientras que en Yopal fue de $\bar{X}=77,28$. El número de casos de dengue grave por barrio en Buga fue de $\bar{X}=5,2$. Los indicadores demográficos obtenidos a nivel de barrio, evidenciaron un valor máximo (máx) de población en Buga de máx.=10834 habitantes y de sitios con alta concentración de personas de máx.=21.

Cuadro 5. Medidas de posición y dispersión de los datos demográficos y epidemiológicos del municipio de Buga.

Componente	Variable	n Barrios	\bar{X}	s	min	Max
Demográfico	Area Km ²	36	0,27	0,21	0,02	0,88
	Sitios de concentración	35	3,71	4,39	0	21
	Población	34	3425,8	2493,5	505	10834
Epidemiológico	Casos dengue (2008-2016)	35	78,42	52,01	2	218
	Casos dengue severo (2008-2016)	35	5,2	4,37	0	17
	N meses >5 casos	35	4,14	4,47	0	16

\bar{X} =media, n=número de barrios, s=desviación estándar, min=mínimo máx=máximo

Cuadro 6. Medidas de posición y dispersión de los datos demográficos y epidemiológicos del municipio de Yopal.

Componente	Variable	n Barrios	\bar{X}	s	min	max
Demográfico	Area Km ²	95	0,170	0,1604	0.005	1.05
	Sitios de concentración	105	1,5918	2,1957	0	11
	Población	95	1892,95	1399,5	80	7701
Epidemiológico	Casos dengue (2008-2016)	105	77,28	83,3453	0	341
	Casos dengue severo (2008-2016)	105	2,88	3,382	0	15
	N meses >5 casos	105	3,3030	5,7186	0	24

\bar{X} =media, n=número de barrios, s=desviación estándar, min=mínimo, máx=máximo

1.2.2 Evaluación entomológica por barrio en cada municipio

Se colectaron algunos datos entomológicos previos al inicio del trabajo de campo del proyecto, estos datos fueron registrados por el programa de ETV de cada municipio durante las evaluaciones entomológicas rutinarias. Los datos fueron colectados sin considerar la división administrativa de barrio y aunque no se usaron para el análisis, sirvieron como punto de partida para identificar algunas generalidades. En el municipio de Buga, se obtuvieron datos de índices de Breteau obtenidos a nivel municipal en levantamientos previos al estudio, desde el año 2010 al primer semestre del año 2014. Para Yopal se recuperaron datos del año 2015 del mes de Marzo. Los datos de índice de Breteau obtenidos por los municipios antes del presente estudio fueron graficados a nivel municipal junto a los datos de levantamientos realizados en este estudio, con el fin de observar si existía alguna tendencia. En general, los muestreos en ambos municipios evidenciaron mayores valores en el índice de Breteau municipal durante el último trimestre del año al ser comparados con los valores obtenidos en otros periodos del mismo año (Figura 16- 17).

En la vigilancia entomológica efectuada durante la ejecución del proyecto, la recolección de datos consideró el barrio como unidad de análisis. Se realizaron dos levantamientos entomológicos para el municipio de Buga y tres levantamientos para Yopal, en ambos municipios se evaluó un porcentaje superior al 60% de los barrios durante cada levantamiento. En Buga se realizaron 2 levantamientos entomológicos en Agosto del año 2014 y Octubre del 2016. En el municipio de Yopal las tres evaluaciones se cumplieron en septiembre (2015), noviembre (2015) y Junio (2016). El promedio de viviendas evaluadas por barrio en Buga fue de \bar{X} =31,27 en agosto del 2014 y de \bar{X} =32,22 en octubre del 2016 (Cuadro 8). Para Yopal el promedio de viviendas evaluadas por barrio varió entre los tres muestreos realizados: en septiembre 2015 fue de \bar{X} = 17,47, Noviembre

2015 $\bar{X}=20,48$ y Junio del 2016 $\bar{X}=26,96$ (Cuadro 9), en este último se alcanzó el mayor número de viviendas totales evaluadas (n=1608). Al comparar los muestreos de Buga se observó que al condensar los datos a nivel de municipio los mayores índices se registraron en agosto del 2014 con un IB=6,45 y un indicador de PP= 0,1, en Yopal los valores más altos fueron los obtenidos en noviembre del 2015 con IB=17,36 y PP = 0,7 (Cuadro 7).

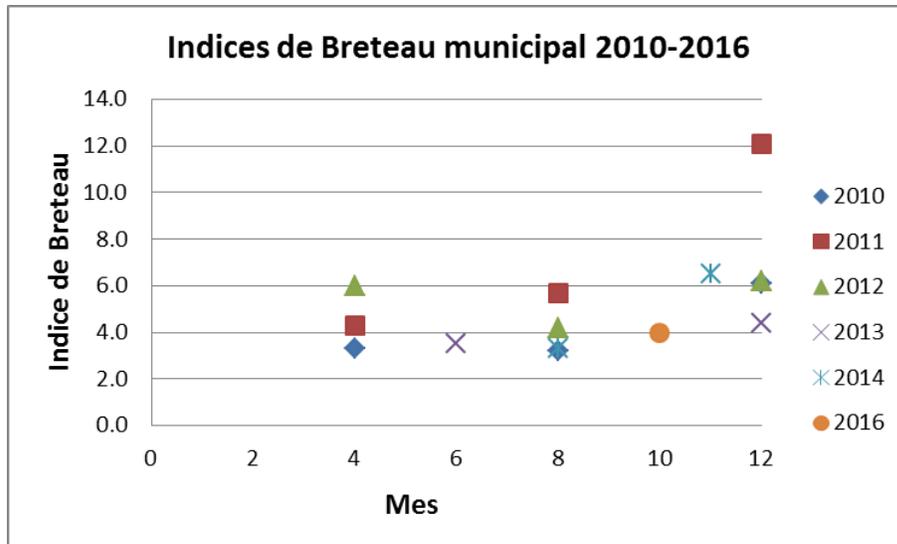


Figura 16. Índice de Breteau en el municipio de Buga de los años 2010 a 2014 y 2016.

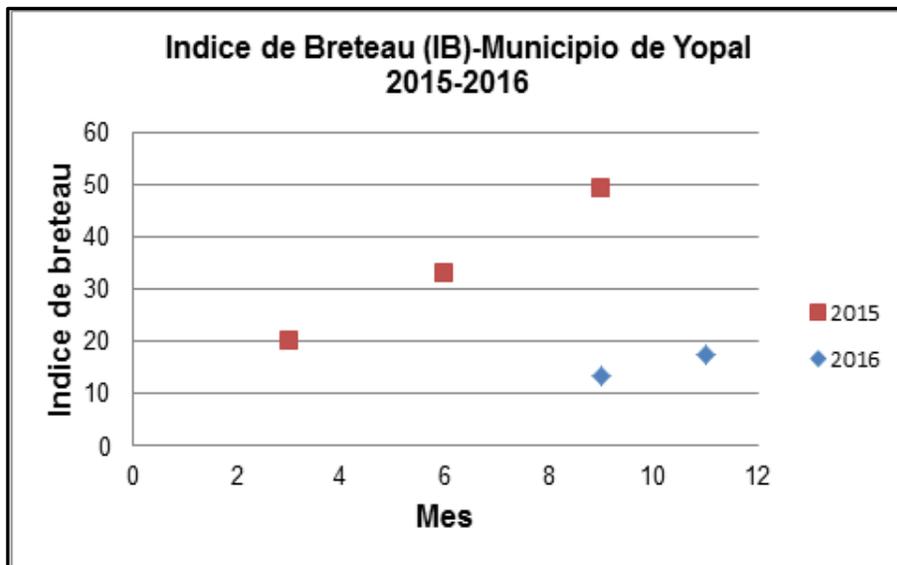


Figura 17. Índice de Breteau en el municipio de Yopal entre los años 2015-2016

Cuadro 7. Índices entomológicos municipales obtenidos en los levantamientos realizados en los municipios de Buga y Yopal durante el estudio.

Municipio	Fecha de muestreo	PP	IB	IV	IC	RP
Buga	Agosto 2014	0,1	6,45	5,4	7,4	1,36
	Octubre 2016	0,01	4,17	4,17	7,16	12,11
Yopal	Septiembre 2015	0,5	13,29	9,5	11,43	27,21
	Noviembre 2015	0,7	17,36	12,78	12,19	25,28
	Junio 2016	0,37	12,37	10,9	4,52	25,76

PP= pupas/persona, IB= Índice de Breteau, IC=Índice de viviendas, IC= Índice de criaderos, RP=Recipientes/Personas

Cuadro 8. Medidas de posición y dispersión calculadas a partir de los índices entomológicos obtenidos en los levantamientos realizados en el municipio de Buga durante el estudio.

Variable	Fecha	n Total	Barrios			
			\bar{X}	S	min	max
Casas evaluadas	Noviembre 2014	589	31,27	3,12	26	40
	Octubre 2016	1149	32,22	22,01	1	121
Casas positivas	Noviembre 2014	32	1,94	2,12	0	7
	Octubre 2016	48	1,22	1,91	0	7
Criaderos evaluados	Noviembre 2014	790	41,05	26,08	1	102
	Octubre 2016	670	18,54	15,88	0	64
Criaderos positivos	Noviembre 2014	38	2,27	2,53	0	9
	Octubre 2016	48	1,22	1,91	0	7
Número de Pupas	Noviembre 2014	87	6,27	9,32	0	30
	Octubre 2016	307	5,54	11,31	0	45
Número de personas	Noviembre 2014	2881	154,16	66,7	97	379
	Octubre 2016	5332	150,02	129,47	4	593

\bar{X} =media, s= Desviación estándar, min=mínimo, máx= máximo

Cuadro 9. Medidas de posición y dispersión calculadas a partir de los índices entomológicos obtenidos en los levantamientos realizados en el municipio de Yopal durante el estudio.

Variable	Fecha	n Total	Barrios			
			\bar{X}	S	min	max
Casas evaluadas	Septiembre 2015	594	17,47	19,74	1	74
	Noviembre 2015	887	20,48	20,48	1	89
	Junio 2016	1608	26,96	35,92	1	126
Casas positivas	Septiembre 2015	67	1,97	3,22	0	15
	Noviembre 2015	128	2,95	3,55	0	18
	Junio 2016	199	3,20	5,35	0	22
Criaderos evaluados	Septiembre 2015	757	22,26	33,88	0	129
	Noviembre 2015	1224	28,25	30,31	0	126
	Junio 2016	1371	22,96	31,18	0	112
Criaderos positivos	Septiembre 2015	79	2,32	3,69	0	15
	Noviembre 2015	154	3,55	4,28	0	18

	Junio 2016	199	3,20	5,35	0	22
Número de Pupas	Septiembre 2015	1291	47,81	70,44	0	316
	Noviembre 2015	1789	42,59	87,06	0	460
	Junio 2016	1054	14,40	32,34	0	160
Número de personas	Septiembre 2015	2539	74,67	84,55	3	63
	Noviembre 2015	4709	108,8	146,9	4	795
	Junio 2016	7911	132,7	190,5	0	894

\bar{X} =media, s= Desviación estándar, min=mínimo, máx= máximo

1.2.3 Análisis de colinealidad

Con el fin de descartar una colinealidad que pudiera ejercer algún efecto sobre los coeficientes de los modelos ajustados con el modelo de Poisson, se construyó una matriz de correlación. Para las variables entomológicas se construyó una matriz entre los índices de Breteau e índices de pupa/persona, y para las variables demográficas se desarrolló una matriz de correlación entre la densidad poblacional y el número de sitios con alta concentración de personas.

Entre las variables entomológicas no existe la formación de una línea por parte de los datos, por lo que no se observó colinealidad en los indicadores en el municipio de Buga (Figura 18), así como tampoco en los datos del municipio de Yopal (Figura 19). En la dispersión de las variables demográficas se pudo evidenciar que ninguna de las variables presentaba colinealidad (datos no mostrados), por lo que ninguna de ellas fue candidata a excluir de los modelos de poisson. En esta sección, solo se muestran las gráficas de los indicadores entomológicos en ambos municipios.

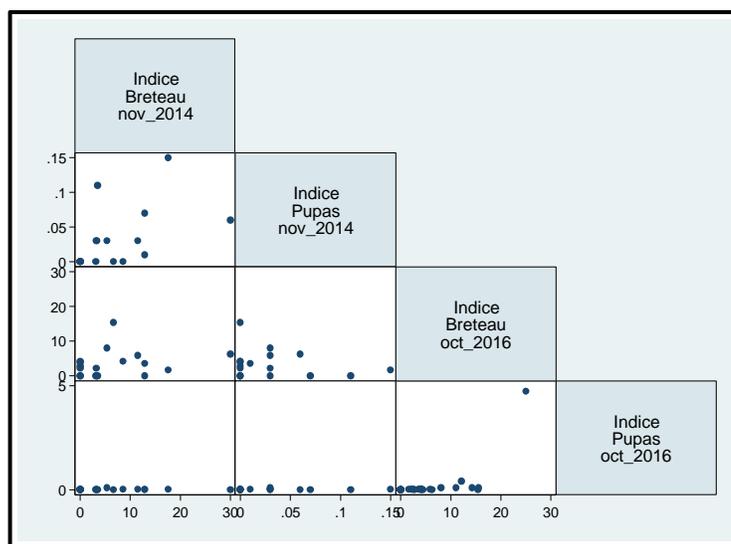


Figura 18. Matriz de correlación entre los indicadores entomológicos en el municipio de Buga.

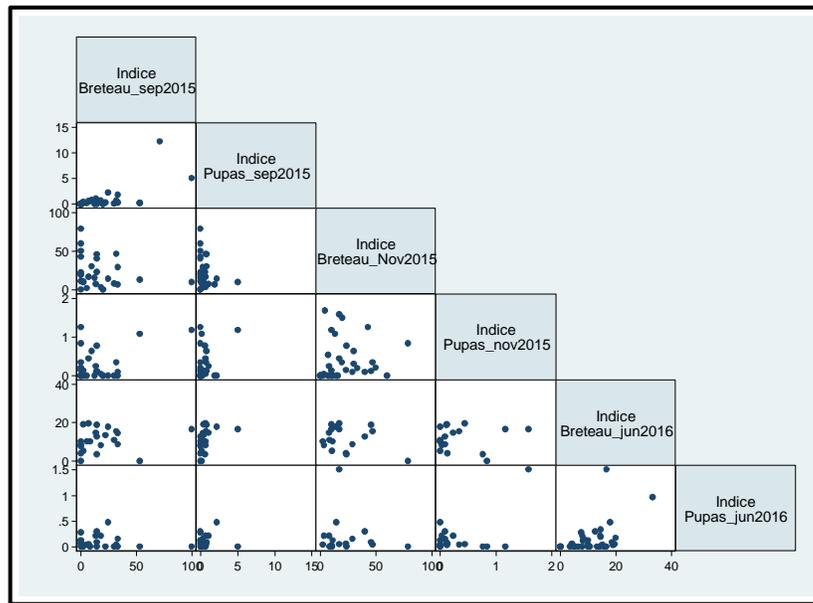


Figura 19. Matriz de correlación entre los indicadores entomológicos en el municipio de Yopal

1.2.4 Correlación de variables entomológicas y casos de dengue en el mes corriente y subsiguiente

Inicialmente se utilizó un coeficiente de correlación de Spearman bivariable para identificar correlaciones entre los casos mensuales de dengue y los índices entomológicos, con el fin de identificar si era posible observar relaciones con este método. En este análisis se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. Los datos de esta prueba no se muestran en este documento, ya que no arrojaron resultados significativos.

La correlación entre el número de casos y los índices entomológicos (Breteau y pupas/persona), se realizó a partir de un modelo de Poisson. Inicialmente, el análisis se realizó considerando el número de casos en el mes que se realizó la evaluación entomológica y posteriormente con el número de casos del mes siguiente. Este análisis se hizo considerando el ciclo biológico del vector ya que la evaluación se hizo sobre los estadios inmaduros, llegar al estadio adulto toma un tiempo adicional aproximado de entre 3-5 días. El adulto es quien transmite el virus y para esto se debe tener un tiempo de incubación extrínseco del virus (replicación del virus en el mosquito). Una vez el mosquito logra ser infectivo lo es durante toda su vida (aproximadamente 40 días).

Los modelos fueron evaluados con una prueba de Likelihood Ratio Test (LRT) o Razón de verosimilitud para comparar las probabilidad de logaritmo de los dos modelos (modelo ajustado vs modelo nulo o con solo la variable dependiente) y

probar si esta diferencia era estadísticamente significativa. En general, el valor p del LRT Test fue <0.05 , lo que significa que el modelo candidato (ajustado) fue menos restrictivo y se ajustó mejor a los datos.

En el municipio de Buga, el modelo de Poisson demostró una correlación significativa entre el índice de Breteau en octubre del 2016 y el número de casos de noviembre de ese año (Cuadro 10). Sin embargo, los resultados no evidenciaron una correlación estadísticamente significativa en el municipio de Buga para el número de casos de los meses de noviembre-diciembre en el 2014 y los índices de Breteau (IB) y pupas/persona (pp) en noviembre del 2014. En el municipio de Yopal, se presentó una correlación estadísticamente significativa entre el número de casos registrados en el mes de diciembre del año 2015 y el índice de pupas/persona de noviembre del mismo año, al igual que el número de casos en julio de 2016 y el índice de Breteau obtenido en junio del mismo año (Cuadro 11). Sin embargo, los resultados de las tasas de incidencia (IRR) en los modelos Poisson pueden estar indicando que para este caso la muestra es un caso desfavorable para la estimación del IB y pp.

Cuadro 10. Modelo de Poisson simple para evaluar la correlación de índices entomológicos (Índice de Breteau e Índice de Pupas) con el número de casos por mes en el municipio de Buga.

Fecha	Índices entomológicos	Número de casos	IRR	P> z	IC 95%
Noviembre 2014	Índice Breteau	Noviembre 2014	0,927	0,236	0,81 – 1,05
		Diciembre 2014	0,964	0,308	0,89 – 1,03
	Índice Pupa	Noviembre 2014	0,087	0,791	1,30e-09 - 588
		Diciembre 2014	5,328	0,777	0,0000504 - 5,62735
Octubre 2016	Índice Breteau	Octubre 2016	0,836	0,082	0,68 - 1,02
		Noviembre 2016	0,84	0,042	0,70 - 0,99
	Índice Pupa	Octubre 2016	0,0001	0,358	8,41e-13
					23221,69
		Noviembre 2016	0,0004	0,324	1,04e-10
				1989,136	

IRR= Razón de tasas de incidencia, IC=Intervalo de confianza.

Cuadro 11. Modelo de Poisson simple para evaluar la correlación de índices entomológicos (Índice de Bretau e Índice de Pupas) con el número de casos por mes en el municipio de Yopal.

Fecha	Índices entomológicos	Número de casos	IRR	P> z	IC 95%
Septiembre 2015	Índice de Breteau	Septiembre 2015	0,999	0,958	0,97 - 1,02
		Octubre	1,004	0,56	0,98 – 1,02

		2015			
	Indice de Pupa	Septiembre 2015	0,947	0,78	0,64 - 1,38
		Octubre 2015	1,043	0,661	0,86 - 1,26
Noviembre 2015	Indice de Breteau	Noviembre 2015	0,967	0,172	0,92 - 1,01
		Diciembre 2015	0,94	0,049	0,88 - 0,99
	Indice de Pupa	Noviembre 2015	0,77	0,629	0,26 - 2,21
		Diciembre 2015	0,005	0,029	0,0000443 - 0,5797298
Junio 2016	Indice de Breteau	Junio 2016	0,939	0,085	0,87 - 1,00
		Julio 2016	0,914	0,026	0,84 - 0,98
	Indice de Pupa	Junio 2016	0,63	0,735	0,04 - 9,08
		Julio 2016	0,137	0,346	0,002 - 8,49

IRR= Razón de tasas de incidencia, IC=Intervalo de confianza.

Con estos resultados es posible inferir que en Buga hay un efecto significativo ($p < 0.05$) del IB del mes de octubre del año 2016, es decir que la presencia de larvas de *Aedes* en las viviendas tuvo un aporte sobre el número de casos del mes de noviembre del año 2016. En el municipio de Yopal, también se identificó un efecto de la presencia de estadios inmaduros en las viviendas de los barrios sobre el número de casos de diciembre del 2015. Sin embargo, los IRR obtenidos en los modelos indican que este efecto pudo estar enmascarado por otras variables no consideradas en el presente análisis o que la muestra pudo resultar desfavorable para este caso. El modelo aplicado trata de mostrar una relación biológica que resulta compleja de determinar considerando que trata de establecer una relación directa entre la presencia de estadios inmaduros y la ocurrencia de casos.

1.2.5 Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios con alta concentración de personas con el número de casos

En relación a la correlación entre la densidad poblacional y el número de casos por año del municipio de Buga, se identificó una correlación significativa $p < 0.05$ con todos los años en estudio, a excepción del año 2008. Los resultados indican que la relación entre el número de personas y la extensión del territorio que habitan tiene una influencia sobre el número de casos que se registra en el año. Por el contrario, el número de sitios con alta concentración de personas no evidenció una correlación significativa con el número de casos por año o con el acumulado de casos en el periodo de estudio (Cuadro 12).

En el municipio de Yopal el número de casos registrado por año y de forma acumulada (2008-2016), arrojó una interacción significativa ($p < 0,05$) con la

densidad poblacional exceptuando los años 2008,2011, y 2015. A diferencia de Buga, en Yopal en general el número de sitios de alta concentración sí mostró correlación con el número de casos anuales, 6 de los 9 años registrados (a excepción de los años 2011, 2015, 2016) y los casos acumulados tuvieron resultados significativos (Cuadro 13). Es decir que en Yopal en la mayoría de los años se encontró un aporte significativo al número de casos, por la presencia de sitios con alta movilización humana en los barrios.

Cuadro 12. Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios de concentración con el número de casos por año y acumulado registrado en el municipio de Buga.

Casos	Densidad Poblacional			Números Sitios concentración		
	IRR	Valor p	IC 95%	IRR	Valor p	IC 95%
Casos 2008	1,00	0,477	[0,9999839 - 1,000035]	103	0,345	[0,9655339 - 1,105455]
Casos 2009	0,99	<0,001	[0,9999562 - 0,9999858]	1,03	0,098	[0,9945619 - 1,067187]
Casos 2010	0,99	<0,001	[0,9999774 - 0,9999905]	1,00	0,977	[0,9828608 - 1,017968]
Casos 2011	0,99	<0,001	[0,99994 - 0,9999801]	1,02	0,325	[0,9769043 - 1,073]
Casos 2012	0,99	<0,001	[0,9999363 - 0,9999791]	1,00	0,872	[0,9531608 - 1,058224]
Casos 2013	0,99	<0,001	[0,9999686 - 0,9999893]	0,98	0,274	[0,9565119 - 1,012698]
Casos 2014	0,99	<0,001	[0,99997 - 0,9999887]	0,99	0,628	[0,969032 - 1,019162]
Casos 2015	0,99	<0,001	[0,9999659 - 0,9999857]	0,97	0,056	[0,9463104 - 1,000677]
Casos 2016	0,99	<0,001	[0,9999628 - 0,999982]	0,99	0,831	[0,9726355 - 1,022537]
Casos 2008-2016	0,99	<0,001	[0,9999743 - 0,9999816]	0,99	0,558	[0,9875619 - 1,006783]

IRR= Razón de tasas de incidencia, IC=Intervalo de confianza.

Cuadro 13. Correlación de la densidad poblacional y el número de sitios de concentración con el número de casos por año y acumulado registrado en el municipio de Yopal.

Casos	Densidad Poblacional			Número Sitios de concentración		
	IRR	Valor p	IC 95%	IRR	Valor p	IC 95%
Casos	0,9999955	0,116	[0,9999899 -	1,03	0,028	[1,00373 -

2008			1,000001]			1,066065]
Casos 2009	0,9999898	<0,001	[0,9999856 - 0,9999939]	1,05	<0,001	[1,034967 - 1,076728]
Casos 2010	0,9999932	0,015	[0,9999877 - 0,9999987]	1,04	<0,001	[1,020852 - 1,079137]
Casos 2011	1,000004	0,291	[0,9999967 - 1,000011]	1,04	0,051	[0,9997447 - 1,089329]
Casos 2012	0,9999924	0,02	[0,9999859 - 0,9999988]	1,09	<0,001	[1,066235 - 1,13091]
Casos 2013	0,9999889	<0,001	[0,9999838 - 0,999994]	1,03	0,005	[1,010537 - 1,06213]
Casos 2014	0,9999845	<0,001	[0,999978 - 0,9999911]	1,04	0,011	[1,009059 - 1,072018]
Casos 2015	0,9999998	0,954	[0,9999945 - 1,000005]	0,99	0,773	[0,9627299 - 1,028645]
Casos 2016	0,9999998	0,039	[0,9999782 - 0,9999994]	1,03	0,182	[0,9833895 - 1,092109]
Casos 2008-2016	0,9999915	<0,001	[0,9999896 - 0,9999935]	3,28	<0,001	[0,9999896 - 0,9999935]

IRR= Razón de tasas de incidencia, IC=Intervalo de confianza.

1.2.6 Autocorrelación espacial (AE)

Para el análisis de autocorrelación espacial (AE) se seleccionaron variables epidemiológicas, entomológicas y demográficas considerando la sugerencia de expertos, los reportes bibliográficos, la ausencia colinealidad entre ellas y los resultados del análisis de correlación mediante el modelo de Poisson. El método escogido para medir la AE fue el índice de Moran, los resultados de este análisis mostraron que la distribución espacial de la mayoría de las variables se encontraba de forma agrupada.

En el municipio de Buga el número de casos por cada año y acumulado (2008-2016), así como el número de meses con más de 5 casos, mostró una autocorrelación espacial significativa ($p < 0,05$) en la mayoría de las variables, a excepción del número de casos para los años 2014 y 2016, que no mostraron una agrupación significativa. El Índice de Breteau y las pupas/persona también evidenciaron una agrupación espacial significativa ($p < 0,05$), mientras que las variables demográficas de sitios de concentración y densidad poblacional no evidenciaron resultados significativos (Cuadro 14).

Cuadro 14. Análisis de auto correlación espacial de variables epidemiológicas entomológicas y demográficas en el municipio de Buga.

Variable	Indice de Morans	SD	Valor P
N Casos 2008	0,0683	1,1684	0,121
N Casos 2009	0,2296	3,1642	0,007
N Casos 2010	0,2296	3,54	<0,001
N Casos 2011	0,2838	3,0027	<0,001
N Casos 2012	0,2336	2,2722	<0,001
N Casos 2013	0,1628	1,9444	0,025
N Casos 2014	0,1436	1,2144	0,111
N Casos 2015	0,0759	2,5202	0,005
N Casos 2016	0,1924	0,65024	0,257
N Casos dengue acumulado	0,0752	2,11	0,017
N meses >= 5 casos	0,169	2,2868	0,011
N casos dengue grave	0,154	1,2047	0,114
Incidencia acumulada	0,0289	0,6502	0,150
Porcentaje gravedad	0,076	1,2047	0,052
Pupas/Persona	0,0624	1,0361	<0,001
Indice de breteau	0,1143	1,6852	0,045
N Sitios concentración	0,1647	1,2983	0,097
Densidad Poblacional	0,1137	1,614	0,532
N Criaderos/Población			

Indice de Morans ($p < 0,05$) N= Número $H_0 =$ el atributo que se analiza está distribuido en forma aleatoria entre las entidades del área de estudio.

En el caso del municipio de Yopal el análisis de la AE mostro que todas las variables analizadas tiene una dependencia espacial en su distribución, lo que sugiere que los barrios contiguos presentan una mayor similitud en lo relacionado con la transmisión de dengue. El Índice de Moran calculado para cada variable muestra una autocorrelación moderada y significativa para cada una de ellas, el mayor valor fue obtenido para el número de casos registrado en el año 2008 con un Índice de Moran = 0,27 ($p < 0,05$), (Cuadro 15). Ambos municipios en general tienen un patrón de dependencia espacial en la distribución de la mayoría de las variables, los barrios contiguos en cada municipio mostraron mayor similitud que los barrios distantes.

Cuadro 15. Análisis de auto correlación espacial de variables epidemiológicas entomológicas y demográficas en el municipio de Yopal.

Variable	I Morans	SD	Valor P
N Casos 2008	0,2759285	5,3552	<0,001
N Casos 2009	0,1888953	3,6812	<0,001
N Casos 2010	0,2170526	4,2138	<0,001
N Casos 2011	0,195576	3,7858	<0,001
N Casos 2012	0,1975913	3,9117	<0,001
N Casos 2013	0,2200253	4,2454	<0,001
N Casos 2014	0,1303186	2,5928	<0,001
N Casos 2015	0,1958896	3,7936	<0,001
N Casos 2016	0,2170647	4,2198	<0,001
N Casos dengue acumulado	0,2150882	4,1508	<0,001
N meses >= 5 casos	0,1866345	3,7054	<0,001
N casos dengue grave	0,2341826	4,4762	<0,001
Incidencia acumulada	0,2546668	4,8641	<0,001
Porcentaje gravedad	0,2101264	5,9447	<0,001
N Sitios concentración	0,1581368	3,149	<0,001
Densidad Poblacional	0,19241282	3,8134	<0,05

Indice de Morans ($p < 0,05$) N= número

H_0 = el atributo que se analiza está distribuido en forma aleatoria entre las entidades del área de estudio.

1.3 DISCUSIÓN

La comprensión del fenómeno de transmisión del dengue requiere de estudios que permitan caracterizar y determinar los factores que pueden estar implicados en el proceso de transmisión local. En este estudio, se evaluaron dos municipios con historia de transmisión de dengue considerando el barrio como unidad de análisis. Inicialmente, se caracterizaron los municipios a nivel epidemiológico con el fin de identificar la dinámica del dengue desde el 2008 y hasta el 2016. En ambos, municipios se evidenció una mayor incidencia de dengue en la población infantil (<14 años), en comparación con la incidencia reportada en los demás grupos de edad, principalmente en los años de más incidencia anual del virus para cada uno de los municipios. Estos resultados, concuerdan con los reportes en estudios desarrollados en países con alta transmisión de la enfermedad como Brasil y Malasia, en donde se ha reportado que en periodos epidémicos la mayoría de los casos afectan a la población más joven (161,162), lo que es explicado por la susceptibilidad de las personas más jóvenes y con menos tiempo de exposición a infecciones previas por virus dengue.

La relación entre la ocurrencia de casos y factores entomológicos, demográficos y/o sociales entre otros, ha sido estudiada con el fin de evaluar su asociación con la transmisión de dengue, y determinar la posibilidad de predecir brotes de la enfermedad en un espacio y tiempo determinado. Los resultados del análisis de correlación en este estudio mediante modelos de Poisson bivariados no son consistentes en la identificación de una relación fuerte y significativa entre los índices de Breteau, índice de pupas/persona y el número de casos.

El análisis realizado entre los datos entomológicos y el número de casos del mes corriente y el mes subsiguiente demostró para el municipio de Buga la correlación significativa ($p < 0,05$) entre el Índice de Breteau de octubre del 2016 y el número de casos del mes siguiente (noviembre 2016). En Yopal, estos mismos resultados fueron observados entre el índice de Breteau de Junio del 2016 y el número de casos de Julio del mismo año, adicionalmente, en este municipio el valor de pupas/persona obtenido en el mes de noviembre del 2015 tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el número de casos de diciembre del mismo año. Es decir, en ambos municipios se evidenció que cuando existía una correlación significativa, el efecto de la presencia de estadios inmaduros del vector en las viviendas sobre el número de casos registrados, se reflejaba en el mes siguiente al de la evaluación entomológica. Esto puede estar relacionado con el tiempo que es requerido por el vector para alcanzar el estadio adulto, tomar una ingesta sanguínea, ser infectivo y transmitir el virus.

Los resultados arrojados en este estudio no difieren de otros, ya que existe variedad en las conclusiones sobre la relación entre los índices entomológicos y la transmisión de dengue, además en la posibilidad de que estos puedan ser usados en la predicción de brotes (163). Generalmente, se reconoce que es difícil

establecer una relación directa entre los estadios inmaduros del vector y la ocurrencia de casos. Es importante considerar, que el paso al estadio de adulto puede verse influenciado por diversos factores lo que impide que a partir de mediciones sobre el estadio larval se tenga una verdadera estimación sobre la densidad de adultos final.

Aunque existen estudios con evidencia de una relación entre los indicadores entomológicos y la incidencia de la enfermedad, esta relación comúnmente se basan en el aumento de estos indicadores entomológicos en relación a otros periodos de tiempo en el mismo espacio, y no en los umbrales que han sido definidos para cada indicador de forma general (103). Se reconoce que los límites o umbrales establecidos en los años 60 para los indicadores entomológicos no tienen la misma validez en todos los territorios (28), se ha comprobado alta transmisión de dengue en zonas con índices por debajo del umbral establecido ($IB < 5$) en países como Trinidad y Brasil (17,25). En las mediciones para la evaluación de este tipo de relaciones es relevante considerar además de las densidades vectoriales propias de cada región, la influencia de otros factores como la seroprevalencia, temperatura y precipitación para entender mejor la relación entre el vector y la transmisión.

Estudios en Venezuela y Vietnam han logrado establecer una relación entre la ocurrencia de dengue (incidencia y/o casos) los índices larvarios y/o la densidad de adultos, no obstante, los autores reconocen como una limitación el haber realizado el muestreo sólo en viviendas o áreas con casos confirmados, esto genera que se deben tener precauciones con los resultados y con los valores predictivos de los hallazgos (164,165). Aunque los resultados del presente estudio no demostraron una asociación consistente entre el índice de Breteau y el índice de pupas/persona con los casos durante las evaluaciones entomológicas, es importante destacar que los muestreos en las viviendas fueron efectuados en casas al azar, sin considerar la presencia o no de casos confirmados en el sector, esto hace que los datos recolectados puedan ser considerados para otros análisis y que los resultados de correlación significativa tengan menores sesgos.

El análisis de correlación de las variables demográficas con los casos de dengue en este estudio, evidencia que existe un aporte de las mismas sobre el número de los casos, en varios de los años y de forma específica para cada municipio. En Buga, el número de casos registrados se correlacionó significativamente ($p < 0.05$) con la densidad poblacional en todos los años y con el acumulado de casos, a excepción de los casos reportados en el año 2008. En contraste, el número de sitios de alta concentración de personas por barrio en este municipio, no mostró tener un efecto en el número de casos anuales. Diferente a lo sucedido en el municipio de Yopal, en donde el aporte de la densidad poblacional sobre el número de casos se observó en tres años (2009, 2013, 2014) y en los casos acumulados. No obstante, el número de sitios con alta concentración de personas

en este municipio demostró tener un efecto en los casos acumulados y en la mayoría de los casos anuales exceptuando los años 2011, 2015 y 2016.

Los hallazgos del análisis entre la densidad poblacional, los sitios de alta concentración de personas y los casos registrados anualmente son específicos para cada municipio, pero es claro que son factores involucrados con la ocurrencia de dengue en las localidades. Estas variables han venido siendo estudiadas bajo el concepto de que ambas tienen una relación con el aumento de la probabilidad de contacto entre personas infectadas, el vector y personas sanas, generando que sean importantes en la transmisión. Autores como Honorio *et al.* (2009) han encontrado una relación entre la alta seroprevalencia de dengue y las áreas con alto movimiento humano como lo son las dedicadas a actividades comerciales, en Rio de Janeiro Brasil (17). De igual forma, en Taiwan se identificó que zonas densamente pobladas están en mayor riesgo de importar el virus del dengue y personas susceptibles para facilitar la difusión de la enfermedad a zonas contiguas (89).

La asociación de las variables demográficas con el fenómeno del dengue, se realiza considerando la relevancia de la movilidad humana en la transmisión de la enfermedad. Se reconoce a la movilidad humana como un factor involucrado en la propagación de enfermedades como el dengue (41,158), ya que varios ciclos de transmisión mosquito-humano, pueden darse de forma agrupada en un número significativo y ser lo suficientemente grandes como para crear con éxito otras agrupaciones del ciclo, lo que rápidamente podría generar una epidemia a mayor escala (89).

Es importante reconocer, la dificultad de modelar relaciones complejas en una enfermedad como el dengue. Por ello, aunque los resultados de los modelos de Poisson con las variables demográficas, evidencian que existe un aporte de las mismas sobre el número de los casos, los valores obtenidos para cada modelo pueden estar indicando la necesidad de tener mayores repeticiones de las muestras analizadas o la aplicación de modelos adicionales, como por ejemplo, los modelos aditivos generalizados (GAM). Estudios en Brasil aplicando los modelos GAM han intentado identificar asociaciones de algunos factores en la transmisión del dengue, con el concepto de que los efectos de las variables sobre la transmisión pueden no ser lineales (166)

La heterogeneidad de resultados entre los municipios frente a la correlación del número de casos con las variables analizadas demuestra que en la transmisión del dengue es importante considerar las características de cada localidad y que su uso como predictores de brote o de zonas en mayor riesgo debe ser analizado cuidadosamente. Es de resaltar que el curso de la transmisión de dengue depende del contexto ambiental y de la relación e interacción de diferentes variables, algunas de las cuales no se tuvieron en cuenta en el análisis realizado en este

trabajo, por ejemplo, medidas de control, serotipos circulantes, factores climáticos y los criaderos externos a las viviendas etc.

Por otra parte, el análisis de auto correlación espacial aplicado a las variables entomológicas y demográficas mediante el índice de Moran, demostró que en general, y al igual que los indicadores epidemiológicos, los valores se encontraban agrupados espacialmente en cada uno de los municipios. En Yopal se evidenció una relación espacial significativa ($p < 0.05$) en todas las variables, Buga también demostró agrupación espacial de las variables a excepción de la densidad poblacional y el porcentaje de casos graves. Los resultados indican que en general existe la concentración de valores de las variables en algunos barrios, sugiriendo que sería posible identificar patrones espaciales. Estos resultados coinciden con otros reportes, por ejemplo en Colombia, se ha identificado la agrupación de los casos reportados durante el 2008 en la ciudad de Cali en cinco zonas de la ciudad (92), además en otros países como Tailandia, se han determinado patrones agrupados por villas con diferencias significativas en el reporte de casos de dengue (16), lo mismo sucede con variables entomológicas en Perú (90).

La agrupación espacial de variables es un aspecto importante, ya que la dispersión o agregación espacial es determinante en fenómenos de propagación, o con un modelo de difusión epidémica como lo es la transmisión del dengue. Entender la autocorrelación espacial es una valiosa herramienta para estudiar cómo cambian los patrones espaciales de transmisión de dengue en una localidad y cómo esto influye sobre la heterogeneidad en la transmisión (15,93). La auto correlación espacial significativa nos indica que hay una agrupación de variables, lo que podría derivar en diferencias en la transmisión de la enfermedad. Por ello, es necesaria la aplicación de metodologías complementarias que permitan medir la heterogeneidad espacial y realizar la predicción de zonas con mayor riesgo de transmisión de dengue. Con la identificación de la existencia de patrones espaciales, el siguiente paso es identificar los hot spots, zonas con elevado riesgo o alta eficiencia de transmisión, en cada municipio.

CONCLUSIÓN:

En general, se identificó autocorrelación espacial para las variables analizadas en cada municipio. Con los resultados de los modelos de Poisson no es posible establecer una relación directa entre los índices entomológicos y la transmisión de dengue en los municipios de Buga y Yopal.

CAPITULO 2. Modelo de estratificación del riesgo y de las variables asociadas con la transmisión del dengue a nivel de barrio en los dos municipios

2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

Inicialmente, se realizó una caracterización epidemiológica, entomológica y demográfica de los municipios a nivel de barrio. Los datos colectados sirvieron para aplicar un análisis de correlación y de autocorrelación espacial de variables involucradas en la transmisión de dengue en los municipios de Buga y Yopal (capítulo 1).

En el presente capítulo, los resultados del análisis de correlación y autocorrelación se utilizaron para la selección de variables que permitieran la caracterización de los niveles de riesgo de transmisión del dengue en los municipios. Adicionalmente, estas variables se modelaron considerando la dependencia espacial, para identificar zonas con mayor riesgo denominadas “hot spots”. Para ello, se aplicó un análisis descriptivo basado en la estandarización de variables en cuatro componentes con el fin de estratificar los niveles de riesgo a nivel de barrio. Los resultados de este análisis se compararon y validaron con un análisis de Getis Ord (G_i^*). Posteriormente, se realizó una modelización de la dependencia espacial mediante la aplicación del modelo Bayesiano denominado Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA), en consideración a que este es un modelo apropiado para incorporar los efectos espaciales y predecir el riesgo de transmisión de dengue en los municipios.

2.1.1 Análisis estandarizado o Tipificado

Se desarrolló un análisis estandarizado o tipificado de los indicadores construidos a nivel de barrio, los indicadores incluidos se seleccionaron asumiendo su correlación con la transmisión de dengue, en consideración con los reportes bibliográficos, el trabajo conjunto del grupo de investigación de CIDEIM con la red DENTARGET (35) y los resultados del análisis de auto correlación. Los resultados del análisis de estos indicadores sirvieron para estratificar los niveles de riesgo e identificar barrios en alto riesgo de transmisión en el contexto de este análisis.

Los indicadores se incluyeron en cuatro componentes: epidemiológico, entomológico, demográfico, y ambiental. El componente ambiental se construyó a partir de datos entomológicos para relacionar el número de recipientes con agua frente al número de personas de las viviendas evaluadas. Los indicadores fueron incluidos en cada componente de la siguiente forma:

- *Componente Epidemiológico*: Incidencia acumulada de dengue (2008-2016), Porcentaje de gravedad, Total de meses con ≥ 5 casos de dengue.
- *Componente entomológico*: Índice de Breteau, Pupas/persona

- *Componente demográfico*: Número de sitios de concentración de personas, Densidad poblacional.
- *Componente ambiental*: Recipientes por población (RP).

Con estos indicadores se procedió a realizar un análisis estandarizado o tipificado de los indicadores en cada componente y de la suma de todos los componentes, con los siguientes pasos:

1. Estandarización de variables: Esto consistió en tomar cada una de las indicadores definidos a nivel de barrio y estandarizarlos siguiendo la fórmula descrita a continuación:

$$Z = \frac{y - \mu}{\sigma}$$

donde y : Observación (valor procedente de la muestra),
 μ : media σ : desviación estándar entre barrios

Con este procedimiento se buscaba centrar y reducir las variables, para realizar comparaciones independientes a la unidad de medida. Una variable centrada reducida tiene una media nula y una desviación igual a uno.

2. Suma: en cada uno de los cuatro componentes se sumaron todos los valores de las variables estandarizadas por barrio y luego esta suma fue dividida por el número de variables de cada componente y así obtener un nuevo valor, que equivaldría al promedio de las variables Z.
3. Valor final: El valor obtenido de la suma y división de las variables en cada barrio por cada componente es sumado para obtener un valor final. Posteriormente, con los valores obtenidos en cada componente se utilizaron en la suma y análisis total de todas las variables.
4. Finalmente, se asignó un rango de mayor a menor (5-1), basado en quintiles. En donde, los barrios asignados al quintil 5 son los que han obtenido los mayores valores y en el contexto de este análisis son los que representan mayores problemas. Los barrios en este percentil son considerados en mayor riesgo ("hot spot") y los demás barrios son ubicados en orden descendente (1-4) hasta alcanzar el percentil 1 que es el de menor riesgo.

2.1.2 Análisis de puntos calientes (G_i^* de Getis Ord)

En este trabajo, la estadística Getis-Ord G_i^* (147) se aplicó inicialmente en un análisis exploratorio inicial para la identificación de puntos calientes para cada una de las variables analizadas (Datos no mostrados), y para calcular el número de veces en que cada uno de los barrios fue considerado como punto caliente para el registro del número de casos anuales.

Posteriormente, y con el fin de identificar barrios considerados como “hot spots” o en alto riesgo de transmisión se aplicó la herramienta Getis-Ord G_i^* para una variable final obtenida de la suma de todas las variables incluidas en el análisis tipificado, y divididas por el número de variables incluidas en cada uno de los 4 componente, es decir:

$$V = ((X_i + X_n \dots) / nX) + (Y_i + Y_n \dots) / nY + (Z_i + Z_n \dots / nZ) + (h_i / 1)$$

Donde X_i , Y_i , Z_i y h_i son las variables incluidas por componente y n es el número de variables por cada componente

El resultado de esta operación fue una variable que se denominó como “Estándar (Standar)” con el fin de establecer su similitud con el análisis tipificado inicial. Sin embargo, en su obtención las variables no fueron estandarizadas por su media y desviación estándar considerando que en la aplicación de la herramienta Getis Ord los valores negativos no son adecuados para el análisis.

La herramienta de análisis Hot Spot (Getis-Ord G_i^*) en el software R® 3.3.2, se realizó mediante las librerías “mapprotools” y “rgdal”, los detalles sobre el código R relacionado con el análisis se muestran el Anexo 4. En este análisis se utilizó una matriz de vecinos, construida considerando aquellos barrios que compartían bordes. Para determinar si las características con valores altos se agrupaban en un área geográfica, se analizó cada característica, dentro del contexto de sus características vecinas. El valor local para una característica y sus vecinos se comparó proporcionalmente al valor de todas las características. Cuando la suma local era muy diferente a la suma local esperada, la característica se caracterizó como un punto caliente y se produjo un puntaje Z (Ord y Getis 1995). El cálculo del puntaje Z en este análisis es diferente al que se obtuvo inicialmente en la estandarización de variables. El análisis de la puntuación Z se hizo bajo un nivel de confianza del 95% con desviaciones estándar de -1,96 y +1,96. Los resultados del análisis sirvieron para la construcción de mapas de riesgo para cada uno de los municipios, los mapas se construyeron utilizando la librería “tmap”.

2.1.3 Modelación del riesgo de transmisión dengue bajo el método de Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA).

Este proyecto propuso una modelización general basada en la metodología de aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) y en el enfoque SPDE. INLA es un modelo con enfoque Bayesiano donde se actualizan los parámetros en términos de espacio y/o tiempo (167). Bajo estos parámetros se desarrolló un modelo jerárquico, con estructura espacial con el fin de predecir el riesgo de transmisión de dengue, es decir estimar valores esperados dentro de un tiempo presente.

En el análisis Bayesiano es posible transferir la información de los datos a factores asociados a otro conjunto de datos a través del aprendizaje sobre los parámetros. Esta estrategia permite construir modelos jerárquicos con capas complejas que contienen observaciones, factores ocultos y parámetros del modelo. Cuando los datos son recogidos de varias unidades que son de algún modo similares el problema estadístico es combinar la información de varias unidades para entender mejor el fenómeno en estudio, que en este caso es la transmisión de dengue. Por lo general, hay variabilidad entre las unidades y un modo natural de acercarse al problema es construyendo un modelo en etapas “modelo jerárquico” y luego usarlo para hacer inferencia, esta inferencia se hace a través de la distribución posterior, entonces se constituye en un “modelo jerárquico Bayesiano”(168).

El modelo se construyó con el interés de conocer la ocurrencia de dengue y el proceso espacial como un continuo, pensando en un modelo jerárquico para datos geoespaciales que indicara la tasa de incidencia a partir del efecto de las covariables seleccionadas: índice de Breteau, índice de pupas/persona, sitios de alta concentración de personas y densidad poblacional. En este análisis se utilizó la matriz de vecinos construida inicialmente para el análisis de autocorrelación espacial y de Getis Ord G_i^* y en la que se consideraron como barrios vecinos los barrios que comparten borde. Para tener en cuenta las correlaciones del espacio, se ajustó un modelo de regresión de Poisson usando INLA para obtener las tasas de incidencia por barrio, usando dos modelos específicos:

Modelo 1. Estimaciones usando índices de efectos aleatorios independientes (“idd”) por barrio sin tener en cuenta las correlaciones espaciotemporales. Se asumió Y_i como una variable Poisson, que indica la presencia (1) o ausencia de dengue (0) en el barrio (localización) i ($i = 1, \dots, n$) es decir :

$$Y_i \sim Poi(\pi_i)$$

En la segunda capa de la estructura jerárquica se modelizo el logit de la probabilidad asociada con el riesgo de dengue en la localización i es decir:

$$\text{Log}(\text{rate}) = \log(N_i) + \alpha + \alpha X_i + \beta + h_i$$

Donde X_i es cada covariable con coeficiente de regresión, α representa el intercepto del predictor lineal para la observación y h_i indica los efectos aleatorios independientes mediante $h_i = N(0, \sigma)$. La relación entre π_i , las covariables de interés y el efecto aleatorio es modelada a través de la función de vínculo logit. En general, el predictor lineal incluyo un término de “offset” para la población, el vector de las covariables y los efectos aleatorios no estructurados espacialmente.

Modelo 2. Estimación considerando la distribución espacial, utilizando efectos aleatorios estructurados espacialmente, para ello se usó un efecto aleatorio que

sigue una distribución autoregresiva condicional de Gauss (ICAR), según lo propuesto por Besag (169).

$$\text{Log}(\text{rate}) = \log(N_i) + \alpha + \alpha X_i + \beta + \mu_i$$

Donde μ_i indica donde se da cuenta de la correlación espacial entre los barrios descrita por:

$$\mu_i \mid \mu_j \quad i \neq j, \tau \sim N(1/n_i \sum X_j, 1/n_i \tau)$$

dado n_i que es el número de barrio del nodo i , $i \sim j$ indica que dos nodos i y j son vecinos, y el parámetro τ representa la precisión de la estructura de los barrios.

En los modelos propuestos se deduce que los exponentes de los coeficientes de regresión son estimaciones de las tasas de incidencia (IRR) para la variables explicativas x_i lo que significa que $\text{IRR} = e^{\alpha x_i}$. El análisis espacial mediante los modelos realizados dentro de un marco Bayesiano asumen que los parámetros del modelo presentan una distribución estadística y además que estos parámetros son permitidos ser estocásticos (170). La modelos Bayesianos constan de 3 pasos fundamentales: 1) Especificar un modelo de probabilidad fijando distribuciones *a priori* para los parámetros del modelo; 2) Actualizar el conocimiento sobre los parámetros desconocidos condicionando este modelo de probabilidad a los datos observados, es decir obtener una distribución posterior; y 3) Evaluar el ajuste del modelo a los datos y la sensibilidad de las conclusiones a cambios en los supuestos del modelo.

En el modelo que incluye el componente estructurado (u_i) se asumió una distribución *a priori* CAR Gaussiana especificando: 1) El vector de áreas adyacentes para cada barrio y un argumento escalar τ que representa el parámetro de precisión. Para esto se usó como parámetro de precisión (τ) una distribución *a priori* Gamma con parámetros 1, 0.2/0.59 (media 10^3 y varianza 2×10^6). Para el efecto aleatorio espacial no estructurado h_i también se asumió una distribución normal *a priori* con distribución *a priori* de τ siendo Gamma con parámetros 0.0014 y 1 (media 10^3 y varianza 2×10^6).

2.1.3.1 Variables

Las covariables que se evaluaron en el estudio corresponden a datos entomológicos (índice de Breteau, índice de pupas/persona) y datos demográficos (Sitios con alta concentración de personas y densidad poblacional). En el caso de los datos entomológicos, las variables fueron el resultado de todas las evaluaciones desarrolladas en el marco del proyecto, es decir se obtuvo un solo dato por barrio a partir de todas las evaluaciones.

2.1.4 Software

En los análisis de este capítulo se utilizó el paquete estadístico STATA 12.1 para el análisis descriptivo de los datos. El software R 3.3.2 fue utilizado para el análisis espacial y ajuste de los modelos mediante la aplicación de las librerías “INLA” y “spdep” para el manejo de los mapas en formato shapefile. La obtención de la matriz de adyacencia y el vector del número de vecinos del mapa de municipios cada municipio se hizo a partir de los archivos en formatos shapefile utilizando las librerías: “spdep”, “maptools”, “foreign”, “spatialprobit”. Los detalles sobre el código R relacionado con el análisis se muestran en el Anexo 5. Los mapas que muestran los resultados de los modelos en la predicción del riesgo del dengue fueron generados con las librerías “maptools”, “RcolorBrewer”, “lattice” y “sp”, en el mismo software.

2.2 RESULTADOS

2.2.1 Incidencia de dengue por Barrio

En la Figura 20A-B se presenta la incidencia acumulada del periodo 2008-2016 en cada uno de los barrios de los municipios de Buga y Yopal. La incidencia fue calculada a partir de los registros de casos por barrio y de los datos de población obtenidos para cada uno de ellos. En Buga se reportaron un total de 4004 casos entre el 2008-2016 de los cuales el 84% (n=3351) se ubicaron en los barrios de la cabecera municipal, durante este periodo solo uno (1) de los barrios no registro casos. En Yopal, la cifra de casos fue mayor y se alcanzaron los 9807 en donde el 81% (n=7868) correspondieron a barrios de la cabecera municipal, en este municipio el 18%* (n=19) de los barrios no reportó casos en este periodo.

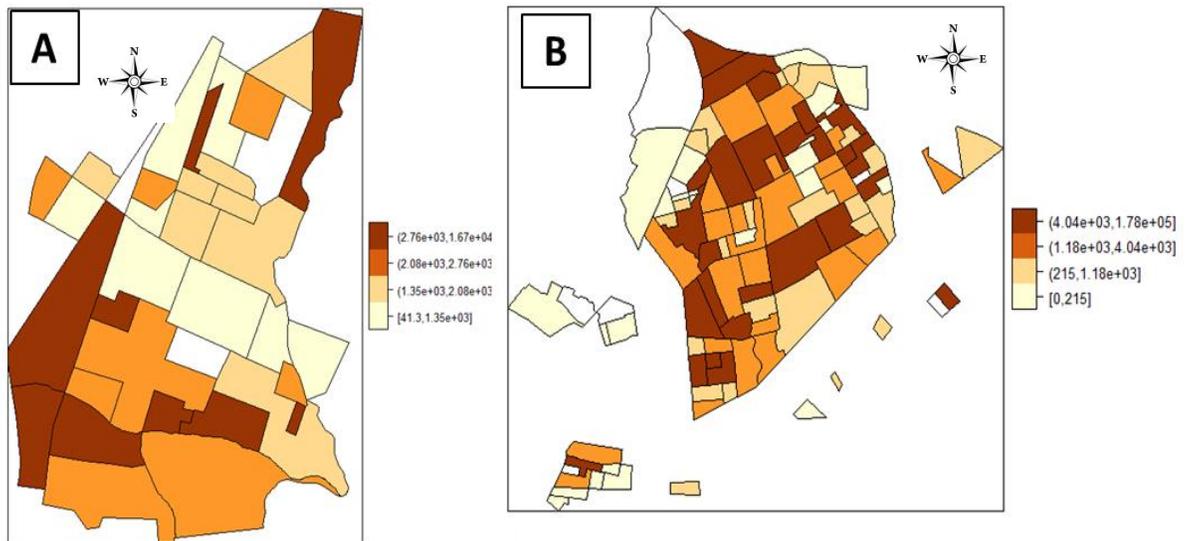


Figura 20. Mapa de tasa de incidencia acumulada (por 100.000 habitantes) de dengue para los barrios de cada uno de los municipios, A.) Buga, B) Yopal.

2.2.2 Análisis estandarizado o Tipificado

Inicialmente se aplicó un Análisis de Componentes Principales-ACP (Anexo 6) a los componentes definidos (epidemiológico, entomológico, ambiental y demográfico), esto con el fin de identificar si a partir de los resultados de esta prueba se podrían asignar pesos a cada uno de ellos en la suma final. Los resultados de la prueba de ACP no mostraron resultados que evidenciaran que alguno de los componentes pudiera tener un mayor peso o que se pudiera reducir

la dimensión en las variables y componentes incluidos, por ello los resultados del ACP no se consideraron para el análisis final.

En el análisis estandarizado se excluyeron los barrios en donde no se tuvieran los datos de todas las variables por componente. Con los valores arrojados en la estandarización por componente (Anexo 7) y la categorización en quintiles se identificaron barrios en alto riesgo por cada uno de ellos y del resultado de la suma final de todos ellos. En general, los valores de las variables obtenidas en la estandarización de cada una de ellas, muestran que en ambos municipios las variables fueron centradas y que por tanto es posible realizar comparaciones entre las mismas independientes de su unidad de medida (Cuadros 16 y 17).

La categorización de los resultados de la estandarización sirvió para la construcción de mapas de riesgo por componente y de la suma total de todos estos. Para ello, los barrios asignados al percentil 5 fueron considerados en mayor riesgo y se les asignó el color rojo, los demás barrios fueron ubicados en orden descendente (4-1) asignándoles colores naranja, amarillo, verde y azul respectivamente en la construcción de los mapas, aquellos barrios excluidos del análisis por la ausencia de algún dato se les asignó el color blanco. Los mapas fueron construidos por cada componente y para la suma total de todos.

Cuadro 16. Medidas de posición y dispersión de las variables estandarizadas cada uno de los barrios en el municipio de Buga.

Variables Estandarizadas	n	\bar{X}	s
Incidencia acumulada	34	0,02	1,01
N meses >= 5 Casos	35	-0,02	1,02
% Gravedad	35	0,06	1,00
Indice Breteau	36	0,05	1,02
Pupas/Persona	36	0,01	1,04
Densidad Poblacional	36	0,02	1,01
N sitios alta concentración	36	0,04	1,02
NCriaderos/Población	36	-0,04	1,00

N= número n= número de barrios, \bar{X} = media, s= desviación estándar

Cuadro 17. Medidas de posición y dispersión de las variables estandarizadas cada uno de los barrios en el municipio de Yopal.

Variables Estandarizadas	n	\bar{X}	S
Incidencia acumulada	100	-3,45e-16	1,00
N meses >= 5 Casos	105	-1,11e-16	1,00
% Gravedad	105	-1,16e-16	1,00

Indice Breteau	105	-1,26e-17	1,00
Pupas/Persona	105	-1,19e-16	1,00
Densidad Poblacional	95	-1,19e-16	1,00
N sitios alta concentración	105	-1,82e-16	1,00
N Criaderos/Poblacion	105	-1,27e-17	1,00

n= número de barrios, \bar{X} = media, s= desviación estándar

En el análisis por componente (epidemiológico, entomológico, demográfico y ambiental) en el municipio de Buga se identificaron barrios como Santa Bárbara, Alto Bonito y La Revolución que permanecieron en los niveles más altos de riesgo 5 (color rojo) y 4 (color naranja) en al menos tres de los componentes definidos (Figura 21A, 21B, 21C, 21D). La suma total de todos los componentes (Figura 21E) evidenció que 7 de los 36 barrios analizados tenían un alto riesgo de transmisión para dengue, estos barrios fueron: Valle Real, San Juanito, La Merced, Estambul, Santa Bárbara, Divino Niño y Jorge Eliecer Gaitán.

En el municipio de Yopal el análisis individual por componente permitió observar que 4 barrios de los evaluados permanecían en los niveles de riesgo más altos (5 y 4) en cada componente, tal fue el caso de los barrios Bello Horizonte, Bicentenario, 20 de Julio y Gaván (Figura 22A, 22B, 22C, 22D). El análisis de estandarización en Yopal para la suma de todos los componentes identifico que 20 de Julio, Américas, Bello Horizonte, Bicentenario, Centro, Covicedca, Esperanza, Gavan, Oasis, Portal, Remanso 1, San Martin y Villa Flor son barrios en alto riesgo. Es decir 13 de los 105 barrios de Yopal pueden considerarse como sitios en alto riesgo de transmisión de dengue (Figura 22E).

Con estos resultados, los barrios asignados al quintil 5 es decir el más alto, que equivale al 20 por ciento de los barrios, se identificaron como los de mayor riesgo en Buga y Yopal.

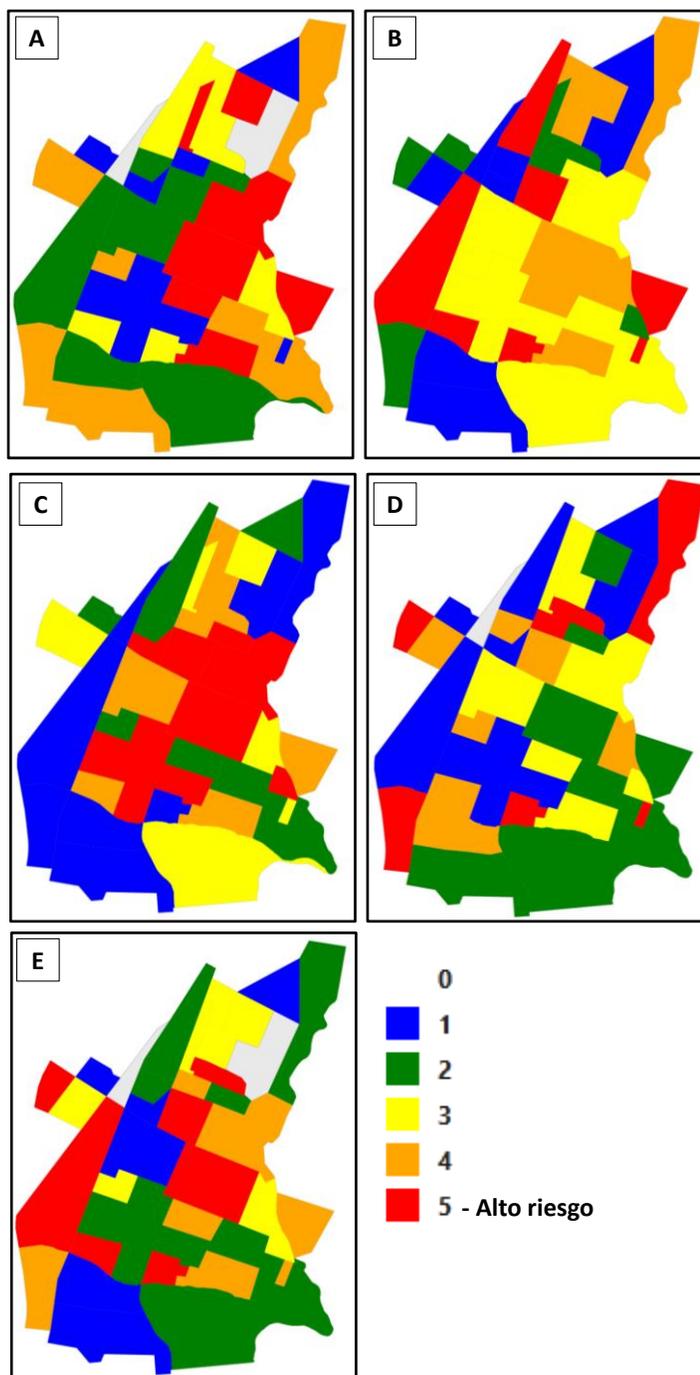


Figura 21. Estratificación del riesgo basado en el análisis estandarizado de las variables en la ciudad de Buga. A. Componente epidemiológico, B. Componente entomológico, C. Componente Demográfico, D. Componente ambiental, E. Suma total de los componentes

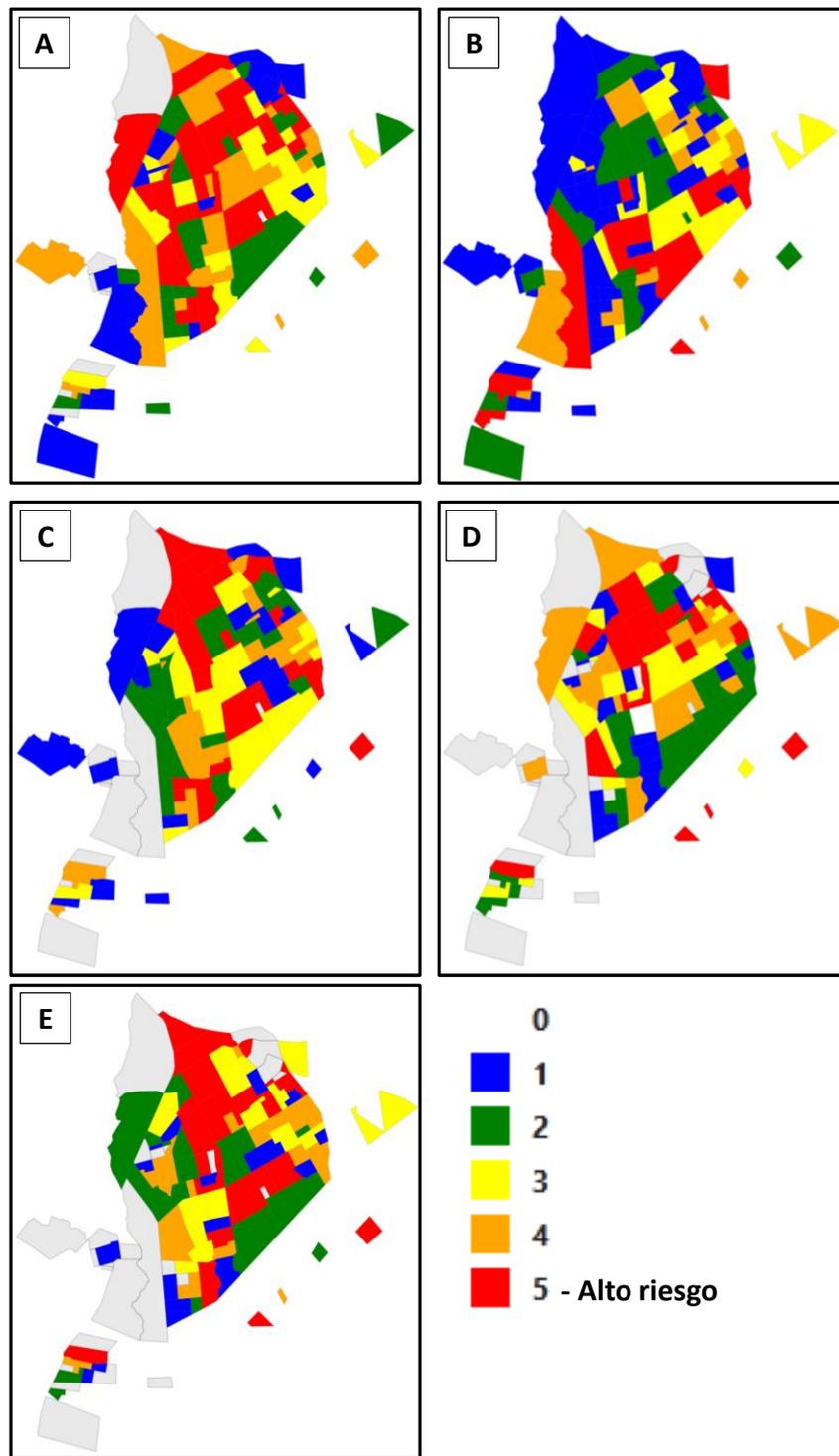


Figura 22. Estratificación del riesgo basado en el análisis estandarizado de las variables en la ciudad de Buga. A. Componente epidemiológico B. Componente entomológico, C. Componente Demográfico, D. Componente ambiental, E. Suma total de los componentes.

El análisis estandarizado de todas las variables incluidas en los componentes permitió identificar barrios en alto riesgo en cada uno de los municipios. Adicionalmente, se identificó la consistencia de los resultados en el componente epidemiológico en diferentes intervalos de tiempo para los barrios, considerando que las variables de este componente estuvieron disponibles para todos los años incluidos en el estudio (2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016). El análisis estandarizado de las variables epidemiológicas se aplicó en dos periodos: 1. 2008-2011 y 2. 2012-2016, con el fin de evaluar si los barrios considerados en alto nivel de riesgo fueron persistentes en el tiempo. Los resultados demostraron que 3 de los de los 7 barrios en alto riesgo epidemiológico coincidieron en los dos periodos de análisis para el municipio de Buga (Figura 23A-B), en Yopal se evidenció una mayor consistencia ya que 7 (54%) de los 13 barrios en alto riesgo epidemiológico se mantuvieron en ambos periodos de tiempo (Figura 24A-B).

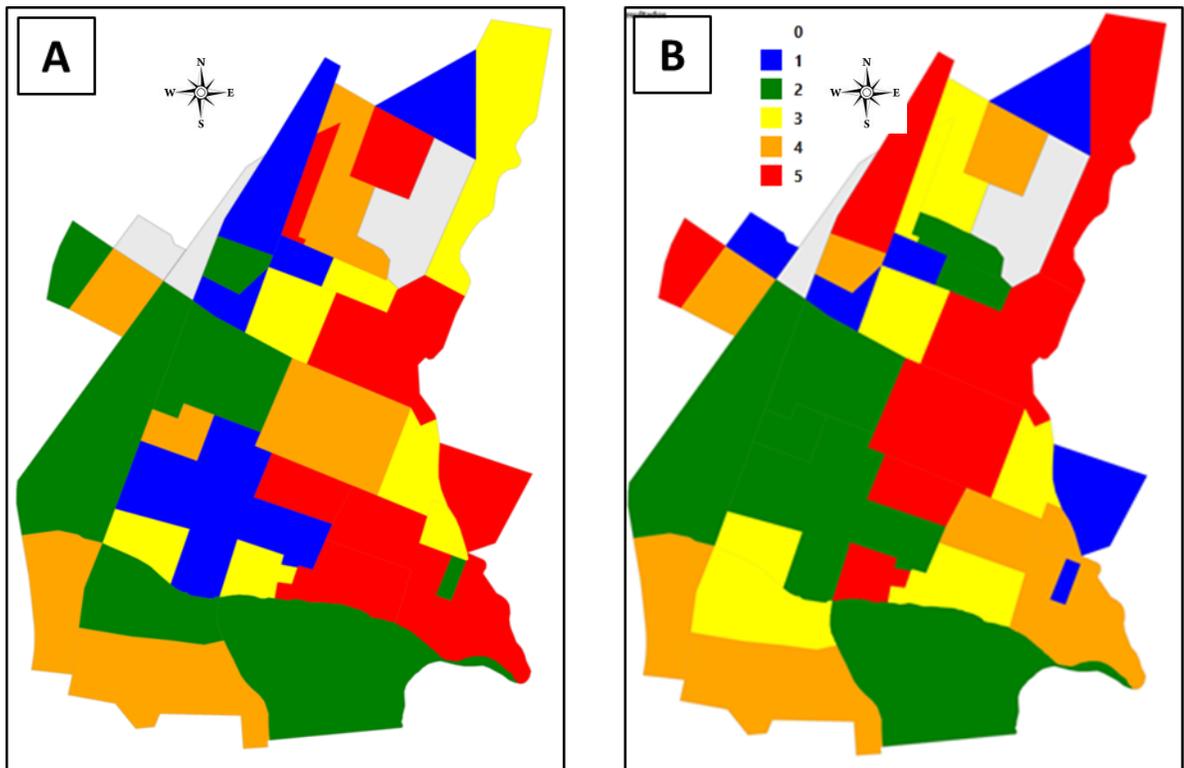


Figura 23. Estratificación a partir del análisis estandarizado del componente epidemiológico en el municipio de Buga, A. Periodo 2008-2011, B. Periodo 2012-2016

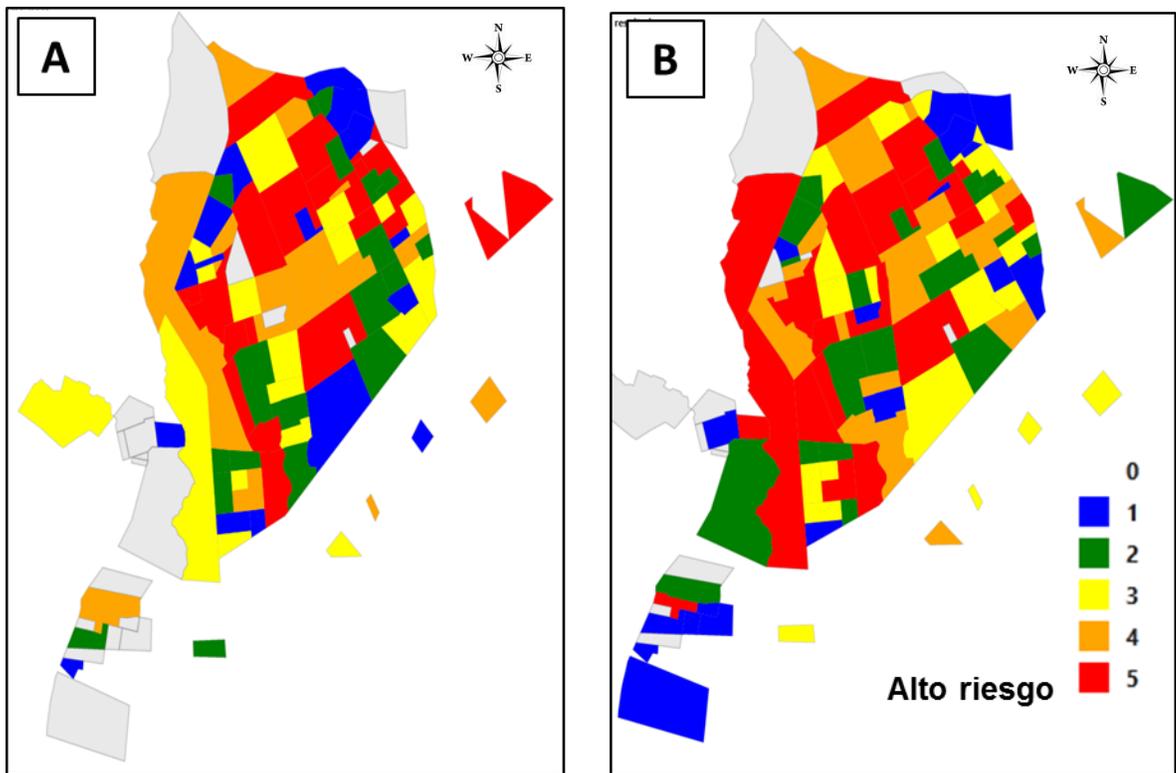


Figura 24. Estratificación del riesgo a partir del análisis estandarizado del componente epidemiológico en el municipio de Yopal, A. Periodo 2008-2011, B. Periodo 2012-2016.

2.2.3 Identificación de barrios en alto riesgo con la aplicación del análisis de *Getis Ord Gi**

Con la aplicación de la herramienta de *Getis Ord Gi**, inicialmente se identificaron barrios que consistentemente fueron puntos calientes para el número de casos anuales. Posteriormente, el análisis de *Gi** se hizo para el resultado de la suma de todas las variables consideradas inicialmente en el análisis tipificado y la división por el número de ellas en cada componente, en este caso no se aplicó el proceso de estandarización. No obstante, la variable se le asignó el nombre de “Estándar (Standar)” con el fin de identificar su similitud con el análisis tipificado inicial. La puntuación Z obtenida a partir del análisis de *Getis Ord Gi** a la variable, sirvió para la identificación de los barrios “hot spots” en Buga y Yopal (Cuadros 18 y 19).

En Buga, los barrios evidenciaron que 3 (La Esperanza, La Revolución y Santa Bárbara) de los 36 del municipio fueron puntos calientes en el registro de casos de dengue en más de 3 de los 9 años evaluados, en el caso del Barrio La Revolución se observaron resultados significativos como punto caliente de casos en 7 de los 9 años (Figura 25). La identificación de Hot spots a partir de la variable denominada

como “Estándar (Standar)” arrojó como resultado 6 barrios identificados como hot spots (Cuadro 18), estos resultados se utilizaron para la construcción de un mapa que facilitará su visualización (figura 26). En este análisis, cuatro (4) de los siete barrios identificados como “hot spots” coincidieron con los resultados anteriores del análisis estandarizado por quintiles en donde los barrios El Molino, Santa Bárbara, San Antonio, Santiago Vergara Crespo estuvieron en los niveles más altos de riesgo (4 y 5).

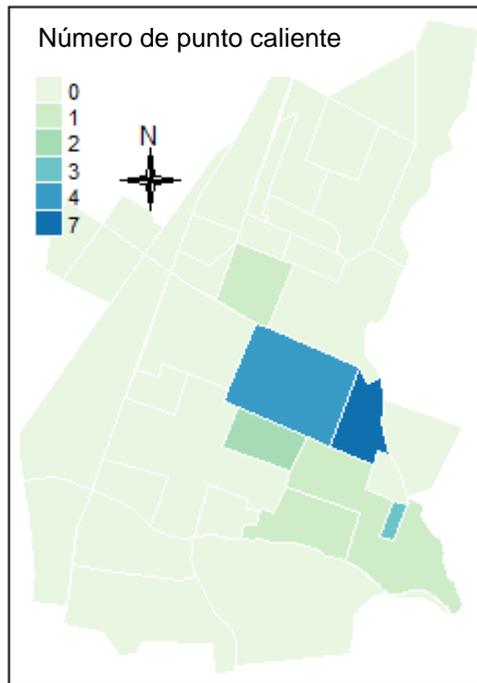


Figura 25. Número de años en los que los barrios de Buga fueron puntos calientes para el número de casos registrados por año. 1= 1 año, 2= 2 años, 3= 3 años, 4= 4 años, 7= 7 años.

Cuadro 18. Barrios hot spots identificados a partir del valor Z calculado para la variable estandarizada en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Buga.

Barrio	Valor Z
El Molino	4.45
Jose Maria Cabal	2.35
La Revolución	2.76
San Antonio	5.21
Santa Barbara	4.45
Santiago Vergara Crespo	2.18

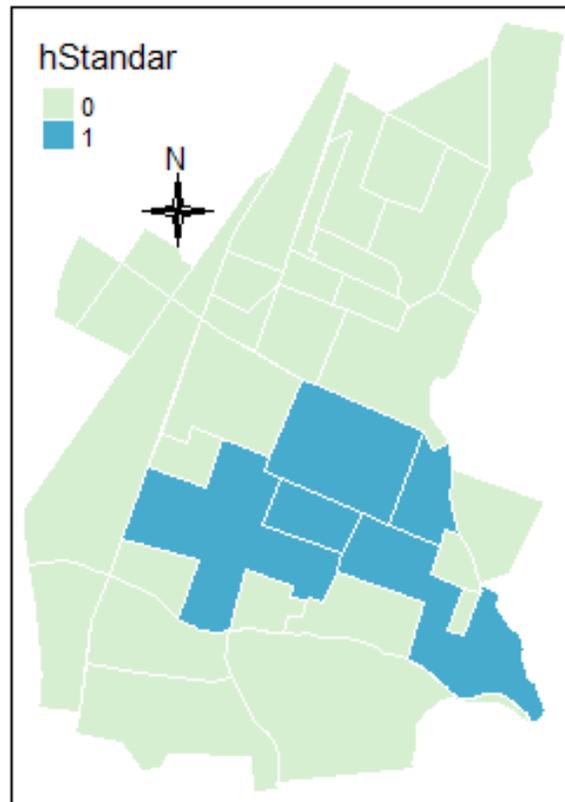


Figura 26. Mapa de Barrios hot spots identificados a partir de la variable denominada como “Estándar (Standar)” en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Buga. 1=Barrios Hot spots.

En el municipio de Yopal, los resultados de puntos calientes para los casos anuales demostraron que tres (3) barrios fueron consistentemente los de mayores problemas en el registro de casos, ya que en los 9 años analizados tuvieron resultados para ser considerados como puntos calientes (Figura 27). En el análisis de la variable estandarizada el valor Z calculado permitió identificar a 15 de los 105 barrios de Yopal como “hot spots” (Cuadro 19). En el caso de este municipio, la coincidencia entre el análisis estandarizado con la estratificación por quintiles y el cálculo de G_i^* para la variable “Estándar (Standar)” fue de 7 barrios, 20 de Julio, Bello Horizonte, Esperanza, Gavan, Portal, Villa Rocio, Covicedca coincidieron como barrios con altos niveles de riesgo de transmisión de dengue en ambos análisis. El mapa construido permite identificar la localización de los hot spots (Figura 28).

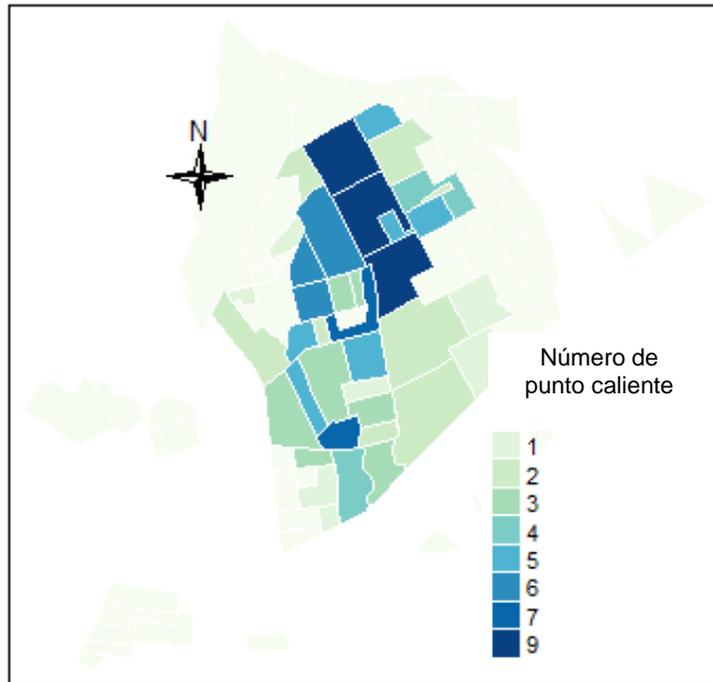


Figura 27. Número de años en los que los barrios de Yopal fueron puntos calientes para el número de casos registrados por año. 1= 1 año, 2= 2 años, 3= 3 años, 4= 4 años, 7= 7 años, 9= 9 años.

Cuadro 19. Barrios hot spots identificados a partir del valor Z calculado para la variable estandarizada en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Yopal.

Barrio	Valor Z
Portal	5.59
20 de Julio	4.70
Bello Horizonte	4.48
Esperanza	4.36
Provivienda	4.06
Villa Rocio	4.04
Nogal	3.78
Nuevo habitat 2	3.71
Gavan	3.01
Villa del Prado	3.00
San Mateo	2.71
Almendros	2.58
Luis Hernandez Vargas	2.24

Covicedca	2.24
Amistad	2.09

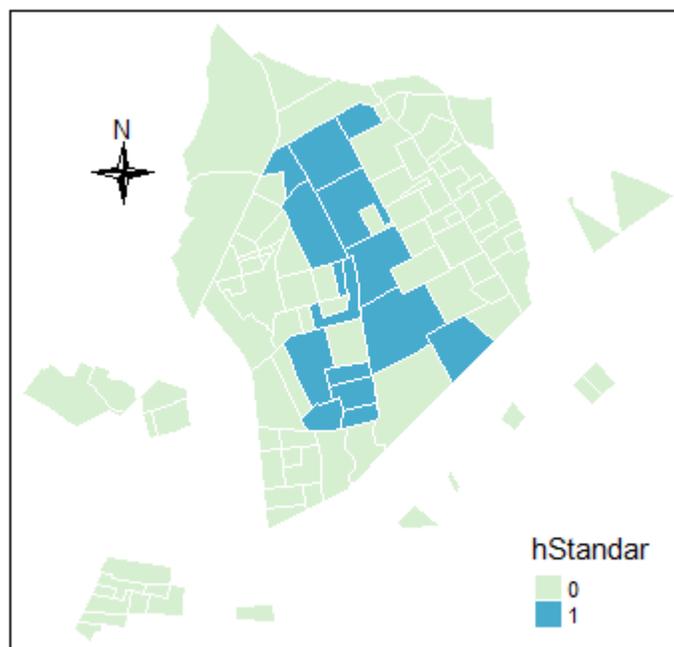


Figura 28. Mapa de Barrios hot spots identificados a partir de la variable denominada como “Estándar (Standar)” en el análisis de Getis Ord G_i^* aplicado al municipio de Yopal. 1=Barrios Hot spots

2.2.4 Modelación de la dependencia espacial para predecir barrios en alto riesgo de transmisión o hot spots de dengue

La aplicación de la Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para modelar el riesgo de transmisión de dengue en los barrios de los municipios de Buga y Yopal permitió la construcción de diferentes modelos, con la inclusión de la covariables y los efectos estructurados y no estructurados de la correlación espacial. El análisis descriptivo de las variables para cada municipio se presenta en el Cuadro 20.

Inicialmente, se construyeron 10 modelos partiendo del análisis de los casos de dengue por ubicación geográfica (barrio) y considerando los efectos no estructurado del espacio, a partir de ahí se construyeron nuevos modelos que incluían cada covariable, además del efecto o no de la estructura espacial. De los modelos formulados se seleccionaron los cuatro (4) modelos de mejor ajuste para cada municipio. El ajuste de los modelos se evaluó en relación al resultado del

Likelihood Ratio Test (lrtest) o Razón de verosimilitud que compara las probabilidad de LOG de los dos modelos (modelo ajustado Vs modelo nulo o con solo la variable dependiente) y prueba si esta diferencia es estadísticamente significativa.

En el modelo 1 se relacionó la ocurrencia de dengue con los sitios de concentración, el índice de Breteau y de pupas/persona, incluyendo los efectos aleatorios independientes. En el modelo 2 a la misma relación se le incluyeron los efectos aleatorios estructurados espacialmente, en el modelo 3, se adiciono la densidad poblacional como covariable y se consideraron los efectos no estructurados. En el siguiente paso (modelo 4), con la adición de la densidad poblacional se incluyó el efecto de la estructura espacial.

Cuadro 20. Análisis descriptivo de variables incluidas en el análisis espacial mediante la aplicación del Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para los municipios de Buga y Yopal.

Variable	\bar{X}		s		Min		Max		Percentiles (25%, 50%, 75%)	
	Buga	Yopal	Buga	Yopal	Buga	Yopal	Buga	Yopal	Buga	Yopal
IB	3,6	13,1	4,9	15,7	0	0	15,6 3	100	(1,7 5,8, 12)	(0 10,1 18,7)
PP	0,0	0,4	0,1	0,9	0	0	0,42	5,39		(0 0,06 0,29)
NSC	3,6	1,4	4,4	22	0	0	21	11	(0,5 2,5 4,5)	(0 0 2)
DP	18,70 6,1	17,93 2,3	12,8 54,4	15,76 1,4	103 6	1490	518 30	8852 8	(8238 17280 26418)	(8615 13096 20634)

Dengue: Número de casos de dengue, IB: Índice de Breteau, PP= Índice de pupas/persona, NSC= Número de sitios de concentración, DP= Densidad Poblacional, \bar{X} = Media, s= Desviación estándar, Min= Mínimo, Máx= Máximo

El estadístico utilizado para la comparación de los modelos fue el logaritmo del cociente de verosimilitudes (*Likelihood Ratio Test – LRT*). En ambos municipios, los modelos de mejor ajuste fueron los que incluyeron la densidad poblacional como covariables (modelos 3 y 4), de estos dos el modelo que incluyo los efectos estructurados espacialmente (modelo 4) fue el que evidenció el menor valor en la razón de verosimilitud (*likelihood Ratio Test - LRT*) (Cuadro 21-22). En el caso de Buga el modelo 4 mostro un valor de LRT= -265,35 (Cuadro 20), en Yopal el resultado de este mismo modelo fue de un LRT= -611,63 (Cuadro 21).

No obstante, al comparar los modelos no existen grandes variaciones en el valor del LRT entre los modelos 2 (Buga LRT= -257 y Yopal LRT= -598,41) y 4 (Buga LRT=-265,35 y Yopal LRT=-611,63). La inclusión de la densidad poblacional como covariable no refleja grandes variaciones en los resultados finales del modelo, y adicionalmente los estadísticos descriptivos de esta variable sugiere que su inclusión no es requerida en el modelo (Cuadro 21 y 22). Es importante considerar

que la población ha sido incluida de forma general en todos los modelos en el término de “offset”, por lo que ya existe una relación previa con la población en el modelo.

Con estas consideraciones se seleccionó el modelo 2 como modelo de riesgo predictivo para ambos municipios. En este modelo las covariables fueron el Índice de Breteau, Índice de pupa/persona y los sitios de concentración, y se incluyó los efectos estructurados espacialmente para calcular o predecir las tasas de incidencia dengue para el periodo 2008-2016, en los municipios de Buga y Yopal (Anexo 8).

Cuadro 21. Análisis espacial mediante modelos predictivos del riesgo de transmisión de dengue mediante la aplicación de la aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el municipio de Buga.

Modelo	Log(IR)	s	Cuantiles	LRT
Modelo 1. Sitios de concentración, PP y IB incluyendo efectos aleatorios independientes				
Índice de Breteau (IB)	-0,0004	0,038	(-0,08, 0,0003, 0,07)	
Pupas por persona (PP)	0,3084	2,397	(-4,44, 0,31, 5,04)	-204,58
Sitios de Concentración	-0,0011	0,031	(-0,07, -0,0011,0,07)	
Modelo 2, Sitios de concentración, PP y IB incluyendo efectos aleatorios estructurados espacialmente				
Índice de Breteau (IB)	-0,0435	0,085	(-0,21, 0,04, 0,12)	
Pupas por persona (PP)	2,8322	7,321	(-0,12, 2,84, 17,2)	-257,00
Sitios de Concentración	-0,0518	0,078	(-0,20, 0,05, 0,10)	
Modelo 3, Sitios de concentración, PP ,IB y Densidad incluyendo efectos de aleatorios independientes				
Índice de Breteau (IB)	-0,0004	0,039	(-0,08,-0,0003, 0,08)	
Pupas por persona (PP)	0,2902	2,475	(-4,62, 0,29, 5,17)	
Sitios de Concentración	-0,0008	0,036	(-0,07,0,0008, 0,07)	-219,38
Densidad Poblacional	0	0	(0,0,0)	
Modelo 4, Sitios de concentración, PP, IB y Densidad incluyendo efectos aleatorios estructurados espacialmente				
Índice de Breteau (IB)	-0,0821	0,074	(-0,23, -0,08, 006)	
Pupas por persona (PP)	4,4084	6,343	(-8,16, 4,42, 16,89)	
Sitios de Concentración	-0,082	0,067	(-0,21, -0,08,0,05)	-265,35
Densidad Poblacional	-0,001	0	(-0,0002, -0,0001, 0,000)	

Cuadro 22. Análisis espacial mediante modelos predictivos del riesgo de transmisión de dengue mediante la aplicación de la aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el municipio de Yopal.

Modelo	Log (IR)	s	Cuantiles	LRT
Modelo 1, Sitios de concentración, PP y IB incluyendo efectos aleatorios independientes				
Indice de Breteau (IB)	0,021	0,015	(-0,008, 0,021,0,05)	-556,08
Pupas por persona (PP)	0,045	0,258	(-0,46, 0,05,0,55)	
Sitios de Concentración	0,325	0,089	(0,15, 0,32, 0,50)	
Modelo 2, Sitios de concentración, PP y IB incluyendo efectos aleatorios estructurados espacialmente				
Indice de Breteau (IB)	0,051	0,247	(0,01, 0,05, 0,09)	-598,41
Pupas por persona (PP)	-0,215	0,290	(-0,78, -0,22, 0,34)	
Sitios de Concentración	-0,082	0,096	(-0,28, -0,08, 0,10)	
Modelo 3, Sitios de concentración, PP ,IB y Densidad incluyendo efectos aleatorios independientes				
Indice de Breteau (IB)	0,016	0,014	(-0,014, -0,011, 0,015)	-564,28
Pupas por persona (PP)	0,044	0,245	(-0,44, 0,04, 0,53)	
Sitios de Concentración	0,299	0,085	(0,13, 0,30, 0,47)	
Densidad Poblacional	0	0	(0,0, 0,0001)	
Modelo 4, Sitios de concentración, PP, IB y Densidad incluyendo efectos aleatorios estructurados espacialmente				
Indice de Breteau (IB)	0,05	0,289	(0,01, 0,05,0,09)	-611,63
Pupas por persona (PP)	-0,14	0,289	(-0,71, -0,14, 0,43)	
Sitios de Concentración	-0,145	0,019	(-0,36, -0,14, 0,06)	
Densidad Poblacional	0	0	(0, 0, 0,001)	

LRT= Razón de verosimilitud (*likelihood Ratio Test - LRT*)

2.2.5 Identificación del riesgo y determinación de hot spots de dengue a nivel de barrio por la aplicación del análisis INLA:

El mapa de riesgo para dengue en Buga y Yopal (Figuras 29 y 30), a nivel de barrio, fue generado a partir del modelo predictivo (modelo 2 de las Cuadros 21 y 22), es decir de los valores esperados calculados y basado en la relación de las tasas de incidencia con el índice de Breteau, índice de pupas/personas y los sitios de alta concentración de personas como covariables, que incluye los efectos de la estructura espacial sobre esta relación. Este modelo se identificó como el modelo adecuado para predecir del riesgo de dengue a nivel de barrio.

A partir de este modelo predictivo se generaron las tasas de incidencia (Anexo 8) y el mapa de riesgo de dengue a nivel de barrio para cada municipio (Figuras 29 y 30). Considerando las tasas de incidencia, se realizó una categorización de los valores basado en quintiles, y a partir de esta categorización se seleccionaron los barrios de alto riesgo, que fueron determinados como hot spots para cada municipio.

En el municipio de Buga, los barrios en a riesgo correspondieron a los que tuvieron una tasa de incidencia >1.64 casos por habitante en cada barío y para Yopal aquellos >4.21 casos por habitante en cada barrio. En Buga se observó que el 25% (9/36) de los barrios estuvieron entre los barrios en alto riesgo (Cuadro 23), estos barrios fueron: José Ignacio Ospina, San Juanito, Ricaurte, La Esperanza, José María Cabal, Los Ángeles, Francisco Rivera Escobar, Estambul y El Carmelo (Figura 29). A nivel de Yopal los mayores valores en la de tasa de incidencia se registraron en el 23 % (24/105) de los barrios (Cuadro 23), Llano Lindo, Senderos de la Colina, Triunfo, San Martin, Nogal, Vencedores, Metropoli, Remanso 1, Libertador, Esperanza, Centro, Héroes, Ciudad Jardín, Casiquiare, Montecarlo, Llano Lindo, Nuevo Hábitat 1, Juan Pablo, Campina, Nuevo Milenio, Bello Horizonte, Américas, Ciudadela del Carmen, San Mateo y 20 de Julio (Figura 30).

Cuadro 23. Distribución de acuerdo a la de tasa de incidencia en los barrios por municipio como resultado del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).

Buga		Yopal	
Tasa de incidencia	n de barrios	Tasa de incidencia	n de barrios
0,02-0,62	9	0-0,2	28
0,62-0,92	9	0,2-1,35	24
0,92-1,64	9	1,35-4,21	29
>1,64	9	>4,21	24
Total	36	Total	105

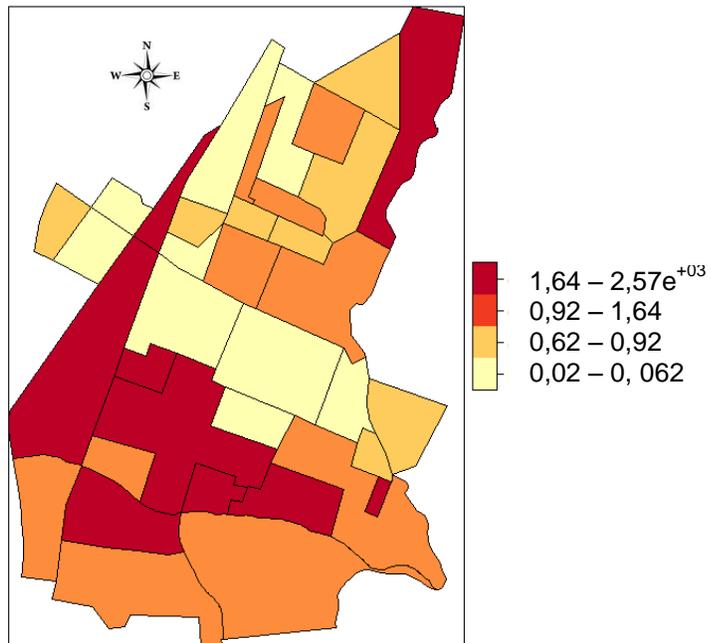


Figura 29. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Buga construido a partir del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).

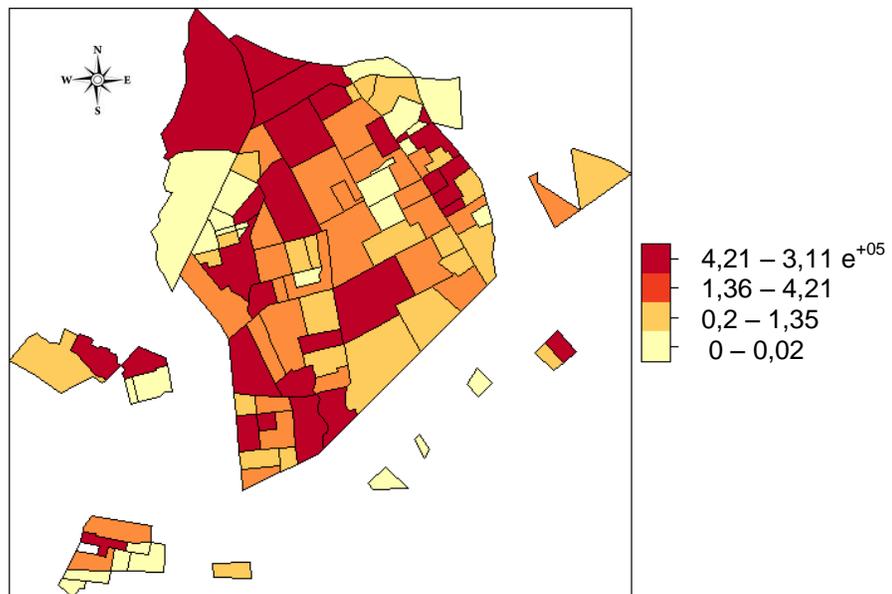


Figura 30. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Yopal construido a partir del modelo predictivo seleccionado (modelo 2).

Adicionalmente, y con fines comparativos se construyó un mapa (Anexo 9), a partir de los valores esperados arrojados en el modelo 1 (Anexo 8), en donde se evaluó la misma relación del modelo 2, pero sin incluir los efectos de la estructura espacial. Los resultados del modelo 1 reflejan la identificación de los barrios en alto riesgo varían en número y localización en relación a los mapas de riesgo a partir del modelo 2 (Figuras 31 y 32). Para el modelo 1 el número de barrios en alto riesgo identificados en Yopal es de 28 y solo algunos de los barrios coinciden en su identificación como de alto riesgo (Tasa de incidencia $>4,58$) por ejemplo, Ciudadela del Carmen, Remanso 1, Campiña, Llano lindo, Nogal y Nuevo Hábitat. En Buga los barrios identificados como de alto riesgo son 9 (Tasa de incidencia $>1,71$). San Juanito, Los Ángeles y El Carmelo son barrios identificados en este modelo y en el modelo 2.

2.3 DISCUSIÓN

*2.3.1 Estratificación del riesgo e identificación de hot spots a partir del análisis estandarizado y la aplicación de Getis Ord Gi**

El incremento de casos y expansión de brotes de dengue a lugares no endémicos en la última década, evidencia la necesidad de que el sistema de vigilancia se fortalezca con nuevas herramientas para la prevención y el control. En este estudio, se identificaron factores entomológicos y demográficos asociados a la transmisión de dengue en dos municipios de Colombia (Buga y Yopal) y se construyó un mapa de riesgo a nivel de barrio (unidad de análisis) para la identificación de hot spots.

Para ello se aplicaron tres métodos de análisis. Inicialmente, se trabajó con un análisis estandarizado de las variables con el fin de estratificar los niveles de riesgo en Buga y Yopal. Esta metodología de análisis arrojó una estratificación global, pero además permitió tener niveles de riesgo en diferentes componentes que incluyen variables que han sido asociadas con la transmisión de dengue. Los resultados del análisis permitieron identificar barrios que consistentemente presentan altos niveles de riesgo a nivel epidemiológico, entomológico, y demográfico, esta información es importante para la focalización de acciones y para la toma de decisiones sobre los factores a intervenir.

En Buga se determinaron 7 de los 36 barrios como de alto riesgo y en Yopal de los 105 barrios 13 fueron los que mostraron mayores problemas en la transmisión de dengue (alto riesgo). El enfoque de este estudio es identificar barrios hot spots para la transmisión de dengue, por lo que en el contexto de este análisis los barrios con un alto riesgo son los que se determinan hot spots para cada uno de los municipios.

La metodología de análisis estandarizado fue propuesta por los miembros de la red DENTARGET(35) como un método aplicable en diferentes países para realizar estratificación del riesgo en unidades administrativas (barrios, comunas, sectores, manzanas etc) menores a la escala de un municipio. De acuerdo a las investigaciones realizadas este es la primera vez que este método es aplicado para estratificar los niveles de riesgo en un municipio de Colombia, considerando datos epidemiológicos, entomológicos y demográficos y tomando como unidad de análisis el barrio.

Existen algunas propuestas de estratificación como la “Estrategia mesoamericana para la prevención y el control del dengue-EMPCD”, que tiene como un elemento sustantivo el ser un método simple de realizar a partir de los

datos disponibles por los programas (171). No obstante, esta propuesta como algunas otras realizadas en países como Cuba (36,172) y Venezuela (173) tienen como principal enfoque la estratificación epidemiológica y no se enmarcan en la estratificación del riesgo de transmisión, adicionalmente en la EMPCD no se considera la heterogeneidad propia de los factores en cada localidad para delimitar los niveles de riesgo, si no que se establecen parámetros (epidemiológicos, demográficos y del clima) con umbrales previamente definidos, que deben ser usados de forma global por todas las regiones que apliquen la metodología.

La ventaja de un tipo de análisis como el de la estandarización de las variables y su categorización por quintiles, es que los niveles en la estratificación son basados en el contexto local y los resultados consideran la información que se analiza en el momento. Además, la información en su mayoría proviene de datos que se recolectan de forma rutinaria en los programas de control de las ETV. Sin embargo, se reconoce los sesgos que el análisis puede tener en relación con la precisión en su asociación con el riesgo. El análisis estandarizado es un método sencillo de aplicar y comprender, lo que facilitaría su replicación constante y su uso en la toma de decisiones por parte de las personas involucradas en los programas de control de las ETV a nivel local.

Sin embargo, uno de los problemas de esta metodología es que no logra capturar la relación de los factores involucrados en la transmisión de dengue local con el espacio en los municipios. En este contexto, se buscó comparar los resultados del análisis estandarizado con la aplicación de un análisis de Getis Ord G_i^* para determinar barrios hot spots, con este análisis se quería identificar los barrios con los niveles más altos de riesgo de transmisión a partir de la sumatoria de todas las variables incluidas en el análisis estandarizado, para lo que se construyó una variable denominada como “ Estándar (Standar)”.

Los resultados de la aplicación del Getis Ord G_i^* a esta variable demostró para Yopal una concordancia del 54% entre los barrios identificados en alto riesgo en el análisis estandarizado (hot spots) y los determinados como hot spots en el Getis. En el caso de Buga la identificación de los hot spots coincidió en 1 de los barrios, no obstante y considerando que en el análisis estandarizado se realiza una estratificación por quintiles al comparar estos resultados con los del Getis Ord G_i^* , se observa que 3 barrios identificados como hot spots están en el quintil 4 (color naranja) es decir dentro de los dos niveles más altos de riesgo (4 y 5). Los resultados demuestran una mayor consistencia en el municipio de Yopal y esto puede estar relacionado con el hecho de que en el Getis se incluyen las relaciones con el espacio. En general Buga, tiene un mayor tamaño de los barrios en extensión y en población (min=505 y máx=10834) y esto podría interferir en la precisión de los resultados finales.

En este caso, la herramienta de Getis fue utilizada para el análisis de un indicador que resulta de la sumatoria de todas las variables incluidas en el análisis, esto no

se ha reportado previamente en otros estudios para el caso de la variable aquí definida. Algunos estudios han construido variables a partir de datos climáticos, como es el caso de un estudio de *Jung-Seok Lee y colaboradores* (2017) quienes construyeron un índice del factor de riesgo climático (CRF) en función de la temperatura, la precipitación y la humedad para diseñar un modelo de un sistema de alerta temprana para detectar epidemias de dengue en Colombia (174).

Los resultados del análisis estandarizado y de la aplicación de la herramienta de Getis refleja los barrios que han presentado mayores problemas en la transmisión. En el caso de la herramienta Getis es posible identificar los clusters o agrupaciones espaciales de transmisión de dengue. Sin embargo, estas metodologías no permiten modelar la dependencia espacial y predecir los niveles de riesgo.

2.3.2 Aplicación de la Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) para modelar el riesgo de transmisión de dengue e identificar barrios hot spots

Existen diferentes aproximaciones para construir mapas de riesgo a partir de modelos que consideran la dependencia espacial (104). En este estudio se utilizó el método de INLA para predecir el riesgo de transmisión de dengue a nivel de barrio en Buga y Yopal. En la actualidad, no existen mapas similares para estos dos municipios por lo que los hallazgos podrán ser comparados con los resultados de los análisis de riesgo de transmisión iniciales y con estudios similares en otros lugares.

En este estudio se construyeron modelos para el riesgo de dengue basados en factores entomológicos y demográficos. El modelo que se seleccionó como el más adecuado para la predicción del riesgo de dengue tuvo como covariables el índice de Breteau, índice de pupas/persona y los sitios con alta concentración de personas, e incluyó los efectos de la estructura espacial en el análisis. Con los resultados de este modelo se construyó un mapa de riesgo a nivel de barrio para cada municipio. Aunque, los modelos que incluían la densidad poblacional como covariable reflejaron un buen ajuste, estos modelos no fueron seleccionados para la construcción de los mapas de riesgo. Las características propias de la construcción del modelo en donde la población es considerada, y los estadísticos descriptivos de la densidad poblacional arrojados en los resultados sugieren que esta variable puede ser excluida de los modelos sin que esto signifique grandes variaciones en el modelo final.

Con la estimación de la de tasa de incidencia obtenida se identificaron los barrios en alto riesgo. Los barrios identificados como en alto riesgo fue proporcional al número de barrios por cada uno de los municipios, considerando que el número de barrios en Yopal es mayor (n=105), los barrios que demostraron un alto riesgo de dengue fueron más (n=24) en comparación con Buga (n=9). Los resultados de la predicción de barrios en alto riesgo para Yopal coinciden en 6 barrios (20 de Julio,

Bello Horizonte, Esperanza, Nogal, Nuevo Hábitat y San Mateo) con los identificados como hot spots en el análisis de Getis Ord G_i^* . En Buga, esta coincidencia fue para 1 barrio (Santa Bárbara).

Existen variaciones entre los resultados de los métodos de análisis, las diferencias entre los resultados pueden estar relacionadas con factores propios del método análisis, ya que en el caso de Getis Ord G_i^* se busca identificar agrupaciones espaciales de valores altos (147,149) y el INLA es un método de estimación bayesiana (152,167), que en este caso se utilizó para predecir el riesgo, es decir en relación con el cálculo de los valores esperados de incidencia. Adicionalmente, en el modelo seleccionado se incluyó la estructura espacial de cada municipio en el estudio de la relación entre la ocurrencia de dengue y las variables. Cuando los resultados de los otros métodos de análisis (Getis y análisis estandarizado) se comparan con un modelo en donde no se incluyeron los efectos estructurados del espacio (modelo 1), se logra identificar una mayor similitud.

El uso de métodos Bayesianos es cada día más común en aplicaciones epidemiológicas, médicas y de salud pública (175). Estos métodos han sido aplicados para enfermedades como la leishmaniasis, la malaria y recientemente el dengue. El estudio de Pérez y colaboradores (176), identificó factores de riesgo ambientales para la leishmaniasis cutánea ajustando un modelo de Poisson autorregresivo condicional en un esquema Bayesiano, y construyó un mapa de riesgo a nivel municipal para la región andina en Colombia. En África Salah y colaboradores utilizando un modelo de regresión Poisson Bayesiano jerárquico con efecto espacial para explorar factores sociodemográficos relacionados a la variabilidad espacial de la leishmaniasis cutánea zoonótica (177). En relación a malaria, en Irán se construyó un mapa de riesgo para una provincia, en este caso se aplicó un modelo de efectos aleatorios Poisson para evaluar el efecto de factores ambientales sobre las tasas de incidencia de la malaria (178).

En el caso del dengue, Colombia ha reportado algunos estudios, con la aplicación de métodos Bayesianos. Por ejemplo, un estudio de Martínez *et al*, 2017 busco modelar la asociación entre el registro de casos semanales y las variables meteorológicas, en una ciudad de alta incidencia (Bucaramanga), además, de evaluar el rendimiento a corto plazo del modelo para predecir los casos de dengue. Los modelos se ajustaron aplicando métodos de cadena de Markov Monte Carlo (MCMC) en WinBUGS 1.4, en este caso no se construyeron mapas de riesgo para la ciudad a partir de los resultados (179). Los métodos de cadena de Markov Monte Carlo (MCMC) también se usaron en la identificación de agrupaciones de dengue en Colombia a nivel de municipio y para determinar si los factores ambientales locales (temperatura, precipitación y elevación) estaban asociados con la distribución y la dinámica de la enfermedad (38).

En la aplicación de este tipo de modelos predictivos en el país el estudio con mayor similitud a la presente investigación fue el desarrollado por Adyro *et al*, en

Bucaramanga, en ese estudio se estimó el riesgo relativo de dengue por sección censal (unidad geográfica compuesta por 1-20 bloques) entre 2008- 2015. Se incluyeron como covariables el índice de vegetación de diferencia normalizada (NDVI) y la temperatura de las superficies terrestres (LST), obtenidas por imágenes de satélite. Para ello, adaptaron modelos Bayesianos utilizando simulaciones de MCMC e incluyendo los efectos de la estructura espacial. En este caso se construyeron mapas de riesgo a partir de las estimaciones obtenidas. Los autores de este estudio resaltan el valor la implementación de la estimación del riesgo con las covariables usando modelos Bayesianos para el mapeo a pequeña escala espacial (180).

Al igual que en el presente trabajo de investigación, en el estudio de Bucaramanga se relacionaron los datos con la enfermedad del dengue, utilizando un enfoque de datos de área en pequeña escala, lo que no es común en la literatura. Aquí se reporta como una dificultad encontrar datos de calidad a pequeña escala espacial para generar valores esperados como insumo para los modelos, lo que es importante en la estimación del riesgo del dengue y en la vigilancia de todas las enfermedades de declaración obligatoria (180). Esto resalta la importancia de obtener y construir información poblacional a pequeña escala, como se hizo en nuestro estudio a nivel de barrio en compañía de la administración gubernamental de cada uno de los municipios.

Una de las fortalezas de los modelos predictivos es su capacidad para generar estimaciones en donde no hay datos disponibles. En este estudio el análisis de los datos no reportados se trataron como faltantes. Esto podría generar alguna sobreestimación en los resultados finales. Un estudio en Brasil para predecir la incidencia de leishmania a nivel nacional usando la misma metodología de INLA para el análisis identifico también ausencia de datos, a los cuales trato como faltantes y llevo a cabo un análisis por separado en donde asumieron que los no reportados eran ceros(181). No obstante, los datos con mayor resolución espacial podrían ser capaces de obtener estimaciones más precisas.

La aplicación del método de INLA que es un nuevo enfoque inferencial aplicado en el presente estudio para el análisis de datos rutinarios de los programas de control de dos municipios, resalta la importancia de la aplicación de métodos de modelación geo estadísticos en la identificación de factores relacionados con la transmisión y en la construcción de mapas de riesgo. Esta metodología podría ser desarrollada aún más para abordar las limitaciones y proporcionar predicciones espaciales y temporales más precisas del dengue a nivel de barrio en los municipios.

2.3.3 Fortalezas, limitaciones y recomendaciones

Fortalezas

En general los estudios con datos a nivel de grupo (barrio) utilizan información disponible, lo que permite generar resultados de manera más rápida y a un menor costo que otros estudios.

Se contó con la oportunidad de construir un mapa para cada municipio que describe la organización administrativa a nivel de barrio. Además, fue posible obtener información entomológica y demográfica a este nivel. La información epidemiológica de dengue registrada desde el año 2008, fue ubicada geográficamente a nivel de barrio en más de un 80% de la totalidad.

Para la modelación en este estudio se utilizaron datos epidemiológicos de casos de dengue para un periodo de 9 años (2008-2016), con la ventaja de que tomar un periodo largo de estudio estabiliza las tasas de incidencia.

Este estudio logro integrar información epidemiológica, entomológica y demográfica a una escala pequeña (barrio), a partir de los datos que son colectados y usados de forma rutinaria por los programas de ETV locales. Gracias a ello, fue posible aplicar diferentes métodos de análisis.

El análisis de la información a escalas menores que un municipio pueden aumentar la precisión de los resultados.

Este estudio modelo el riesgo de transmisión de dengue a partir de datos existentes, en una escala que permite entender la heterogeneidad espacial de dengue en un mismo municipio.

La integración de la información con sistemas de información geográfica y la modelación espacial permitió la construcción del primer mapa de riesgo para los municipios de Buga y Yopal a nivel de barrio.

El uso de un método como INLA para la aplicación de modelos de Poisson en el mapeo de las enfermedades da como resultados buenos ajustes para los modelos, y además es eficiente desde el punto de vista informático (menor tiempo de análisis).

El uso de diferentes métodos de análisis permitió identificar barrios que en los tres análisis se encuentran de forma consistente entre los de alto riesgo para la transmisión de dengue.

Limitaciones

La información de casos reportados en el periodo 2008-2016, utilizada para los análisis proviene de los registros oficiales de cada municipio, sin embargo se reconoce la existencia del subregistro de datos, y además no fue posible ubicar el 100% de la información disponible lo que podría ocasionar algún ruido en los resultados finales.

La calidad de la información afectada por datos faltantes podría subestimar la verdadera tasa de incidencia de dengue en los municipios. Se espera que las asociaciones encontradas al momento de la modelación no estén sesgadas.

La información epidemiológica a nivel de barrio puede presentar sesgos relacionados con la veracidad de la información que proporciona el paciente sobre su residencia, el lugar donde este se infectó y la digitación de los datos por parte del personal médico.

En este trabajo, los casos se ubicaron en la vivienda asumiendo que la transmisión fue en este lugar, pero por los motivos anteriormente mencionados no se tiene certeza sobre ello. Se reconoce que los hábitos y ocupaciones de los individuos, la movilización de poblaciones y migraciones puede afectar las tasas de incidencia y ocasionar errores en las predicciones.

Es importante considerar las limitaciones de utilizar la tasa de incidencia como una estimación de riesgo. Las tasas de incidencia están influenciadas por la consistencia del sistema de vigilancia, la organización de los servicios de salud, capacidad del personal de salud para diagnosticar la enfermedad, el acceso de los pacientes al diagnóstico y tratamiento, las migraciones, entre otros.

La limitación en la información entomológica está relacionada con que esta información no es recolectada de forma constante, si no que se cuenta con ella en periodos específicos del tiempo, los datos no estuvieron disponibles a nivel de barrio para todos los años en los que se tuvo datos epidemiológicos. Además, esta información está sujeta al error humano relacionado con el registro y la adecuada identificación de los estadios inmaduros del vector.

En este estudio, no se consideraron otros factores entomológicos (criaderos externos a las viviendas y densidad de adultos) y demográficos (nivel socioeconómico, etc) que pueden estar relacionados con la transmisión de dengue a nivel de barrio.

El error en la medición de la densidad poblacional (hab/km²) esta mediado por sus dos componentes. El número de habitantes que proviene de varias fuentes y el área del municipio fue calculada en con base al mapa de polígonos de los municipios. Aunque se utilizó el mapa digital de los barrios que puede no

representar todos los reales límites geográficos, la información fue construida y verificada con la administración local se espera que esto no tenga una influencia significativa para los hallazgos aquí encontrados.

Además de tomar valores promedios de las co variables entomológicas para cada municipio, el modelo construido en esta investigación no consideró la variación temporal de la información, ignorando la estacionalidad de los fenómenos biológicos del vector a corto y largo plazo.

El modelo de predicción que se construyó explica parcialmente la variación espacial en el riesgo de Dengue con base en factores entomológicos y demográficos. Los residuales del modelo de predicción pueden ser debidos a varios factores, como por ejemplo la diferencia en la temporalidad de los datos. En este estudio se utilizó información de diferentes fuentes de información con diferentes periodos de recolección. Los datos epidemiológicos se obtuvo para un periodo de 9 años (2008-2016) con la población a riesgo registrada en la actualidad y que proviene de diferentes fuentes de información (Alcaldía municipal, Sistema de acueducto, Juntas de acción comunal etc), datos entomológicos que correspondieron a valores promedios para un periodo de dos años (2014-2016). Ya que no se consideró el factor tiempo en los análisis, se asume que éste no afecta significativamente los resultados.

CONCLUSIÓN

La modelación espacial para la estimación del riesgo permite capturar forma adecuada la heterogeneidad espacial en la transmisión del dengue, un método como el INLA puede resultar en una mayor precisión de los resultados. Sin embargo, en los tres métodos de análisis se lograron determinar barrios que consistentemente fueron identificados en alto riesgo, estos barrios son los que se denominan como hot spots y son los barrios en los que los programas de control de las ETV deberían focalizar las acciones.

Recomendaciones

Fortalecer el sistema nacional para el registro de casos de dengue, identificando el número de variables necesarias realmente necesarias para el sistema, esto daría mayor agilidad para el personal médico y generaría que los datos puedan tener un registro con mayor certeza de datos personal y de afectación por la enfermedad.

Obtener datos de criaderos externos a las viviendas (sumideros, canales de aguas lluvias, alcantarillas etc) que puedan estar aportando a la cría de estadios inmaduros de mosquitos *Aedes*.

Realizar mayores repeticiones de las evaluaciones entomológicas a nivel de barrio e incluir información sobre la densidad de adultos, esto podría aumentar la precisión de los resultados.

Incluir en el análisis datos que den cuenta del conocimiento, comportamiento, prácticas y actitudes de la población frente a la transmisión de dengue en cada uno de los barrios. El análisis de forma integrado de información sociales junto a datos epidemiológicos y entomológicos, podría ayudar a entender patrones de transmisión de la enfermedad en cada uno de los municipios.

El modelo espacial construido puede servir para el análisis de otros factores demográficos, sociales y entomológicos.

Abordar otros temas como: exploración de patrones de incidencia, evaluación de factores demográficos, umbrales de índices entomológicos etc.

Replicar los métodos de análisis con características espaciales para enfermedades como el Zika y el chikungunya, considerando que ambas son transmitidas por los mismos vectores (*A. aegypti* y *A. albopictus*) y se encuentran presentes en ambos municipios.

CAPITULO 3. Estrategias de intervención para prevenir la transmisión del dengue en barrios de alto riesgo, en los municipios de Buga y Yopal.

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

El análisis de correlación y auto correlación espacial de variables asociadas con transmisión de dengue, permitió seleccionar variables y determinar los niveles de riesgo de transmisión en los municipios de Buga y Yopal. Con la estratificación realizada a nivel de barrio, y la identificación de los barrios en alto riesgo como hot spots, se espera proporcionar una herramienta para la focalización de acciones en los programas de ETV municipales (Capítulo 1-2). Se ha planteado que caracterizar las zonas geográficas según el nivel de riesgo y concentrar los esfuerzos de control en áreas con alto riesgo de transmisión, podría mejorar la calidad de la implementación de las intervenciones, cubrir más viviendas y/o sitios en un área designada, la carga de trabajo podría estar mejor equilibrada, y se podría lograr una medida de control más efectiva, eficiente y sostenible (35).

En este capítulo, se definió un protocolo para el diseño de intervenciones enfocadas a la prevención de dengue en los barrios en alto riesgo e identificados como hot spots en cada municipio como resultado del análisis espacial de las variables asociadas a la transmisión de dengue. Considerando este protocolo y la selección de barrios se diseñó una estrategia dirigida al control vectorial, para prevenir la transmisión de dengue en Buga y Yopal.

3.1.1 Protocolo para el diseño de una intervención

Inicialmente, la intervención se planteó como una investigación operacional, en la que el estudio no es aleatorizado y con un diseño por etapas. Para ello, los barrios que ya fueron identificados como hot spots basados en las características entomológicas, epidemiológicas y demográficas que intervienen en la transmisión local del dengue, se incluirán paso a paso. En los municipios de Buga y Yopal, se identificaron 4 barrios en alto riesgo de transmisión de dengue, y se diseñó una estrategia de intervención específica, basada en los resultados de la caracterización entomológica y demográfica a nivel de barrio.

En esta propuesta, los barrios que son incluidos y la secuencia de intervención se decidieron de antemano, en relación, con las observaciones realizadas en el marco de este proyecto sobre la capacidad técnica de los programas de ETV y algunos aspectos sociodemográficos del barrio (acceso a servicios públicos, condiciones generales del barrio, actividad comercial etc.). Sin embargo, estos temas pueden estar sujetos a discusión ya que se debe considerar la importancia de los riesgos entomológicos y las necesidades propias del equipo local de ETV. Todo esto debe ser evaluado con los encargados de los programas en los municipios.

3.1.1.1 Barrios de intervención y de “control”

Barrios de intervención: De los barrios hot spot identificados mediante la aplicación del modelo INLA y que preferiblemente se mantuvieron de forma consistente en alto riesgo en los otros dos tipos de análisis (Análisis estandarizado y Getis Ord G_i^*) se seleccionaron 4 barrios en cada municipio. Para estos 4 barrios se diseñó una intervención por etapas que sea adicional a las acciones rutinarias del programa de control.

Barrios “control”: Los barrios identificados como hot spots y que fueron seleccionados para la intervención servirán de control mientras no se aplique un método de control específico, adicionalmente también se debe escoger un barrio hot spot de aquellos que no fueron seleccionados como control externo y con características demográficas y entomológicas similares.

3.1.1.2 Diseño de la Intervención

La intervención se diseñó acompañada además de las actividades rutinarias de los programas de ETV. Se proyectó que en el primer año se introduzcan los barrios 1 y 2, y en el segundo año los barrios 3 y 4 (Cuadro 24).

En el Cuadro 24 se muestra el esquema de la intervención paso a paso (“step by step”) con intervalos de tiempo de seis (6) meses, en donde las equis (x) indican que la intervención específica se realizará en estos barrios en ese momento, además de las actividades rutinarias del programa de control de vectores (fumigaciones, campañas de lavado de tanques, etc). En los periodos donde no esté la equis (x), se planteó sólo la aplicación de las actividades rutinarias del programa de ETV.

Cuadro 24. Diseño por etapas para la introducción de intervenciones específicas para 4 barrios identificados como hot spots de dengue en los municipios de Buga y Yopal.

Municipio	Barrio	Año 2018		Año 2019	
		1 semestre	2 semestre	1 semestre	2 semestre
Buga	Barrio 1	X	x	x	x
	Barrio 2		x	x	x
	Barrio 3			x	x
	Barrio 4				x
Yopal	Barrio 1	X	x	x	x
	Barrio 2		x	x	x

Barrio 3	x	x
Barrio 4		x

Para el diseño de la intervención se tuvieron en cuenta elementos que resultaron del análisis de la caracterización entomológica y demográfica de los barrios, además algunas experiencias de estudios de intervención utilizando métodos de control reportadas en la literatura y compartidas en el marco del trabajo conjunto con la Red DENTARGET. En el diseño de la intervención se tuvieron en cuenta los siguientes elementos clave:

- Las acciones son para implementar en los barrios hot spots identificados por el análisis de estratificación de riesgo.

- Las acciones tienen como principio general actuar de manera proactiva antes de ingresar a una temporada de brote epidémico por dengue, y no como una estrategia reactiva en donde se aplican las acciones una vez que aumentan los casos de dengue.

- Aplicación de las intervenciones: cualquiera de las intervenciones se realizará bajo la responsabilidad de los programas de control de ETV y con la posibilidad de contar con un grupo de investigación local que acompañe este proceso para la documentación del mismo, la organización de las sesiones de capacitación de acuerdo con las necesidades de los actores involucrados, y la evaluación de la efectividad y costo.

- Las estrategias deben tener un seguimiento y evaluación constante con el fin de que los hallazgos sobre la implementación de los métodos puedan ser considerados y aplicados en otros barrios a intervenir.

- Se debe trabajar en el fortalecimiento de la capacidad técnica de los programas de ETV, en donde se considere la capacidad analítica a nivel de barrio por parte del personal operativo de ETV, con esto se espera lograr una mejor calidad en las encuestas entomológicas que por ejemplo consideren los índices de adultos en viviendas y en lugares con alta movilidad. Además, de conducir acciones que posibiliten vigilar fenómenos como el ausentismo en las escuelas y en el trabajo ocasionado por las infecciones con dengue.

- La estrategia de intervención para cada barrio contiene acciones y/o métodos aplicados anteriormente y/o con efectividad probada y de acuerdo con los resultados de la caracterización de los barrios pudo ser uno o más de los siguientes:

- Control del sitio de reproducción del Aedes: dirigiendo las actividades de gestión ambiental hacia los criaderos potenciales más frecuentes y los sitios más productivos para el mosquito *Aedes*. Para ello, se consideraron los datos sobre el

tipo de criaderos, los criaderos positivos a los estadios inmaduros y el número de pupa por criadero. Se planteó que las actividades sean implementadas por los técnicos de control ETV en coordinación con otros sectores, después de discusiones y como resultado de una coordinación intersectorial. En cualquier caso, se enfatiza en que la comunidad debe estar activamente involucrada en las actividades.

- Criaderos externos y crípticos: En algunos de los barrios se planteó la necesidad de caracterizar el entorno de las viviendas (calles, lotes, parques etc), y la identificación de los criaderos crípticos que pueden producir más *Aedes* que los recipientes visibles (182–184) los cuales que no han sido caracterizados en las encuestas entomológicas rutinarias.
- Medidas de control dirigidas al control del *Aedes* adulto: Estas acciones se plantearon dependiendo de la estructura de los barrios y la naturaleza de los riesgos, se consideró la aplicación residual en el interior de las viviendas, el uso de materiales impregnados con insecticida (cortinas(185–187), tapas o mallas para contenedores de agua(186)), el uso de trampas para adultos y la necesidad de contar con una evaluación sobre la susceptibilidad a los insecticidas de las poblaciones locales del *Aedes*, para seleccionar el insecticida con susceptibilidad probada.
- Focalización en sitios con alta concentración o movilidad de personas: las escuelas, hospitales, hogares infantiles etc (Anexo 3) que fueron identificados, deben ser caracterizados en sus niveles de riesgo para la transmisión. Con los datos se deberán seleccionar acciones enfocadas a mitigar los riesgos entomológicos identificados.
- Actividades de promoción de la salud y movilización social: se seleccionaron acciones para aumentar el conocimiento de la población sobre el dengue y su transmisión, así como la promoción en la población de comportamientos adecuados para evitar la reproducción del vector (evitar almacenamiento de agua, tapado de recipientes, lavado de tanques etc). De igual forma, se contempló la aplicación de encuestas de conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) para la caracterización social de los barrios.

3.1.1.3 Colección y análisis de datos

Para medir el efecto de las intervenciones se deben considerar el impacto a corto, mediano y largo plazo. Aunque se reconoce como finalidad de las intervenciones contribuir en la disminución de la transmisión de dengue en estos municipios, el impacto de las intervenciones sobre la epidemiología del dengue puede tardar

varios años en ser evidente para las medidas epidemiológicas comúnmente usadas.

Por ello, en el protocolo definido para el diseño de las intervenciones se propone definir medidas de efecto enfocadas principalmente a medir los cambios relativos en la infestación entomológica en los barrios de alto riesgo.

A) Recolección de datos: para la realización de las intervenciones se propuso que la información sobre la infestación entomológica de los mosquitos del género *Aedes* se registre mensualmente de forma rutinaria en los barrios en alto riesgo seleccionados para las intervenciones, tomando una muestra aleatoria de las viviendas. Para ello, se proponen los indicadores entomológicos de uso frecuente en los programas de ETV (ver adelante). Adicionalmente, se propone contar con el análisis de los levantamientos entomológicos realizados comúnmente para todo el municipio en el marco de los programas, generalmente, estos son realizados tres veces al año.

Cuando sea posible o el método de control se enfoque específicamente al estadio adulto se propone definir el número de casas con *Aedes* adultos y el número de adultos recolectados de forma rutinaria cada mes. Para la captura de adultos se propone identificar e instalar un sistema de trampa (Trampas AGO del CDC (188), BG Sentinel® (189) etc). En el caso de que esto no sea posible el uso de aspiradores manuales es también una estrategia aceptada.

Definición de indicadores: Los indicadores entomológicos a considerar para la evaluación de los métodos aplicados dependerán de la intervención que se seleccione, y del estado de maduración sobre el que está enfocado el método a aplicar. En consideración con esto y con las actividades rutinarias de los programas de control de ETV municipales, se propone para:

Estadios inmaduros (huevo, larva y pupa)

- Índice de Breteau (número de criaderos positivos para estadios inmaduros de *Aedes* / 100 casas inspeccionadas)
- Índice de criaderos (número de criaderos positivos a estadios inmaduros del *Aedes* / 100 potenciales criaderos inspeccionados)
- Índice de la casa (número de casas con al menos un contenedor positivo para etapas inmaduras de *Aedes* / 100 casas inspeccionadas)
- Índice de pupa/persona (número absoluto de pupas de *Aedes* recolectadas / número de personas en las viviendas evaluadas).
- Número absoluto y tipo de criaderos potenciales registrado por vivienda.

Adultos:

- Índice de adultos por casa (número de casas con al menos un mosquito *Aedes* adulto / 100 casas inspeccionadas)
- Número absoluto de mosquitos *Aedes* adultos recolectados / número de casas evaluadas.

-Densidad relativa de hembras

B) Tamaño de muestra: Se plantea que para determinar el tamaño de muestra adecuado para las mediciones entomológicas, se consideren los datos previamente colectados para los barrios en el marco de este proyecto en el caso de estadios inmaduros (larva y pupas). Con base en estos datos la muestra se puede estimar siguiendo el método de Krebs (1999) (190), como se propuso por Ocampo y colaboradores 2014 (183). De forma específica, en esta metodología se usa la siguiente ecuación: $n = (100 \times Z_{1-\alpha/2})^2 \times ((1/\mu) + (1/k))/r^2$, donde $\alpha = 0.05$ para límites de confianza del 95%, dando $Z = 1.96$, μ es la media, k es el parámetro de dispersión y r es el porcentaje de precisión requerido. Los datos previos deben ser utilizados para calcular el μ y el k de los índices a calcular.

C) Situación previa a la intervención: Adicionalmente, durante el trabajo de caracterización de los barrios en el marco de este proyecto se identificaron aspectos socio-demográficos que se tuvieron en cuenta para las intervenciones. En el diseño de la intervención se definieron tres puntos comunes e iniciales que deben ser aplicados previamente en todos los barrios, los cuales se describen a continuación:

1. Muestreo de línea base o pre-intervención, para verificar condiciones similares en la variable respuesta principal. De forma que se cuenten con datos actuales sobre la situación e infestación por el mosquito del genero *Aedes* en el barrio.
2. Caracterización social mediante la aplicación de una encuesta de conocimientos actitudes y prácticas (CAP) sobre el dengue.
3. Identificación de líderes comunitarios y sociales que puedan servir como facilitadores en las acciones con participación comunitaria.

D) Plan de análisis: Evaluación del efecto entomológico dentro de los barrios hot spots, comparando la información de la siguiente forma:

- Comparación de los datos pre y post a la intervención en los barrios hot spots por separado.

-Comparación de datos durante el período de intervención y los cambios generados a lo largo del tiempo en los barrios hot spots por separado.

Adicionalmente, se propone que de acuerdo a las posibilidades operativas de los programas y con el apoyo de un equipo de investigación se realicen mediciones relacionadas con:

- Cambios en el riesgo y determinantes del nivel de riesgo en las áreas hot spots y en el municipio en general. Para esto, se utilizan los datos recolectados de forma rutinaria como se mencionó anteriormente (Capítulo 1 y 2) para definir los niveles de riesgo en los barrios de un análisis de datos entomológicos, epidemiológicos y demográficos.

- Evaluación de costos: evaluar los costos de la intervención desde la perspectiva del programa de ETV. Colectando datos sobre la utilización de los recursos y el gasto para todas las actividades, a partir del registro de actividades, registros contables y la imputación de costos indirectos a los métodos aplicados.

3.1.1.4 Análisis de implementación de las estrategias

Análisis estadístico

Aunque las estrategias escogidas para la intervención son variadas y dependen de los factores identificados para cada barrio seleccionado en los municipios de Buga y Yopal, en general se sugiere considerar alguno o varios aspectos que se describen a continuación para el análisis estadístico de las acciones que sean ejecutadas:

- Análisis exploratorio y descriptivo:
 - Análisis descriptivo de los índices entomológicos por barrio (pre y pos-intervención).
 - Análisis descriptivo de variables socio-demográficas y actitudes y prácticas de la población del barrio con en intervención
 - Análisis descriptivo : tasa de captura de mosquitos/trampa/día
- Análisis bivariado:
 - Si las variables tienen distribución normal: Se sugiere utilizar un ANOVA para comparar las medias del número de mosquitos (pupas o adultos) capturados por vivienda, por barrio y periodo de intervención.
 - Si las poblaciones son independientes, no tienen una distribución normal y existe heterocedasticidad, una prueba no paramétrica como la Kruskal Wallis es la apropiada para determinar diferencias entre las medianas del número de mosquitos (pupas o adultos), por barrio y periodo de intervención.
- Correlación:

En caso de ser posible, es bueno contar con los valores mensuales de temperatura y precipitación acumulada, estos datos se deben asociar a los indicadores entomológicos mensuales a través de correlaciones de Spearman. Analizando dentro del mismo mes y también con el mes anterior, para tener en cuenta posibles efectos de las variables ambientales mencionadas en la densidad de inmaduros y adultos de mosquitos.
- Análisis multivariado: Desarrollar un modelo lineal mixto generalizado (GLMM) para evaluar el efecto de la intervención en la reducción de las densidades de mosquitos *Aedes*. Estos modelos son útiles para analizar

datos que contienen errores no normales y, al mismo tiempo, controlar correlaciones entre observaciones agrupadas.

3.2 Selección de intervención específica para cada barrio

3.2.1 Municipio de Buga

3.2.1.1 Selección de Barrios:

Con base en los resultados de la aplicación del modelo de aproximación anidada de laplace (INLA), se definieron los barrios hot spots, de estos barrios se seleccionaron 4 para el diseño de una intervención. En Buga se seleccionaron los barrios: José María Cabal, Ricaurte, San Juanito y La Esperanza.

3.2.1.2 Caracterización entomológica y demográfica de los barrios:

Con base en los levantamientos entomológicos realizados en el marco de esta investigación y mencionados anteriormente (capítulo 1), se evaluaron los promedios del índice de Breteau, pupas/persona, la frecuencia y tipos de criaderos registrados para cada uno de los barrios seleccionados. Adicionalmente, se caracterizaron los sitios de alta movilidad humana en los barrios. Para la caracterización entomológica se utilizó el sistema de información para la vigilancia entomológica denominado VECTOS, con el apoyo de este sistema se obtuvieron las gráficas por barrio que se describen a continuación:

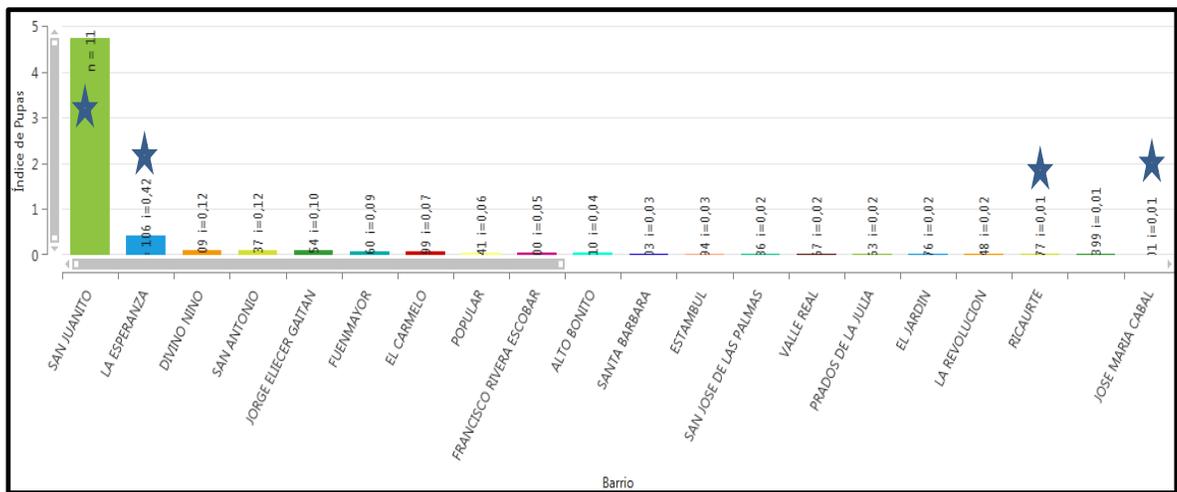


Figura 31. Índice de pupas por persona calculado a nivel de barrio en el municipio de Buga a partir de los datos registrados en los dos levantamientos entomológicos realizado (Agosto 2014 y Octubre 2016).

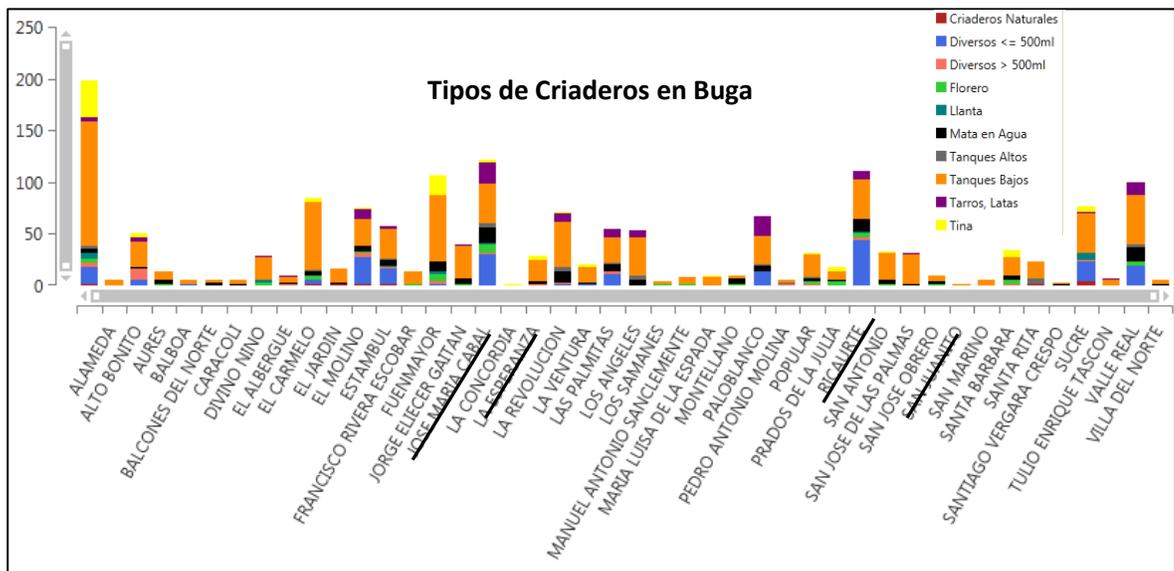


Figura 32. Tipos de criaderos identificados a nivel de barrio en el municipio de Buga identificados en los dos levantamientos entomológicos realizado (Agosto 2014 y Octubre 2016).

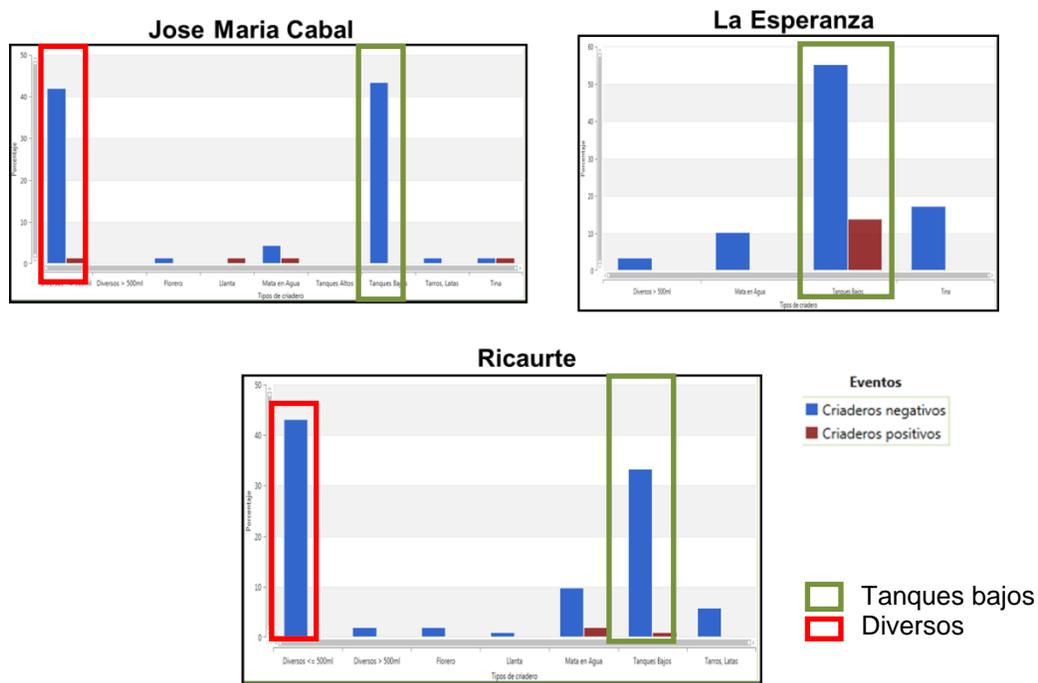


Figura 33. Porcentaje de criaderos positivos a nivel de barrio identificados en los dos levantamientos entomológicos (Agosto 2014 y Octubre 2016) realizados en los 4 barrios seleccionados para intervención en el municipio de Buga.

Los datos entomológicos de los 4 barrios evidenciaron que en general el número de pupas/persona (PP) en cada uno de los barrios está por debajo del umbral de 0.5 - 1.5 definido por Focks 2000 (191) para considerar un área en alto riesgo entomológico; solo el barrio San Juanito registró un valor PP=3.7. Sin embargo, cuando se evalúan los resultados se evidencia que en el caso del barrio San Juanito solo se encontró un criadero positivo para estadios inmaduros del *Aedes* (gráfica no mostrada), que correspondió a un tanque bajo (Figura 32). Los tanques bajos fueron el criadero potencial más frecuente en los 4 barrios (Figura 33), y el barrio Jose María Cabal contó además con un alto porcentaje de diversos <500ml (42% de los potenciales criaderos). Al evaluar la positividad de los criaderos se identifica que para este barrio en un porcentaje bajo (<3% del total de criaderos evaluados) los diversos <500ml, tinas, llantas y matas en agua tenían presencia de estadios inmaduros del *Aedes*.

Los barrios La esperanza y Ricaurte tuvieron positividad en los tanques bajos, adicionalmente en este último también se registraron matas en agua positivas, sin embargo nuevamente estos porcentajes son bajos en ambos barrios (<3%). En el caso de la caracterización demográfica se identificaron el tipo y número de sitios con alta concentración o movilidad humana en cada uno de los barrios, de acuerdo a lo establecido en el Anexo 3, para el caso de los barrios seleccionados. El barrio José María Cabal fue el barrio que registró el mayor número de sitios con alta movilidad humana (n=21) principalmente enfocados a las actividades comerciales, seguidos por Ricaurte (n=5) y San Juanito (n=3), en La Esperanza no se identificaron este tipo de sitios, sin embargo este barrio es el de mayor densidad poblacional (26418.42 población/Km²) y está entre los de menor estrato socioeconómico (2-3) entre los 4 seleccionados (Cuadro 25).

Cuadro 25. Datos demográficos de los barrios hot spots seleccionados en el municipio de Buga para el diseño de una intervención focalizada.

Barrio	Densidad Poblacional (Km ²)	Estrato socioeconómico	N Sitios alta concentración
Jose Maria Cabal	2035.3	3 y 4	21
La Esperanza	26418.4	2 y 3	0
Ricaurte	8238.4	2 y 3	5
San Juanito	1352.9	4	3

3.2.1.3 Intervención diseñada de forma específica para cada uno de los 4 barrios en Buga

El municipio de Buga de forma general registró baja positividad de los estadios inmaduros dentro de las viviendas, esto también incluye los 4 barrios seleccionados para la aplicación de una intervención. Los resultados entomológicos sugieren que se requiere la identificación de criaderos crípticos y/o externos a las viviendas que puedan estar aportando en mayor magnitud a las densidades del *Aedes* en el municipio. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Ocampo et al (2014), en este estudio se evidencio una baja productividad del *Aedes* en las viviendas y la presencia de sumideros (cajas de agua lluvia en las calles) altamente productivos para los estadios inmaduros del vector en todo el municipio. El desarrollo de una estrategia focalizada a estos sitios permitió la reducción de los casos de dengue durante el periodo de aplicación de la estrategia (183).

En la propuesta de intervención realizada para los barrios hot spots de Buga se analizaron los datos a nivel de barrio con el fin de mitigar los riesgos entomológicos específicos a cada uno de ellos y algunas particularidades socio demográficas observadas en cada uno durante este trabajo. No obstante, se reconoce la necesidad de adicionar la información sobre los criaderos externos como los sumideros y la aplicación de una estrategia continúa para el control de estos, con el fin de lograr una mayor efectividad de las acciones.

En el caso del municipio de Buga incluyendo los 4 barrios seleccionados, se propone que inicialmente se defina un método de control y seguimiento continuo para los sumideros. Una vez se cumpla con el control de estos criaderos externos, se inicie con una estrategia de intervención paso a paso (Cuadro 24) focalizada en los 4 barrios seleccionados. A partir de este precepto se sugieren estrategias específicas a cada barrio, e indicadores de cumplimiento para cada una de ellas de la siguiente manera:

Barrio 1: José María Cabal

Periodo de inicio: Primer semestre del año 2018

Estrategia:

- a) Fortalecimiento de la capacidad técnica: Formación de técnicos para la identificación, mapeo y gestión de riesgos entomológicos a nivel de barrio y en el desarrollo de actividades con participación comunitaria.

Indicador:

-Capacitaciones programadas y realizadas con personal técnico.

- b) Focalización en sitios con alta concentración o movilidad de personas: Para esto se propone caracterizar socio-demográficamente la comunidad de comerciantes en el barrio y diseñar e implementar una estrategia de movilización social para la comunidad de comerciantes con el fin de reducir los factores que favorecen la reproducción del *Aedes*.

Indicadores:

- Descripción de la distribución (edad, género, ocupación, actividad comercial y formalización).
- Encuesta de conocimiento, actitudes y prácticas (CAP) aplicada y analizada.
- Estrategia de movilización social diseñada.
- Actividades de movilización ejecutadas.

- c) Control del sitio de reproducción del *Aedes*: gestión ambiental de los sitios de cría del mosquito como la recolección de inservibles en viviendas y sitios de alta concentración de personas. Además, de la ejecución de actividades enfocadas al manejo adecuado de los tanques bajos.

Indicadores:

- Número de jornadas programadas y realizadas para la eliminación de inservibles.
- Jornadas realizadas para el manejo de tanques bajos.
- Índices de estadios inmaduros pre vs índices de estadios inmaduros post.

Justificación: Los datos entomológicos demostraron la presencia frecuente de tanques bajos y diversos (que se refieren a los inservibles). Se seleccionó una estrategia que considerara la movilización social en la comunidad de comerciantes, ya que esta comunidad está presente en gran magnitud en esta área. El barrio tiene alta movilidad humana por ser parte del centro turístico del municipio debido a la localización de la basílica (esta iglesia recibe ~3 millones de peregrinos al año) lo que también deriva en la alta presencia de espacios dedicados a la actividad comercial. Con la movilización social se espera modificar los factores que están favoreciendo la cría del mosquito en el sector.

Barrio 2: Ricaurte

Periodo de inicio: Segundo semestre del año 2018

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud: Diseño de una estrategia de comunicación para la prevención del dengue y desarrollo de talleres comunitarios dirigidos a la capacitación en actividades de prevención del

dengue y buenos hábitos de comportamiento (lavado y tapado de tanques, evitar almacenamiento de agua, etc).

Indicadores:

-Estrategia de comunicación social implementada

-Jornadas de formación en buenos hábitos de comportamiento alrededor del dengue.

- d) Control del sitio de reproducción del *Aedes*: gestión ambiental de los sitios de cría del mosquito que en este caso estarían enfocados a los tanques bajos y los diversos (inservibles).

Indicadores:

Jornadas de recolección de inservibles

Jornadas de capacitación en lavado de tanques y no almacenamiento de agua.

Justificación: se propuso como estrategia la promoción comunitaria de la salud en consideración con el porcentaje de criaderos potenciales disponibles en el barrio (diversos y tanques bajos). En este barrio se consideró que al trabajar con la población en conocimientos sobre la transmisión del dengue y la disminución de sitios de cría disponibles para el *Aedes*, se puede mitigar los riesgos entomológicos identificados en el barrio.

Barrio 3: San Juanito

Periodo de inicio: Primer semestre del año 2019

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud y movilización social: Trabajo con la comunidad, líderes comunitarios y personal técnico de ETV con el fin de identificar un método para el control de adultos y la implementación ajustada a las características sociales del barrio.

Indicadores:

- Líderes sociales capacitados en prevención del dengue.

-Talleres comunitarios de capacitación y socialización de resultados de evaluación entomológica.

- b) Medidas de control dirigidas al *Aedes* adulto: Como resultado del trabajo y concertación con la comunidad se sugiere seleccionar un método de control enfocado al control del mosquito adulto, dependiendo de las características de las viviendas y las posibilidades operativas del programa municipal de ETV se sugiere seleccionar entre: cortinas impregnadas o trampas para la captura de adultos.

Indicadores:

Talleres comunitarios la identificación de un métodos de control

Jornadas de seguimiento al uso del método de control seleccionado

Justificación: De los 4 barrios seleccionados este es el de mayor incidencia acumulada (509/100000 habitantes). Un control de adultos está más cerca de intervenir de forma directa en la transmisión que un control de larvas. Los criaderos potenciales identificados fueron los tanques bajos, los diversos (inservibles) y matas en agua con un bajo porcentaje de positividad a los estadios inmaduros del *Aedes* (<3%), por esto se considera adecuado para este barrio una medida dirigida a los adultos. Se sugiere que la selección de un método de control dirigido a los adultos como las cortinas impregnadas o las trampas para la captura de adultos, puede ser una buena estrategia a aplicar en estas áreas, ya que la estructura y número de habitantes (<1500 habitantes) en ambos resulta óptima para la adquisición de estos métodos que requieren de una inversión adicional, además permitiría un mejor seguimiento y evaluación de la implementación para determinar su posible uso en barrios hot spots de mayor tamaño en el municipio.

Barrio 4: La Esperanza

Periodo de inicio: Segundo semestre del año 2019

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud y movilización social: Trabajo con comunidad para socialización de evaluaciones entomológicas y el manejo adecuado de los tanques bajos
- b) Control del sitio de reproducción del *Aedes*: acciones de gestión ambiental para el manejo adecuado de tanques bajos y el diseño de una estrategia que permita seleccionar un método que permita un mejor control de los tanques bajos, se sugiere trabajar con la comunidad para concertar uso de métodos como el uso de mallas o tapas impregnadas sobre los tanques.

Justificación: Los tanques bajos fueron los criaderos de mayor frecuencia en el barrio, con un porcentaje de positividad del 14%, por lo que se consideró la utilización de un método enfocado a los tanques bajos. Se considera que se puede evaluar y seleccionar en concertación con la comunidad un método como las mallas o tapas impregnadas. Este es un barrio pequeño y con un número de habitantes <1500, por tanto, por lo que es más asequible la adquisición por parte de los programas de ETV y permitiría un mejor seguimiento y evaluación de la implementación de este tipo de métodos para determinar su posible uso en otros barrios hot spots.

3.2.2 Municipio de Yopal

3.2.2.1 Selección de Barrios:

Nuevamente con los resultados del análisis espacial aplicando el modelo INLA para Yopal, se identificaron los barrios hot spots y se seleccionaron los barrios 20 de Julio, Bello Horizonte, Esperanza y Nuevo Hábitat 1.

3.2.2.2 Caracterización entomológica y demográfica de los barrios

Los tres levantamientos entomológicos realizados en el marco de esta investigación (Septiembre-Noviembre 2015 y Junio 2016), fueron registrados y analizados con el apoyo del sistema de información VECTOS. Con estos datos se evaluaron los promedios para la frecuencia y productividad de criaderos, así como el número de pupas por persona.

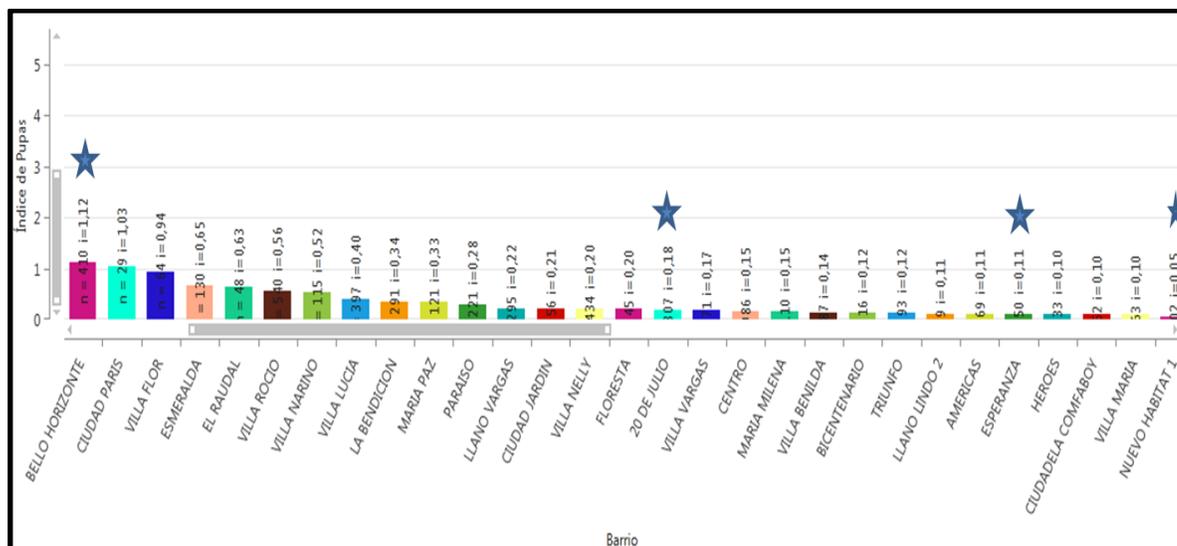


Figura 34. Índice de pupas por persona calculado a nivel de barrio en el municipio de Yopal a partir de los tres levantamientos entomológicos realizado (Septiembre-Noviembre 2015 y Junio 2016).

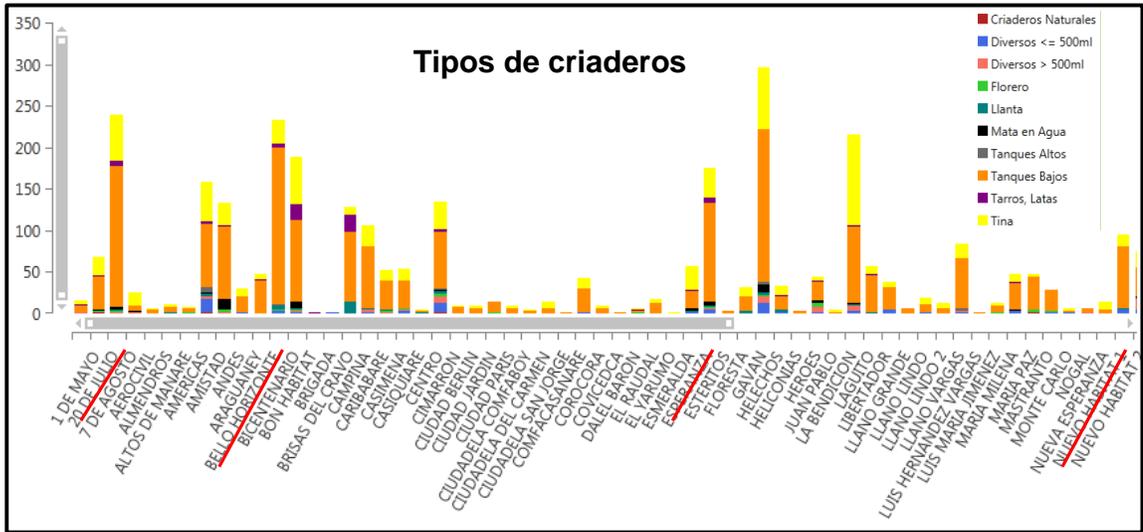


Figura 35.Tipos de criaderos identificados a nivel de barrio en el municipio de Yopal identificados en los tres levantamientos entomológicos realizados (Septiembre-Noviembre 2015 y Junio 2016).

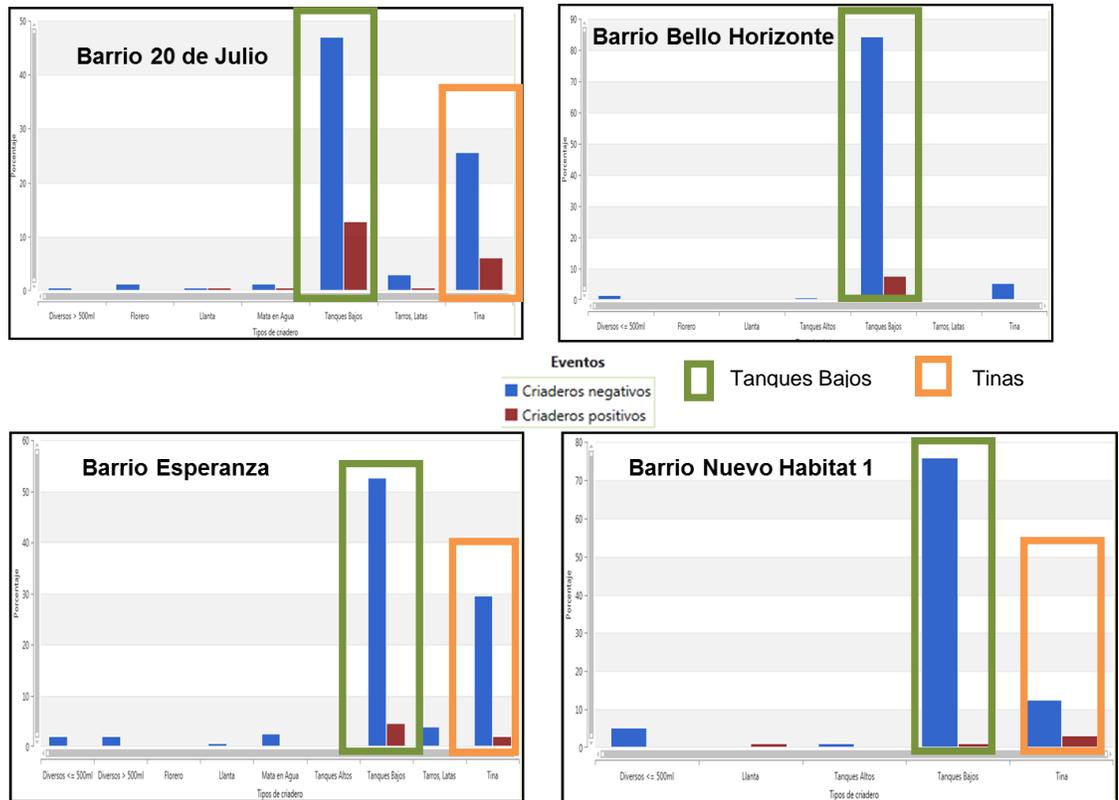


Figura 36. Porcentaje de criaderos positivos a nivel de barrio identificados en los dos levantamientos entomológicos realizados en el municipio de Buga (Septiembre-Noviembre 2015 y Junio 2016).

El índice de pupas/persona evidencio el mayor valor en el barrio de Bello horizonte (PP=0.89), sin embargo este valor y el de los barrios 20 de Julio (PP=0.24), Esperanza (PP= 0.23) y Nuevo Hábitat 1 (PP=0.06) nuevamente permanecen por debajo de los umbrales sugeridos por Focks 2000 (191) (Figura 34). En los 4 barrios seleccionados, el potencial criadero de mayor frecuencia registrado son los tanques bajos y las tinas (Figura 35). Al evaluar la positividad de los criaderos para estadios inmaduros nuevamente los tanques bajos y las tinas son los de mayor porcentaje de positividad, siendo el barrio 20 de Julio el que registra los mayores porcentajes de positividad (Tanques bajos= 13.4% y Tinas=5%) (Figura 36).

Los datos demográficos registrados en los barrios demostraron que el barrio de Bello horizonte evidencia el mayor número de sitios con alta concentración de personas (n=8), los barrios 20 de Julio (n=6), Esperanza (n=6) y Nuevo hábitat 1 (n=2), estuvieron por debajo de este número en lo relacionado a este tipo de sitios según lo definido en el Anexo 6. El barrio 20 de Julio tuvo la mayor densidad poblacional por Km² (10261.7 población/Km²). En este municipio no se contó con información sobre el estrato socioeconómico.

Cuadro 26. Datos demográficos de los barrios hot spots seleccionados en el municipio de Buga para el diseño de una intervención focalizada.

Barrio	Densidad Poblacional	N Sitios alta concentración
20 de Julio	10261,7	6
Bello Horizonte	13248,7	8
Esperanza	6818,7	6
Nuevo Habitat 1	5139,7	2

3.2.2.3 Intervención diseñada de forma específica para cada uno de los 4 barrios en Yopal.

El municipio de Yopal tiene una capacidad operativa superior al municipio de Buga, con un mayor número de técnicos de ETV (Técnicos=13). Además el equipo profesional del programa tiene experiencia previa en la implementación de algunas intervenciones de forma específica y en el trabajo con comunidad para las acciones de movilización social (155).

En el caso de los barrios, seleccionados: 20 de Julio, Esperanza, Bello Horizonte y Nuevo Hábitat 1, el índice de pupa/persona estuvo por debajo de 1.5 (191), sin embargo, son mayores que los calculados para los barrios de Buga. En estos barrios se observó una alta frecuencia de tanques bajos y tinas con

almacenamiento de agua, así como un mayor porcentaje de positividad comparado con lo registrado en el municipio de Buga. Estos resultados están relacionados con los problemas que ha tenido el municipio durante los últimos años en su sistema de acueducto, lo que genera que el servicio de agua no sea constante y que se produzca un aumento en el almacenamiento de la misma por parte de la población.

Considerando el esquema de intervención escalonada (Cuadro 24), se propuso una intervención específica para cada barrio seleccionado. Los métodos seleccionados en los barrios consideraron algunas características demográficas registradas. En algunos de ellos los métodos propuestos en las intervenciones pueden repetirse considerando la similitud en los hallazgos entomológicos.

Barrio 1: 20 de Julio

Periodo de inicio: Primer semestre del año 2018

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud: Diseño de una estrategia de comunicación comunitaria para la prevención del dengue y desarrollo de talleres comunitarios dirigidos a la capacitación en actividades de prevención del dengue y buenos hábitos de comportamiento (lavado y tapado de tanques, evitar almacenamiento de agua, etc).

Indicadores:

- Estrategia de comunicación social implementada
- Jornadas de formación en buenos hábitos de comportamiento alrededor del dengue.

- b) Control del sitio de reproducción del *Aedes*: diseño de una estrategia con participación comunitaria y selección de un método que permita el control de los criaderos identificados. En este caso se sugiere identificar con la comunidad la posibilidad de uso de métodos como las mallas y/o tapas impregnadas

Indicadores:

- Jornadas de socialización comunitaria en prevención del dengue.
- Estrategia comunitaria definida para manejo de tanques bajos y tinas.
- Método seleccionado para el control de tanques bajos y/o tinas
- Seguimiento a método aplicado en el barrio

Justificación:

Para la selección del barrio 20 de Julio como el barrio 1 en la intervención y la escogencia de la estrategia de control se tomaron en consideración tres aspectos: 1) En los tres análisis aplicados (capítulo 2) este barrio fue identificado en alto nivel de riesgo, 2) La evaluación entomológica demostró la presencia frecuente de

tanques bajos y tinas, con un porcentaje de positividad mayor a la de los otros barrios, 3) de los 4 barrios seleccionados es el de mayor población (5133).

Barrio 2: Bello Horizonte

Periodo de inicio: Segundo semestre del año 2018

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud: Diseño de una estrategia de dirigida a la capacitación comunitaria en buenos hábitos de comportamiento (lavado y tapado de tanques, evitar almacenamiento de agua, etc).

Indicadores:

- Estrategia de comunicación social implementada
- Jornadas de formación en buenos hábitos de comportamiento alrededor del dengue.

- b) Control del sitio de reproducción del *Aedes*: gestión ambiental de los tanques bajos y tinas.

Indicador:

Jornadas comunitarias en lavado y/o tapados recipientes con agua, eliminación física de criaderos.

Justificación: Los criaderos potenciales más frecuentes siguen siendo los tanques bajos y las tinas, sin embargo su porcentaje de positividad a estadios inmaduros es menor al del barrio 1 en intervención. Por lo tanto se consideró que una estrategia con acciones enfocadas a control de los sitios de cría del *Aedes* con la participación de la comunidad podría resultar efectiva en este caso.

Barrio 3: Nuevo Hábitat 1

Periodo de inicio: Primer semestre del año 2019

Estrategia:

- a) Actividades de promoción de la salud y movilización social: Trabajo comunitario para socializar resultados de la evaluación entomológica.

Indicadores:

- Convocatorias comunitarias para socialización de evaluaciones entomológicas y la identificación de un método de control

- b) Medidas de control dirigidas al control del *Aedes* adulto: Trabajo comunitario para la identificación de un método adecuado en el contexto

social del barrio dirigido al control de los adultos, entre ellos se podría seleccionar: Trampas para captura de adultos o cortinas impregnadas con insecticidas.

Indicador:

- Selección de un método de control (Trampas, cortinas o mallas)
- Viviendas con implementación de cortinas impregnadas.
- Seguimiento a viviendas periodo de uso de cortinas impregnadas.

Justificación: Los criaderos frecuentes permanecen siendo los tanques bajos y las tinas, sin embargo, el porcentaje de positividad es bajo. Lo que sugiere la necesidad de impactar sobre los adultos, en este caso se sugiere un método de control para los adultos, en consideración con su tamaño poblacional de aproximadamente 2003 habitantes lo que facilitaría la implementación y seguimiento de una estrategia como esta.

Barrio 4: Esperanza

Periodo de inicio: Segundo semestre del año 2019

Estrategia:

Se sugiere la aplicación de las mismas acciones sugeridas para el barrio 3:

- a) Actividades de promoción de la salud y movilización social:
- b) Medidas de control dirigidas al control del *Aedes* adulto.

Justificación: Los resultados de los criaderos frecuentes son similares a los del barrio 3 (Nuevo Hábitat 1) con tanques bajos y tinas, pero con un porcentaje de positividad bajo. Este barrio tiene una población pequeña de aproximadamente 2400 habitantes, pero con la presencia de varios sitios de alta movilidad humana entre los que se encuentran entre otros dos (2) colegios, y la Alcaldía. Por lo que también se sugiere la selección de un método para el control de los adultos como las mallas impregnadas en concertación con la comunidad, puede ser adecuado.

3.3 DISCUSIÓN

El análisis de variables asociadas a la transmisión de dengue, considerando las relaciones con el espacio y teniendo como unidad de análisis los barrios, permitió la identificación de barrios hot spots en los municipios de Buga y Yopal, con el fin de diseñar estrategias focalizadas que consideren los datos entomológicos y demográficos propios de cada barrio. Algunos modelos matemáticos sugieren que la focalización espacial y/o temporal de las intervenciones existentes en la actualidad para el control de vectores, puede ser más efectiva que la aplicación de forma uniforme en diferentes ubicaciones y tiempos (30,78,192,193) .

En este trabajo se propone una intervención escalonada en 4 barrios hot spots de cada municipio, con la definición de métodos específicos para cada barrio. Los métodos seleccionados en las intervenciones están enfocados al control vectorial como medida para contribuir en la reducción de las infecciones por dengue. En la actualidad, existe una gran variedad de métodos de control cuyo uso depende del estadio del vector (Huevo, larva, pupa y adulto) sobre el cual se desea impactar. Estos métodos probados tienen una tasa de efectividad que depende entre otros aspectos de la dirección eficiente de aquellas actividades esenciales en escenarios específicos de transmisión del virus, los resultados en los desafíos de implementación y los recursos limitados para sus sostenibilidad, (78).

Adicionalmente, no hay una fórmula única para la aplicación de los métodos y se ha sugerido que ninguna intervención individual será suficiente para controlar la enfermedad del dengue (78) y que por lo tanto, es necesario combinar diferentes métodos para reducir la densidad de los vectores. Esto representa un reto para los programas de control de ETV, que además se enfrenta a problemas como la baja aceptación de las herramientas de control por parte de los usuarios finales, baja cobertura alcanzada, problemas de sostenibilidad y alta variabilidad en la calidad de la implementación.

En este trabajo se propone una intervención para los municipios considerando una intervención escalonada (o paso a paso) sobre barrios hot spots, utilizando herramientas como cortinas o mallas impregnadas con insecticidas, fumigaciones, gestión ambiental de los sitios de cría del mosquito, identificación de criaderos crípticos, uso de trampas para adultos, participación comunitaria y/o movilización social, todas estas son ampliamente usadas y han demostrado una efectividad variable.

El uso de elementos impregnados con insecticidas como las cortinas, tapas o mallas ha mostrado una buena efectividad en la reducción de la infestación por *Aedes* mientras se logre una buena cobertura en su aplicación (35,186), así mismo, se reporta como una buena opción para el control el uso de trampas para la captura de mosquitos adultos como las BG Sentinel (194) y las AGO del CDC (195), siendo estas últimas las más accesibles económicamente. El aspecto

económico es importante de considerar en la selección de un método, ya que el no contar con recursos suficientes puede obstaculizar una cobertura y sostenibilidad óptima en su aplicación. La propuesta para los municipios supone que al focalizar las acciones sobre áreas geográficas específicas (barrios), la cantidad y costos requeridos serán menores asequibles, lo que las hace asequibles para los programas de ETV municipales.

La propuesta de una intervención escalonada en barrios hot spots para ambos municipios además considerando métodos específicos a cada barrio, se cree puede ser el marco adecuado para que los programas de ETV evalúen la efectividad y el impacto poblacional a diferentes escalas de las intervenciones de control dirigidas a hot spots de transmisión. La evaluación de la implementación de las estrategias por parte de los programas de ETV permanece como un reto en la salud pública y se reconoce como una necesidad actual en el control del dengue (19,78,196). Adicionalmente, este estudio parte del supuesto de que caracterizar las áreas geográficas según su nivel de riesgo de transmisión de dengue y focalizar los esfuerzos de control en áreas hot spots o alto riesgo de transmisión, podría mejorar la calidad en la implementación, cubrir mayores áreas, organizar y equilibrar las cargas de trabajo de los programas, y como consecuencia de ello lograr medidas de control más efectivas y sostenibles.

RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS

Los mapas de riesgo construidos permitieron identificar barrios de alto riesgo de transmisión de dengue en los municipios de Buga y Yopal. Estos mapas pueden considerarse como una herramienta importante para la prevención de la enfermedad en las localidades, su utilización por parte de los programas de ETV como herramienta para la vigilancia y prevención permitiría dirigir recursos y estrategias de control a las áreas de alto riesgo.

Se recomienda promover el uso de nuevas herramientas en los sistemas de vigilancia de las ETV en Colombia, como por ejemplo el uso de SIG para la integración de información recolectada, por parte de los funcionarios encargados de la vigilancia en las secretarías de salud pública a nivel municipal. Las ventajas de estas tecnologías incluyen un amplio rango de resolución, espacial y temporal; y cobertura global a bajo costo o de libre acceso.

Obtener información sobre la densidad de adultos del *Aedes* podría generar una mayor precisión en el análisis de datos y en el conocimiento de la relación entre el vector y la ocurrencia de casos.

A pesar de las limitaciones que pueda presentar este estudio (principalmente la calidad y subregistro de los datos epidemiológicos, datos entomológicos que no son constantes y la no inclusión de la temporalidad en el modelo), la integración de los datos con un modelo de regresión espacial es el inicio y una buena alternativa para estimar los niveles de riesgo en un municipio a nivel de barrio. El modelo construido puede servir de base para futuros ajustes y en el análisis de otros factores demográficos, sociales y/o entomológicos.

La información entomológica y demográfica recolectada y georeferenciada a nivel de barrio, servirá para el desarrollo de otros trabajos que permitan el abordaje de otros temas en la transmisión del dengue tales como: exploración de patrones en la incidencia del dengue, evaluar factores demográficos (tipos de vivienda, entorno etc) que puedan estar asociados a la cría del mosquito *Aedes*, evaluar umbrales de los índices entomológicos a nivel local, entre otros.

El desarrollo de este trabajo, contó con la participación activa del personal de los programas de ETV municipales para la recolección de los datos y la verificación de la información. Se espera que el compartir los resultados finales, permita que se continúen desarrollando acciones colaborativas para el manejo de la transmisión de dengue en cada uno de los municipios.

En un futuro cercano, se espera revisar con los programas de ETV de Buga y Yopal, la propuesta de intervención para los barrios identificados como hot spots. Es importante, continuar con el desarrollo de trabajos que permitan evaluar el

impacto de ejecutar intervenciones escalonadas y dirigidas al control del vector en los barrios hot spots. Esto podría convertirse en un abordaje innovador para la prevención del dengue en el país.

ANEXOS

Anexo 1. Acta de probación del comité de ética del proyecto: Desarrollo, implementación y evaluación de un sistema prototipo que integra vigilancia, diseño de estrategias de prevención e intervención y evaluación de impacto para el control de dengue

1



CIDEIM
CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS



CIEIH
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ETICA DE INVESTIGACIONES EN HUMANOS
APROBADO
07 DIC 2016

COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA DE INVESTIGACIONES EN HUMANOS

ACTA DE RENOVACIÓN DE AVAL ETICO

Se registrará en acta de reunión ordinaria del mes de diciembre de 2016

PROYECTO: "DESARROLLO, IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA PROTOTIPO QUE INTEGRA VIGILANCIA, DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN Y EVALUACIÓN DE IMPACTO PARA EL CONTROL DE DENGUE"
Versión 1 de Julio de 2013.

Sometido por: Clara Beatriz Ocampo Bióloga. MSc. PhD.
Fecha en que fue sometido: 31 de Octubre de 2016

El CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS (CIDEIM), ha establecido el Comité Institucional de Etica de Investigación en Humanos (CIEIH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964 última revisión en 2013; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:
 - a. (X) Solicitud de renovación de aval ético.
 - b. (X) última acta de aprobación del proyecto.
 - c. (X) reporte sobre los avances del proyecto.
2. Los documentos fueron **evaluados y aprobados** por los siguientes **miembros** del Comité (nombre y título)

GLORIA INES PALMA MD. PhD
Comunidad Científica
3. El Comité informa que el estudio evaluado tiene una **categoría de Riesgo Mínimo (X) Riesgo mayor que el mínimo ()** según las categorías de riesgo establecidas por el código de regulaciones federales, título 45, parte 46 para la protección de sujetos humanos
4. El presente proyecto **ha sido aprobado por un periodo de un año a partir de la fecha**. El IP deberá presentar nuevamente un informe de seguimiento por lo menos con un mes de anticipación a la fecha de vencimiento de esta aprobación. No obstante el CIEIH puede ser convocado a solicitud de alguno de sus miembros o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El Comité considera que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.



6. El Comité **informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

7. El Comité **informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.
 - b. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
 - c. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.

8. El **investigador principal deberá** informar al Comité
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Informar cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - d. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - e. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Para constancia se firma el presente certificado

Firma: _____
 Nombre: Gloria Inés Palma
 Título: MD. PhD
 Capacidad representativa: **Presidente**
 Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos
 (CIEIH) CIDEIM

Firma: _____
 Nombre: Jacqueline Bravo Chamorro
 Título: Enfermera Esp.
 Capacidad representativa: **Secretaría Ejecutiva**
 Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos
 (CIEIH) CIDEIM

Anexo 2. Acta de probación del comité de ética para la ejecución de la tesis doctoral.



COMITE INSTITUCIONAL DE ETICA EN INVESTIGACION CON HUMANOS

ACTA DE APROBACION EXPEDITA

Se registra en acta No. 001 de enero de 2017 del CIEIH

PROYECTO: "MODELO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TRASMISIÓN DE DENGUE PARA EL DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LOS BARRIOS DE ALTO RIESGO "HOT SPOTS", EN DOS MUNICIPIOS DE COLOMBIA".

Sometido por: NEILA JULIETH MINA POSSU. Estudiante de Doctorado Ciencias Biomédicas U. del Valle, Clara Beatriz Ocampo Durán. Tutora de la estudiante. CIDEIM

Fecha en que fue sometido: diciembre 13 de 2016

El CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS (CIDEIM), ha establecido el Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos (CIEIH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2013; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

El Presidente del Comité certifica que:

1.- Con base en el ACTA DE REUNION celebrada entre CIDEIM y el Director de Postgrado de la Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, en la cual "se revisaron los procesos administrativos que deben cumplir los estudiantes de maestría y doctorado que realizan sus estudios en la U. del Valle..." "... teniendo en cuenta la Resolución 124 de junio 22 de 2007 por la cual se establece el reglamento interno académico administrativo del programa de postgrado en ciencias biomédicas de la Facultad de Salud emanado por la Vicerrectoría Académica de la U. del Valle y CIDEIM. Las conclusiones relacionadas con el aval ético de los proyectos son las siguientes:

- Cuando el trabajo de grado o la tesis que realiza el estudiante forma parte de un proyecto mayor de CIDEIM que ya cuenta con el aval del Comité de Ética de CIDEIM no será necesario solicitar un nuevo aval ético.
- Si durante el desarrollo del proyecto se introducen nuevos procedimientos con sujetos animales y humanos, que no están contemplados en el proyecto original, se debe solicitar un nuevo aval (enmienda) al Comité de Ética de CIDEIM sea al CIEIH (humanos) o CIEIA (animales).
- Si el trabajo de grado del estudiante de maestría o la tesis de doctorado hacen parte de un proyecto mayor de CIDEIM, pero los objetivos que se pretende lograr no están relacionados con los planteados en el proyecto macro, el estudiante debe presentar un nuevo proyecto que deberá ser avalado por el CIEIH o CIEIA / CIDEIM. En todo caso, esta decisión la deberá tomar el tutor (investigador) del estudiante y ante la duda se sugiere elevar consulta ante los comités de ética.



- Cada estudiante de maestría / doctorado debe tener un tutor (investigador) de CIDEIM no requiriendo tutor de la Universidad del Valle. El canal de comunicación entre la Universidad del Valle y CIDEIM será el Director de la Escuela de Postgrado de Ciencias Básicas quien informará a los tutores (investigadores) de CIDEIM los cambios administrativos que se realicen, fechas o términos de cumplimiento y cualquier modificación que pueda afectar el proceso académico de los estudiantes de maestría.

2.- Los objetivos del proyecto "MODELO DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TRASMISIÓN DE DENGUE PARA EL DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LOS BARRIOS DE ALTO RIESGO "HOT SPOTS", EN DOS MUNICIPIOS DE COLOMBIA" que desarrolla la estudiante Neila Julieth Mina Possu, se encuentran enmarcados dentro del siguiente estudio:

DESARROLLO, IMPLEMENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA PROTOTIPO QUE INTEGRA VIGILANCIA, DISEÑO DE ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN E INTERVENCIÓN Y EVALUACIÓN DE IMPACTO PARA EL CONTROL DE DENGUE, con aprobación vigente del CIEIH código 1216 del 7 de diciembre de 2016

3.- Todos los procedimientos incluyendo el diseño experimental, caracterización de variables entomológicas, epidemiológicas y demográficas, modelos de estratificación del riesgo son los mismos diseñados e implementados para el proyectos marco, y por cuyas normas y aprobaciones se ha regido el trabajo de la estudiante.

4.- El Comité de Ética de Investigación con Humanos CIEIH / CIDEIM decide que el aval ético otorgado al proyecto marco se extiende al trabajo de grado que desarrolla la estudiante de doctorado Neila Julieth Mina Possu.

Firma: _____
Nombre: Gloria Palma
Título: Médico PhD.
Capacidad representativa: **Presidente**
Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos (CIEIH) CIDEIM

Firma: _____
Nombre: Jackeline Bravo Chamorro
Título: Enfermera Esp.
Capacidad representativa: **Secretaria**
Comité Institucional de Ética de Investigación en Humanos (CIEIH) CIDEIM



Anexo 3.Tipos de lugares que son incluidos como sitios de alta concentración de personas para los análisis de la tesis.

Sitios de alta concentración de personas

En el análisis de este trabajo, se utilizó como un indicador demográfico para relacionar con la transmisión de dengue, los sitios considerados con alta movilidad de personas. Considerando los resultados de algunos estudios sobre la importancia de la movilidad humana en la transmisión de dengue y el aumento de la probabilidad de contacto en lugares que presentan un alto flujo de personas, lo que los convierte en espacios con alta concentración de personas , por esto se definieron varios sitios por barrio

Para esta definición se tomó como base la lista definida y creada previamente por cada secretaria de salud local en relación a sitios con alta movilidad de personas. Sin embargo, se homogenizo y contabilizo para ambos municipios el tipo de sitios que serían considerados para el análisis en cada barrio. Los sitios que fueron incluidos por barrio se describen a continuación:

Tipos de lugares y/o sitios de alta concentración de personas
Centro Deportivo
Centro Comercial
Centro de Desarrollo Infantil
Colegio
Escuela
Edificio de Administración municipal
Edificio de Caja de compensación
Gobernación departamental
Iglesia
Instituto Bienestar Familiar
Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS)
Jardín Infantil
Hospital
Hotel
Universidad

Anexo 4. Sintaxis de los modelos con la aplicación de la herramienta Getis Ord G_i^*

#####Obtención de Variable “ Standar”

```
rankfunction<-function(var){
  QT<-quantile(var,c(.20,.40,.60,.80))
  Rvar<-var
  for (i in 1: length(var)){
    if (var[i]<=QT[[1]]) Rvar[i]<-1
    if (var[i]<=QT[[2]] & var[i]>QT[[1]]) Rvar[i]<-2
    if (var[i]<=QT[[3]] & var[i]>QT[[2]]) Rvar[i]<-3
    if (var[i]<=QT[[4]] & var[i]>QT[[3]]) Rvar[i]<-4
    if (var[i]>QT[[4]]) Rvar[i]<-5
  }
  result<-Rvar
}
names(Datos)

Comp1<- (scale(Datos$V1)+scale(Datos$V2)+scale(Datos$V3))/3
Comp2<- (scale(Datos$V1)+scale(Datos$V2))/2
Comp3<- (scale(Datos$V1)+ scale(Datos$V2))/
Comp4<- (scale(Datos$V1)+ scale(Datos$V2))/2

# variables<-c("Comp1", "Comp2", "Comp3", "comp4")
Todo<- Comp1+Comp2+Comp3
result<-Todo
dataFTodo = data.frame(Datos$BARRIO,result,rankfunction(result))
dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
ResultSuma<-as.data.frame(dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing =
TRUE),])
names(ResultSuma)
#Datos$ResultSuma<-ResultSuma

#####Merge de los datos#####
DatosStandar<- merge(Datos, ResultSuma, sort=FALSE, by.x="Columna1",
by.y="Datos.BARRIO", all.x=TRUE, all.y=TRUE)
DatosStandar
```

```
##### Función de Getis#####
```

```
Getis_ord_agragate <- function(x, y, name1,name2,name3,  
                             eucldist = TRUE) {
```

```
  ## x is the areal data  
  ## y is the dataset agragate  
  ## name1 name of variable for match in shapefile  
  ## name2 name of variable for match in dataset  
  ## name3 for hotspots  
  library(sp); library(spdep); library(maptools)
```

```
  ## add the dataset to shapefile
```

```
  z <- merge(x@data, y,  
            by.x = name1, # name1 "NombreBarr"  
            by.y = name2, # name1 "BARRIO"  
            all.x = TRUE,  
            sort = FALSE)
```

```
  den <- z[,name3]
```

```
  #den[36] <- 0
```

```
  #den[36] <- 0
```

```
  #z$den <- den
```

```
if(eucldist == TRUE) {
```

```
  #compute a spatial weight matrix
```

```
  # with the inverse euclidean distance
```

```
  library(spdep)
```

```
  #coords <- coordinates(y)
```

```
  #y_wd <- dnearneigh(coords, 0, 30)
```

```
  #y_wd <- lapply(y_wd, function(x) 1/x)
```

```
  #y_wd <- nb2listw(y_wd, style = "W")
```

```
  # Modify this code with nbdist and longlat = TRUE
```

```
  create_nb <- include.self(poly2nb(x))
```

```
  create_dist <- nbdists(create_nb, coordinates(x), longlat = TRUE)
```

```
  create_dist_no_na <- lapply(create_dist, function(x) replace(x, is.na(x), 0.1))
```

```
  create_inv_dist <- lapply(create_dist_no_na, function(x) (1/((x*1000+1)^2)))
```

```
  y_wd <- nb2listw(create_nb,
```

```
                 glist = create_inv_dist,
```

```
                 zero.policy = TRUE,
```

```
                 style = "B")
```

```
  } else {
```

```
    # compute a spatial weight matrix
```

```
    # W (Queen-style contiguities)
```

```

library(spdep)
y_queen_nb <- poly2nb(x, queen = TRUE)
y_wd <- nb2listw(include.self(y_queen_nb), style = "B")
}

## modify by zcore ## name3

#var <- x@data$name3 # var <- x@data$den

getis <- localG(x =den, listw = y_wd, zero.policy = TRUE)

attributes(getis) <- NULL
## add Gestis-Ord to shapefile
x$gden <- getis
## calculate if each polygon is the hotspot by year
x$hotspots <- ifelse(x$gden >= 1.96, 1, 0) ##
x
}

##### Calculo de Getis para variable#####

variable <- Getis_ord_agragate(x = "shapefile",
                              y = ".df",
                              name1 = "nameshapefile",
                              name2 = "namedf",
                              name3 = "Variable",
                              eucldist = FALSE)

##### Como ver los Z scores del getis#####
# x shapefile
# y dataframe, csv
y_queen_nb <- poly2nb(yopal_sh_b, queen = TRUE)
y_wd <- nb2listw(include.self(y_queen_nb), style = "B")

z <- merge(shapefile.datos@data, df,
           by.x = "nameshapefile"
           by.y = "namedf",
           all.x = TRUE,
           sort = FALSE)
den <- z[, "variable"]
getisIC <- localG(den, listw = y_wd, zero.policy = TRUE)

ifelse(getisIC >= 1.96, 1, 0)
shapefile.data@data$variable

```

Anexo 5. Sintaxis de los modelos con la aplicación de la herramienta INLA en R 3.3.2

```
#####Librerias

library(spdep)
library(maptools)
library(foreign)
library(spatialprobit)

#Crear archivo de vecinos por Barrios
Shapefilemunicipio_nb <- poly2nb(Shapefilemunicipio, queen = FALSE)
#nb.borde <- poly2nb(Shapefilemunicipio)
#mat.borde<- nb2mat(nb.borde, style="B")
#colnames(mat.borde) <- rownames(mat.borde)

## Merge datos del mapa de Yopal con datos variables
Datosvariablesbarrio <- read.csv("Datosvariablesbarrio.csv", header = T, sep = ",")
dim(DatosvariablesBarrio)
head(DatosvariablesBarrio)

map.municipio. df <- as(shapefilemunicipio, "data.frame")
names(map.municipio. df )
map.municipio. df <- merge(map.municipio. df , Datosvariablesbarrio,
sort=FALSE, by.x="Columna1",
by.y="Columna1", all.x=TRUE, all.y=TRUE)

#Cambiar el nombre barrio al nombre de la variable del .shp
colnames(DatosvariablesBarrio)[1] <- "Columna1"

#Cambiar el nombre barrio al nombre de la variable del .shp
colnames(Datosvariablesbarrio.csv)[1] <- "Columna1"
dim(Datosvariablesbarrio.csv)

#Merge
map.municipio.df <-as(MapaYopal, "data.frame")
row.names(map.municipio.df) <- as.character(seq(1,105,1))
map.yopal.df1<-merge(map.municipio.df, Datosvariablesbarrio ,sort=FALSE,
by="Columna1")
data.frame(map.municipio.df , Datosvariablesbarrio)

#Agregar variables manualmente#####
Mapamunicipio@data$Poblacion <- map.municipio.df 1$Poblacion.x
```

```

Mapamunicipio@data$Dengue <- map.municipio.df1 $Dengue
Mapamunicipio@data$breteau <- map.municipio.df 1$breteau
Mapamunicipio@data$pupas <- map.municipio.df 1$pupas
Mapamunicipio@data$Densidad <- map.municipio.df 1$Densidad
Mapamunicipio@data$OBJECTID <- 1:105
Mapamunicipio@data$sitios_conce <- map.municipio.df 1$sitios_conce
Mapamunicipio1 <- Mapamunicipio

```

```

#Verificar los datos que tiene el objeto
as.data.frame(Mapamunicipio1)

```

```

#####Ajuste del modelo
municipio.nb <- poly2nb(Mapamunicipio1)
municipio.adj <- nb2mat(municipio.nb, style = "B", zero.policy=T)
municipio.adj <- as(municipio.adj, "dgTMatrix")

```

```

#####Construcción de los modelos #####
#####Librerias

```

```

require(maptools)
require(spdep)
require(RColorBrewer)
require(lattice)
require(INLA)
require(sp)

```

```

### Modelo 1 iid++ poblacion + pupas+ sitiosconce + breteau
municipio.inla.fit.16 <- inla(Dengue ~ 1 + I(pupas) + sitios_conce + breteau +
      f(OBJECTID, model="iid", param=c(1, .0014)),
      data=as.data.frame(Mapamunicipio1), family="poisson")
offset = log(as.numeric(Mapamunicipio1), $Poblacion))
municipio.hyperpar.16 <- inla.hyperpar(yopal.inla.fit.16)
summary(municipio.inla.fit.16)

```

```

Mapamunicipio1$fit16
municipio.inla.fit.16$summary.random$OBJECTID[,'mean']
names(Mapamunicipio1)
Mapamunicipio1$fit16

```

<-

```

x11()
spplot(Mapamunicipio1, "fit16")

```

```

#Coeficientes de barrios exponenciados

```

```

exp(municipio.inla.fit.16$summary.random$OBJECTID$mean)

#Tabla con intervalo de confianza y promedio 2
prom16<-exp(municipio.inla.fit.16$summary.random$OBJECTID$mean)
lb16<-exp(municipio.inla.fit.16$summary.random$OBJECTID$`0.025quant`)
ub16<-exp(municipio.inla.fit.16$summary.random$OBJECTID$`0.975quant`)
tabla.mod16 <- cbind(prom16, lb16, ub16)
tabla.mod16

#Graficar exponencial Exp(mean)
Mapamunicipio1$prom16 <- prom16
names(Mapamunicipio1 @data)

x11()
spplot(Mapamunicipio1, "prom16")
exp(Mapamunicipio1$fit16)

####Construcción mapas####
brks <- round(quantile(Mapamunicipio1 @data$prom16, p=c(0, .25, .5, .75, 1),
na.rm=T),2)

Mapamunicipio1$prom16_cut <- cut(Mapamunicipio1 $prom16,
breaks = c(Valor 1, Valor 2, Valor 3, Valor 4, Valor 5 ),
include.lowest = T)
spplot(Mapamunicipio1, "prom16_cut", col.regions=brewer.pal(n=5, "YlOrRd"),
main="")

##brks <- quantile(prom16, p=c(0, .25, .5, .75, 1), na.rm=T)
##spplot(Mapamunicipio1, "prom16", col.regions=brewer.pal(n=5, "YlOrRd"),
at=brks , main="")

#####Modelo 2 besag + poblacion + pupas+ breteau+ sitiosconce
municipio.inla.fit.15 = inla(Dengue ~ 1 + pupas + sitios_conce + breteau +
f(OBJECTID, model="besag", constr=TRUE, scale.model=TRUE,
graph=municipio.adj, param=c(1, .2/.59)),
data=as.data.frame(Mapamunicipio1), family="poisson",
offset = log(as.numeric(Mapamunicipio 1$Poblacion)))
municipio.hyperpar.15 = inla.hyperpar(municipio.inla.fit.15)
summary(municipio.inla.fit.15)
exp(municipio.inla.fit.15$summary.random$OBJECTID$mean)
Mapamunicipio 1$fit15 <-
municipio.inla.fit.15$summary.random$OBJECTID[, 'mean']

summary(municipio.inla.fit.15)
names(Mapamunicipio1)

```

```

Mapamunicipio1$fit15
spplot(Mapamunicipio1, "fit15")
#Tabla con intervalo de confianza y promedio 2
prom15<-exp(municipio.inla.fit.15$summary.random$OBJECTID$mean)
lb15<-exp(municipio.inla.fit.15$summary.random$OBJECTID$`0.025quant`)
ub15<-exp(municipio.inla.fit.15$summary.random$OBJECTID$`0.975quant`)
tabla.mod15 <- cbind(prom15, lb15, ub15)
tabla.mod15

#Graficar exponencial Exp(mean)
Mapamunicipio1$prom15 <- prom15
names(Mapamunicipio1@data)

spplot(Mapamunicipio1, "prom15")
exp(Mapamunicipio1$fit15)
brks <- round(quantile(Mapamunicipio1@data$prom15, p=c(0, .25, .5, .75, 1),
na.rm=T),2)
Mapamunicipio1$prom15_cut <- cut(Mapamunicipio1$prom15, breaks =
as.numeric(brks), include.lowest = T)
spplot(Mapamunicipio1, "prom15_cut", col.regions=brewer.pal(n=5, "YlOrRd"),
main="")

```

Anexo 6. Análisis de componentes principales (ACP) aplicado a los componentes seleccionados para el análisis estandarizado.

1. Buga con entomológico

Loadings:

	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Inc_Acu	0.687	-0.310	-0.584
X..Severidad	-0.795		
X.5.acum	0.335	-0.233	0.666
Inci_2010	0.461	-0.476	-0.620
Inci_2014	0.729	0.119	
Ind_Breteau	-0.490	-0.795	-0.137
Ind_pupas		-0.864	0.115
Den_Pobla	-0.301	-0.106	0.736
Cria_Pobla		-0.125	-0.810

	Comp.1	Comp.2	Comp.3
SS loadings	2.304	1.799	2.409
Proportion Var	0.256	0.200	0.268
Cumulative Var	0.256	0.456	0.723

```

>
> ncomp=3
> prcm=prcomp(Datos,scale=T)
> rawLoadings <- prcm$rotation[,1:ncomp] %*% diag(prcm$sdev, ncomp, ncomp)
> scores <- scale(prcm$x[,1:3]) %*% varimax(rawLoadings)$rotmat
> scores
      [,1]      [,2]      [,3]
[1,] -2.50054259  1.54541627  0.38292407
[2,]  0.90662653 -0.01630891  1.16077719
[3,]  0.67007338  2.35557576  0.24264232
[4,]  0.68330742  0.43514071  0.49514993
[5,] -0.89343709 -0.59737827 -0.44644276
[6,]  0.34122001  0.83205062 -1.96733719
[7,]  0.26864378  0.16174752  1.50102666
[8,]  1.59332840  1.21754012 -1.06504640
[9,] -1.96428778 -0.18824382  0.23372205
[10,] 0.86195708 -0.86832625  0.04590376
[11,] -0.35173882 -1.14679268 -0.54229342
[12,] -0.12042354 -0.81727386 -0.42668660
[13,] -0.28380608  0.64044968  0.88662653
[14,]  0.23997672 -0.88884801 -0.62941526
[15,] -0.40336782 -0.28630223 -2.07126637
[16,]  0.41821395 -0.30108391  1.01732023
[17,]  0.01632432 -1.11786929  0.64375271
[18,]  0.51793215 -0.95949345  0.53864255

```

1era componente

```

Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
8 JOSE MARIA CABAL 1.59332840      5
2 BALBOA 0.90662653      5
10 LA VENTURA 0.86195708      5
4 EL JARDIN 0.68330742      5
3 EL CARMELO 0.67007338      4
18 VALLE REAL 0.51793215      4
16 SANTA BARBARA 0.41821395      4
6 ESTAMBUL 0.34122001      3
7 FUENMAYOR 0.26864378      3
14 PRADOS DE LA JULIA 0.23997672      3
17 SUCRE 0.01632432      3
12 PALOBLANCO -0.12042354      2
13 POPULAR -0.28380608      2
11 LOS ANGELES -0.35173882      2
15 RICAURTE -0.40336782      1
5 EL MOLINO -0.89343709      1
9 LA REVOLUCION -1.96428778      1
1 ALTO BONITO -2.50054259      1
>

```

2da componente

```

> result<-scores[,2]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
3 EL CARMELO 2.35557576      5
1 ALTO BONITO 1.54541627      5
8 JOSE MARIA CABAL 1.21754012      5
6 ESTAMBUL 0.83205062      5
13 POPULAR 0.64044968      4
4 EL JARDIN 0.43514071      4
7 FUENMAYOR 0.16174752      4
2 BALBOA -0.01630891      3
9 LA REVOLUCION -0.18824382      3
15 RICAURTE -0.28630223      3
16 SANTA BARBARA -0.30108391      3
5 EL MOLINO -0.59737827      2
12 PALOBLANCO -0.81727386      2
10 LA VENTURA -0.86832625      2
14 PRADOS DE LA JULIA -0.88884801      1
18 VALLE REAL -0.95949345      1
17 SUCRE -1.11786929      1
11 LOS ANGELES -1.14679268      1
>

```

3era componente

```

> result<-scores[,3]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
7 FUENMAYOR 1.50102666      5

```

2	BALBOA	1.16077719	5	
16	SANTA BARBARA	1.01732023		5
13	POPULAR	0.88662653	5	
17	SUCRE	0.64375271	4	
18	VALLE REAL	0.53864255	4	
4	EL JARDIN	0.49514993	4	
1	ALTO BONITO	0.38292407	3	
3	EL CARMELO	0.24264232	3	
9	LA REVOLUCION	0.23372205	3	
10	LA VENTURA	0.04590376	3	
12	PALOBLANCO	-0.42668660	2	
5	EL MOLINO	-0.44644276	2	
11	LOS ANGELES	-0.54229342	2	
14	PRADOS DE LA JULIA	-0.62941526		1
8	JOSE MARIA CABAL	-1.06504640		1
6	ESTAMBUL	-1.96733719	1	
15	RICAUARTE	-2.07126637	1	

2. Buga sin entomológico

```

> detach(Datos)
> Datos<-read.csv("BugaSinEntoCP.csv", header=T, sep=";", fill=T)
> Datos1<-read.csv("BugaSinEnto.csv", header=T, sep=";", fill=T)
> attach(Datos)
> prc <- princomp(Datos,cor=TRUE)
> c=cor(Datos,predict(prc)[,1:3])
> varimax(c,normalize=T)$loadings

Loadings:
      Comp.1 Comp.2 Comp.3
Inc_Acu    0.977  -0.160
X..Severidad -0.192    0.979
X.5.acum      -0.951
Inci_2010    0.905  -0.151
Inci_2014    0.662 -0.451 -0.114

      Comp.1 Comp.2 Comp.3
SS loadings  2.248  1.122  1.023
Proportion Var 0.450  0.224  0.205
Cumulative Var 0.450  0.674  0.879
>
> ncomp=3
> prcm=prcomp(Datos,scale=T)
> rawLoadings <- prcm$rotation[,1:ncomp] %*% diag(prcm$sdev, ncomp, ncomp)
> scores <- scale(prcm$x[,1:3]) %*% varimax(rawLoadings)$rotmat
> scores
      [,1]      [,2]      [,3]
[1,] -0.68771929  0.004717297  0.925185387
[2,]  0.34363812 -0.890524860  0.558495826
[3,]  0.12160409  2.140049661 -0.203365792
[4,] -0.66412500  0.574579165 -0.201535098
[5,] -0.16232551 -0.313263997 -0.532557192
[6,]  0.96041726  0.953759486  0.004424222

```

```

[7,] 1.26884187 0.495168821 0.305289010
[8,] -0.16692081 -0.624265219 0.089817662
[9,] 1.52337594 -1.660317787 -0.715379918
[10,] 1.94455135 -0.939327660 -0.556387049
[11,] -0.77457031 2.456392282 -0.162788218
[12,] -0.19511511 -0.221937597 0.003865156
[13,] 2.15540980 0.805798456 -0.001743556
[14,] -1.35983546 -0.689835300 -0.204427871
[15,] 0.05621678 -1.382175926 -0.970182288
[16,] -0.92923002 0.530990676 0.145039692
[17,] 1.03380171 0.146095269 -0.067750544
[18,] -1.04717720 -0.445180875 0.315726068
[19,] 0.74158025 0.048352317 -0.327126265
[20,] 0.07974259 -0.464036415 0.111568039
[21,] -0.49207556 1.309821986 -0.464195234
[22,] 0.04229453 -0.274464609 0.090300056
[23,] 0.36014570 -0.180041108 0.142526628
[24,] -1.85751709 -0.898463910 -1.301389335
[25,] -0.45568028 -0.539249501 -0.495573116
[26,] 0.72347460 -0.391006806 0.092237911
[27,] 1.11399359 -0.528957221 0.418795764
[28,] 1.06766677 0.313621959 0.278112120
[29,] -0.95366786 -0.688660193 4.987389809
[30,] -0.14663065 -0.735576533 -0.534522228
[31,] -0.43821458 2.545642063 0.021742773
[32,] -0.36222315 -0.710343005 0.477431542
[33,] -1.00846806 0.516667637 -0.791185267
[34,] -2.06916718 -0.975515930 -1.350316200
[35,] 0.23390816 0.711487375 -0.087522495

```

1era componente

```

>
> result<-scores[,1]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]

```

	Datos1.Barrios	result	rankfunction.result.
13	JOSE MARIA CABAL	2.15540980	5
10	FRANCISCO RIVERA	1.94455135	5
9	ESTAMBUL	1.52337594	5
7	EL JARDIN	1.26884187	5
27	RICAURTE	1.11399359	5
28	SAN ANTONIO	1.06766677	5
17	LA MERCED	1.03380171	5
6	EL CARMELO	0.96041726	4
19	LA VENTURA	0.74158025	4
26	PRADOS DE LA JULIA	0.72347460	4
23	PALOBLANCO	0.36014570	4
2	AURES	0.34363812	4
35	VALLE REAL	0.23390816	4
3	BALBOA	0.12160409	4
20	LOS ANGELES	0.07974259	3
15	LA ESPERANZA	0.05621678	3

22	MARIA LUISA DE LA ESPADA	0.04229453		3
30	SAN JUANITO	-0.14663065	3	
5	EL ALBERGUE	-0.16232551	3	
8	EL MOLINO	-0.16692081	3	
12	JORGE ELIECER GAITAN	-0.19511511		3
32	SANTIAGO VERGARA CRESPO	-0.36222315		2
31	SANTA BARBARA	-0.43821458	2	
25	POPULAR	-0.45568028	2	
21	MANUEL SANCLAMENTE	-0.49207556		2
4	DIVINO NINO	-0.66412500	2	
1	ALTO BONITO	-0.68771929	2	
11	FUENMAYOR	-0.77457031	2	
16	LA HONDA	-0.92923002	1	
29	SAN JOSE DE LAS PALMAS	-0.95366786		1
33	SUCRE	-1.00846806	1	
18	LA REVOLUCION	-1.04717720	1	
14	LA CONCORDIA	-1.35983546	1	
24	PEDRO ANTONIO MOLINA	-1.85751709		1
34	TULIO ENRIQUE TASCAN	-2.06916718		1

2da componente

```

> result<-scores[,2]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result
31  SANTA BARBARA  2.545642063           5
11  FUENMAYOR    2.456392282           5
3   BALBOA       2.140049661           5
21  MANUEL SANCLAMENTE  1.309821986           5
6   EL CARMELO   0.953759486           5
13  JOSE MARIA CABAL  0.805798456           5
35  VALLE REAL    0.711487375           5
4   DIVINO NINO   0.574579165           4
16  LA HONDA     0.530990676           4
33  SUCRE        0.516667637           4
7   EL JARDIN    0.495168821           4
28  SAN ANTONIO  0.313621959           4
17  LA MERCED   0.146095269           4
19  LA VENTURA  0.048352317           4
1   ALTO BONITO  0.004717297           3
23  PALOBLANCO  -0.180041108           3
12  JORGE ELIECER GAITAN -0.221937597           3
22  MARIA LUISA DE LA ESPADA -0.274464609           3
5   EL ALBERGUE  -0.313263997           3
26  PRADOS DE LA JULIA -0.391006806           3
18  LA REVOLUCION -0.445180875           3
20  LOS ANGELES  -0.464036415           2
27  RICAURTE    -0.528957221           2
25  POPULAR     -0.539249501           2
8   EL MOLINO    -0.624265219           2
29  SAN JOSE DE LAS PALMAS -0.688660193           2
14  LA CONCORDIA -0.689835300           2

```

32	SANTIAGO VERGARA CRESPO	-0.710343005		2
30	SAN JUANITO	-0.735576533	1	
2	AURES	-0.890524860	1	
24	PEDRO ANTONIO MOLINA	-0.898463910		1
10	FRANCISCO RIVERA	-0.939327660	1	
34	TULIO ENRIQUE TASCÓN	-0.975515930		1
15	LA ESPERANZA	-1.382175926	1	
9	ESTAMBUL	-1.660317787	1	

3era componente

```
> result<-scores[,3]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
29 SAN JOSE DE LAS PALMAS 4.987389809      5
1  ALTO BONITO 0.925185387      5
2  AURES 0.558495826      5
32 SANTIAGO VERGARA CRESPO 0.477431542      5
27 RICAURTE 0.418795764      5
18 LA REVOLUCION 0.315726068      5
7  EL JARDIN 0.305289010      5
28 SAN ANTONIO 0.278112120      4
16 LA HONDA 0.145039692      4
23 PALOBLANCO 0.142526628      4
20 LOS ANGELES 0.111568039      4
26 PRADOS DE LA JULIA 0.092237911      4
22 MARIA LUISA DE LA ESPADA 0.090300056      4
8  EL MOLINO 0.089817662      4
31 SANTA BARBARA 0.021742773      3
6  EL CARMELO 0.004424222      3
12 JORGE ELIECER GAITAN 0.003865156      3
13 JOSE MARIA CABAL -0.001743556      3
17 LA MERCED -0.067750544      3
35 VALLE REAL -0.087522495      3
11 FUENMAYOR -0.162788218      3
4  DIVINO NINO -0.201535098      2
3  BALBOA -0.203365792      2
14 LA CONCORDIA -0.204427871      2
19 LA VENTURA -0.327126265      2
21 MANUEL SANCLAMENTE -0.464195234      2
25 POPULAR -0.495573116      2
5  EL ALBERGUE -0.532557192      2
30 SAN JUANITO -0.534522228      1
10 FRANCISCO RIVERA -0.556387049      1
9  ESTAMBUL -0.715379918      1
33 SUCRE -0.791185267      1
15 LA ESPERANZA -0.970182288      1
24 PEDRO ANTONIO MOLINA -1.301389335      1
34 TULIO ENRIQUE TASCÓN -1.350316200      1
```

3. Yopal con entomológico

```

detach(Datos)
> Datos<-read.csv("YopalConEntoCP.csv", header=T, sep =";",fill=T)
> Datos1<-read.csv("YopalConEnto.csv", header=T, sep =";",fill=T)
> attach(Datos)
> prc <- princomp(Datos,cor=TRUE)
> c=cor(Datos,predict(prc)[,1:3])
> varimax(c,normalize=T)$loadings

Loadings:
          Comp.1 Comp.2 Comp.3
Incidencia_Acu -0.926      0.236
X.Severidad    -0.355  0.143
X..5.meses     -0.598      0.346
Incide_09      -0.882      0.282
Incide_13      -0.924 -0.144
Densidad_P           0.277 -0.759
Sitios.Conc     -0.150  0.337  0.690
Ind_pup         0.169 -0.849  0.154
ind_..Breteau  -0.191 -0.870 -0.157
Cont_Pob       -0.492      -0.327

          Comp.1 Comp.2 Comp.3
SS loadings  3.306  1.717  1.471
Proportion Var  0.331  0.172  0.147
Cumulative Var  0.331  0.502  0.649
>
> ncomp=3
> prcm=prcomp(Datos,scale=T)
> rawLoadings <- prcm$rotation[,1:ncomp] %*% diag(prcm$sdev, ncomp, ncomp)
> scores <- scale(prcm$x[,1:3]) %*% varimax(rawLoadings)$rotmat
> scores
      [,1] [,2] [,3]
[1,] -0.75381360 -0.37446430  1.12512126
[2,]  0.40959029 -0.42759717 -1.11245672
[3,] -1.20102057  0.44251821 -1.44259793
[4,] -1.55592866 -0.81470264  0.62297285
[5,] -0.44617653 -1.06915917  2.43969492
[6,]  0.96161145 -0.54248522  0.49851584
[7,] -1.75895466 -0.32871839 -0.34602290
[8,] -0.59644590 -0.59886191 -0.98531103
[9,]  2.27846909  0.88136449 -0.01544789
[10,] 1.04774284 -0.04023406  1.48561944
[11,] 1.05459959 -0.62713068 -2.05376729
[12,] -0.91767310  0.58016997  0.14984234
[13,] -1.08912875 -0.30832235 -0.62956993
[14,] -0.56891836 -0.31802744 -0.04955716
[15,] -0.97974776 -0.76456388 -1.61511048
[16,]  0.23499311  1.34658208  1.48091405
[17,]  2.42758896 -0.23116544 -1.39242476
[18,]  0.41525441  0.58761502 -0.36036369
[19,]  0.44071623 -0.35332531  0.12360751
[20,] -0.02356002  0.14264502  1.31808684

```

```

[21,] 0.07350035 -1.01144474 -0.32145838
[22,] -0.62855999 -0.02282675 0.21007473
[23,] 1.40608931 0.57386659 0.23628221
[24,] -0.79703102 -0.03225217 -0.06338726
[25,] -0.57166606 -0.21132806 0.60665757
[26,] -0.83131220 4.85434396 -0.87950972
[27,] -0.55068923 -0.53739966 -0.35221617
[28,] 0.76273141 -0.70850297 0.61262119
[29,] -0.05502798 0.14358546 -0.01193292
[30,] 1.19053631 -0.14715988 0.30449918
[31,] 0.25554924 -1.11237927 -1.85259406
[32,] 0.55662128 0.30484493 0.11528869
[33,] -0.32580638 0.11629846 0.43780696
[34,] -1.07766030 0.15817090 0.19320494
[35,] 0.40280200 0.20742705 1.25716706
[36,] 0.81072520 0.24261932 0.26575070
>

```

1era componente

```

> result<-scores[,1]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result
17  ESPERANZA  2.42758896           5
 9  BICENTENARIO 2.27846909           5
23  MARIA MILENA 1.40608931           5
30  REMANSO 1 1.19053631           5
11  CENTRO 1.05459959           5
10 BRISAS DEL CRAVO 1.04774284           5
 6  ANDES 0.96161145           5
36  VILLA ROCIO 0.81072520           4
28  PRADERA 0.76273141           4
32  TRIUNFO 0.55662128           4
19  GAVAN 0.44071623           4
18  FLORESTA 0.41525441           4
 2  20 DE JULIO 0.40959029           4
35  VILLA RITA 0.40280200           4
31  SAN MARTIN 0.25554924           3
16  ESMERALDA 0.23499311           3
21  LIBERTADOR 0.07350035           3
20  HEROES -0.02356002           3
29  PROVIVIENDA -0.05502798           3
33  VILLA BENILDA -0.32580638           3
 5  AMISTAD -0.44617653           3
27  PARAISO -0.55068923           2
14  COMFACASANARE -0.56891836           2
25  MASTRANTO -0.57166606           2
 8  BELLO HORIZONTE -0.59644590           2
22  LLANO VARGAS -0.62855999           2
 1  1 DE MAYO -0.75381360           2
24  MARIA PAZ -0.79703102           2

```

```

26 OASIS -0.83131220 1
12 CIMARRON -0.91767310 1
15 COROCORA -0.97974776 1
34 VILLA LUCIA -1.07766030 1
13 CIUADAELA COMFABOY -1.08912875 1
3 AEROCIVIL -1.20102057 1
4 AMERICAS (RAUDAL) -1.55592866 1
7 ARBOLEDA -1.75895466 1

```

2da componente

```

>
> result<-scores[,2]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result
26 OASIS 4.85434396 5
16 ESMERALDA 1.34658208 5
9 BICENTENARIO 0.88136449 5
18 FLORESTA 0.58761502 5
12 CIMARRON 0.58016997 5
23 MARIA MILENA 0.57386659 5
3 AEROCIVIL 0.44251821 5
32 TRIUNFO 0.30484493 4
36 VILLA ROCIO 0.24261932 4
35 VILLA RITA 0.20742705 4
34 VILLA LUCIA 0.15817090 4
29 PROVIVIENDA 0.14358546 4
20 HEROES 0.14264502 4
33 VILLA BENILDA 0.11629846 4
22 LLANO VARGAS -0.02282675 3
24 MARIA PAZ -0.03225217 3
10 BRISAS DEL CRAVO -0.04023406 3
30 REMANSO 1 -0.14715988 3
25 MASTRANTO -0.21132806 3
17 ESPERANZA -0.23116544 3
13 CIUADAELA COMFABOY -0.30832235 3
14 COMFACASANARE -0.31802744 2
7 ARBOLEDA -0.32871839 2
19 GAVAN -0.35332531 2
1 1 DE MAYO -0.37446430 2
2 20 DE JULIO -0.42759717 2
27 PARAISO -0.53739966 2
6 ANDES -0.54248522 2
8 BELLO HORIZONTE -0.59886191 1
11 CENTRO -0.62713068 1
28 PRADERA -0.70850297 1
15 COROCORA -0.76456388 1
4 AMERICAS (RAUDAL) -0.81470264 1
21 LIBERTADOR -1.01144474 1
5 AMISTAD -1.06915917 1
31 SAN MARTIN -1.11237927 1
>

```

3era componente

```
> result<-scores[,3]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
5      AMISTAD  2.43969492          5
10 BRISAS DEL CRAVO  1.48561944          5
16    ESMERALDA  1.48091405          5
20    HEROES  1.31808684          5
35    VILLA RITA  1.25716706          5
1      1 DE MAYO  1.12512126          5
4 AMERICAS (RAUDAL)  0.62297285          5
28    PRADERA  0.61262119          4
25    MASTRANTO  0.60665757          4
6      ANDES  0.49851584          4
33 VILLA BENILDA  0.43780696          4
30    REMANSO 1  0.30449918          4
36 VILLA ROCIO  0.26575070          4
23    MARIA MILENA  0.23628221          4
22    LLANO VARGAS  0.21007473          3
34 VILLA LUCIA  0.19320494          3
12    CIMARRON  0.14984234          3
19    GAVAN  0.12360751          3
32    TRIUNFO  0.11528869          3
29    PROVIVIENDA -0.01193292          3
9    BICENTENARIO -0.01544789          3
14    COMFACASANARE -0.04955716          2
24    MARIA PAZ -0.06338726          2
21    LIBERTADOR -0.32145838          2
7      ARBOLEDA -0.34602290          2
27    PARAISO -0.35221617          2
18    FLORESTA -0.36036369          2
13 CIUDADELA COMFABOY -0.62956993          2
26    OASIS -0.87950972          1
8    BELLO HORIZONTE -0.98531103          1
2    20 DE JULIO -1.11245672          1
17    ESPERANZA -1.39242476          1
3    AEROCIVIL -1.44259793          1
15    COROCORA -1.61511048          1
31    SAN MARTIN -1.85259406          1
11    CENTRO -2.05376729          1
```

4. Yopal sin entomología

```
> detach(Datos)
> Datos<-read.csv("YopalSinEntoCP.csv", header=T, sep =";",fill=T)
> Datos1<-read.csv("YopalSinEnto.csv", header=T, sep =";",fill=T)
> attach(Datos)
>
>
```

```

>
> prc <- princomp(Datos,cor=TRUE)
> c=cor(Datos,predict(prc)[,1:3])
> varimax(c,normalize=T)$loadings

```

Loadings:

	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Incidencia_Acu	-0.928	0.158	0.272
X.Severidad		0.995	
X..5.meses	-0.377		0.925
Incide_09	-0.856		0.316
Incide_13	-0.909		0.214

	Comp.1	Comp.2	Comp.3
SS loadings	2.573	1.021	1.074
Proportion Var	0.515	0.204	0.215
Cumulative Var	0.515	0.719	0.934

```

>
> ncomp=3
> prcm=prcomp(Datos,scale=T)
> rawLoadings <- prcm$rotation[,1:ncomp] %*% diag(prcm$sdev, ncomp, ncomp)
> scores <- scale(prcm$x[,1:3]) %*% varimax(rawLoadings)$rotmat
> scores

```

	[,1]	[,2]	[,3]
[1,]	-0.372594842	0.4038059825	0.326885792
[2,]	-0.555813218	-0.1779532255	-3.976174044
[3,]	-0.574965941	-0.1943439328	0.455182069
[4,]	-0.116896363	0.8939449053	0.528518825
[5,]	-0.305502655	-0.9235457499	0.188993326
[6,]	-0.906936725	-0.3792469664	0.054897452
[7,]	-1.160594531	0.8175265605	0.148010382
[8,]	-0.285573749	0.3975874042	0.324454193
[9,]	1.628670515	-0.5712075236	0.375830307
[10,]	0.038042303	0.1523192799	0.341628486
[11,]	-1.160594531	0.8175265605	0.148010382
[12,]	-1.144222975	0.8166112854	0.154732898
[13,]	-0.766830783	-0.4959451783	-1.000752663
[14,]	1.833876383	-0.0407955821	-3.108456617
[15,]	-1.049014976	0.8226323691	0.201990859
[16,]	1.293367718	1.0530468099	1.175237989
[17,]	1.180181395	0.2359423995	-1.998568181
[18,]	0.442201456	0.6105433051	0.791521308
[19,]	0.028335310	-0.2686159221	-1.232322954
[20,]	0.139792079	-2.5501767846	-0.058954743
[21,]	0.960824856	0.1179996679	-2.733777264
[22,]	-0.244700562	0.8453824319	0.528249116
[23,]	-0.957245727	0.8337073394	0.251335433
[24,]	-1.160594531	0.8175265605	0.148010382
[25,]	-0.136827147	0.9012228444	0.537956020
[26,]	-0.050422989	0.0675756851	0.439400483
[27,]	-0.392668723	0.0907139895	0.281464016
[28,]	-0.232855358	0.1663708391	-0.166713273
[29,]	-0.006295487	0.8684850442	0.524272334

[30.] 0.025427913 0.9087705901 0.486676085
[31.] 0.629867730 -0.5761791741 0.719212965
[32.] 0.454625706 -0.4672951157 0.904406299
[33.] 2.453227095 0.6138468541 -2.907456752
[34.] 1.435864651 0.4880187070 0.995203437
[35.] -0.082809296 -0.0373900125 -2.558256454
[36.] 0.363338511 0.0837519163 -1.275568257
[37.] -1.125122828 0.8155434644 0.162575834
[38.] 0.095603034 -0.7859285448 0.465429737
[39.] -0.577344902 -0.7249028202 0.194595635
[40.] -1.138765790 0.8163061937 0.156973737
[41.] -0.763021404 -1.5428596632 0.290518559
[42.] -0.508397161 0.2892402905 0.209630971
[43.] 0.506366378 -1.1340904708 0.493585863
[44.] -0.987204225 0.8256589354 0.232036546
[45.] 0.777214533 -0.2764372279 0.180741039
[46.] -0.347918385 -0.8253326147 0.393452502
[47.] -0.681003742 0.8231252760 0.368265026
[48.] 0.902838804 1.0336451479 0.813791754
[49.] 2.836880233 0.6517463483 1.149286772
[50.] -0.319056565 0.1637907577 0.276826176
[51.] -0.610981998 -0.0009682877 -1.092851085
[52.] 0.070867932 -0.1784462020 0.763933441
[53.] 0.626922249 -0.3873520367 0.438087766
[54.] -0.852133774 0.8335944248 0.119804395
[55.] 1.561308727 0.0079466059 -1.173907568
[56.] -0.780362453 -0.3702209565 -0.028358369
[57.] 0.115455831 -1.0085310516 0.588811582
[58.] 0.531099897 0.5734017956 0.677857134
[59.] -1.160594531 0.8175265605 0.148010382
[60.] 2.102263695 -0.9799323163 0.798716755
[61.] -0.311234232 0.3791569018 -1.006401160
[62.] -1.111479865 0.8147807352 0.168177930
[63.] -0.777904923 -0.2202703444 -0.249401906
[64.] 1.778578194 0.0391071103 1.454000413
[65.] -0.522563851 -1.5359971693 0.440623327
[66.] 1.629932614 0.1603670635 0.184539537
[67.] -0.102828046 -0.0239251014 -1.417223619
[68.] -1.283707252 0.8088219706 -0.459697837
[69.] 1.318568417 -0.0953955101 1.048246465
[70.] 2.198839278 -0.5425229640 1.089786891
[71.] -1.283667035 -2.0490435690 0.140493579
[72.] 1.553823603 -0.5445488295 0.537743513
[73.] 1.145272834 -0.7668830982 0.878968737
[74.] 0.400092879 -0.5192085473 -0.001905449
[75.] -1.278709115 -5.8573838587 0.189089992
[76.] -1.134672901 0.8160773749 0.158654366
[77.] -1.160594531 0.8175265605 0.148010382
[78.] -1.160594531 0.8175265605 0.148010382
[79.] 0.876017621 1.0023394816 -1.285912003
[80.] -0.347561347 0.9898218453 0.297619764
[81.] -0.702017592 0.8629951741 0.357344456
[82.] 2.054716354 0.7203822617 0.439228851

```

[83,] -0.230313497 -0.1451225447 -0.376296248
[84,] -0.630921485 -1.9309004079 0.409590150
[85,] 0.463140017 -1.3661867279 0.548648880
[86,] 0.498607233 0.9421821501 0.840734815
[87,] -0.924884618 -1.1937390286 0.255788830
[88,] -0.815857895 0.0790118733 -0.020765092
[89,] -0.797288288 -0.3498393705 0.317038623
[90,] -0.568984905 0.8645450521 0.429740085
[91,] -0.551587905 -0.8684955688 -2.701043920
[92,] 0.753317591 -0.7745234771 0.909018628
[93,] 0.782120897 0.3883961797 -1.292191658
[94,] -0.147762666 0.8866403129 0.614830449
[95,] -1.126487124 0.8156197374 0.162015624
>
>

```

1era componente

```

> result<-scores[,1]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]

```

	Datos1.Barrios	result	rankfunction.result.
49	MARIA MILENA	2.836880233	5
33	ESPERANZA	2.453227095	5
70	REMANSO 1	2.198839278	5
60	PALMERAS	2.102263695	5
82	VENCEDORES	2.054716354	5
14	BICENTENARIO	1.833876383	5
64	PRADERA	1.778578194	5
66	PROGRESOS	1.629932614	5
9	ANDES	1.628670515	5
55	NUEVO HABITAT 1	1.561308727	5
72	SAN JORGE II	1.553823603	5
34	FLORESTA	1.435864651	5
69	RECUERDO	1.318568417	5
16	BRISAS DEL CRAVO	1.293367718	5
17	CAMPINA	1.180181395	5
73	SAN MARTIN	1.145272834	5
21	CENTRO	0.960824856	5
48	MARANATHA	0.902838804	5
79	TRIUNFO	0.876017621	5
93	VILLA ROCIO	0.782120897	4
45	LLANO LINDO	0.777214533	4
92	VILLA RITA	0.753317591	4
31	EL BOSQUE	0.629867730	4
53	NOGAL	0.626922249	4
58	OASIS	0.531099897	4
43	LIBERTADOR	0.506366378	4
86	VILLA DOCENTE	0.498607233	4
85	VILLA DEL PRADO	0.463140017	4
32	ESMERALDA	0.454625706	4
18	CARIBABARE	0.442201456	4

74	SAN MATEO 0.400092879	4	
36	HELECHOS 0.363338511	4	
20	CASIQUIARE 0.139792079	4	
57	NUEVO MILENIO 0.115455831	4	
38	HEROES 0.095603034	4	
52	MONTE CARLO 0.070867932	4	
10	ARAGUANAY 0.038042303	4	
19	CASIMENA 0.028335310	4	
30	COVICEDCA 0.025427913	3	
29	COROCORA -0.006295487	3	
26	CIUDADELA DEL CARMEN -0.050422989		3
35	GAVAN -0.082809296	3	
67	PROVIVIENDA -0.102828046	3	
4	AEROCIVIL -0.116896363	3	
25	CIUDADELA COMFABOY -0.136827147		3
94	VILLA VARGAS -0.147762666	3	
83	VILLA BENILDA -0.230313497	3	
28	COMFACASANARE -0.232855358		3
22	CIMARRON -0.244700562	3	
8	AMISTAD -0.285573749	3	
5	ALMENDROS -0.305502655	3	
61	PARAISO -0.311234232	3	
50	MARIA PAZ -0.319056565	3	
80	UNIÓN SAN CARLOS -0.347561347		3
46	LLANO VARGAS -0.347918385		3
1	1 DE MAYO -0.372594842	3	
27	CIUDADELA SAN JORGE -0.392668723		3
42	LAGUITO -0.508397161	2	
65	PRIMAVERA -0.522563851	2	
91	VILLA NELLY -0.551587905	2	
2	20 DE JULIO -0.555813218	2	
90	VILLA NATALIA -0.568984905	2	
3	7 DE AGOSTO -0.574965941	2	
39	JUAN PABLO -0.577344902	2	
51	MASTRANTO -0.610981998	2	
84	VILLA DE CHAVINAVE -0.630921485		2
47	LUIS HERNANDEZ VARGAS -0.681003742		2
81	VALLE DE LOS GUARATAROS -0.702017592		2
41	LA COLINA -0.763021404	2	
13	BELLO HORIZONTE -0.766830783		2
63	PORTAL -0.777904923	2	
56	NUEVO HABITAT 2 -0.780362453		2
89	VILLA NARIÑO -0.797288288	2	
88	VILLA LUCIA -0.815857895	2	
54	NUEVA ESPERANZA -0.852133774		2
6	ALTOS DE MANARE -0.906936725		2
87	VILLA FLOR -0.924884618	1	
23	CIUDAD BERLIN -0.957245727		1
44	LLANO GRANDE -0.987204225		1
15	BON HABITAT -1.049014976	1	
62	PEDREGAL -1.111479865	1	
37	HELICONIAS -1.125122828	1	
95	ZONA INDUSTRIAL -1.126487124		1

```

76 SENDEROS Y BOSQUES DE MANARE -1.134672901      1
40  LA BENDICIÓN -1.138765790      1
12  ARRAYANES -1.144222975      1
7   AMERICAS (RAUDAL) -1.160594531      1
11  ARBOLEDA -1.160594531      1
24  CIUDAD JARDÍN -1.160594531      1
59  OCOBOS -1.160594531      1
77  TORRES DE SAN MARCO -1.160594531      1
78  TORRES DEL SILENCIO -1.160594531      1
75  SEDUCA -1.278709115      1
71  REMANSO 2 -1.283667035      1
68  PUERTA AMARILLA -1.283707252      1
>

```

2da componente

```

> result<-scores[,2]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result
16 BRISAS DEL CRAVO 1.0530468099      5
48  MARANATHA 1.0336451479      5
79  TRIUNFO 1.0023394816      5
80  UNIÓN SAN CARLOS 0.9898218453      5
86  VILLA DOCENTE 0.9421821501      5
30  COVICEDCA 0.9087705901      5
25  CIUDADELA COMFABOY 0.9012228444      5
4   AEROCIVIL 0.8939449053      5
94  VILLA VARGAS 0.8866403129      5
29  COROCORA 0.8684850442      5
90  VILLA NATALIA 0.8645450521      5
81  VALLE DE LOS GUARATAROS 0.8629951741      5
22  CIMARRON 0.8453824319      5
23  CIUDAD BERLIN 0.8337073394      5
54  NUEVA ESPERANZA 0.8335944248      5
44  LLANO GRANDE 0.8256589354      5
47  LUIS HERNANDEZ VARGAS 0.8231252760      5
15  BON HABITAT 0.8226323691      5
7   AMERICAS (RAUDAL) 0.8175265605      4
11  ARBOLEDA 0.8175265605      4
24  CIUDAD JARDÍN 0.8175265605      4
59  OCOBOS 0.8175265605      4
77  TORRES DE SAN MARCO 0.8175265605      4
78  TORRES DEL SILENCIO 0.8175265605      4
12  ARRAYANES 0.8166112854      4
40  LA BENDICIÓN 0.8163061937      4
76 SENDEROS Y BOSQUES DE MANARE 0.8160773749      4
95  ZONA INDUSTRIAL 0.8156197374      4
37  HELICONIAS 0.8155434644      4
62  PEDREGAL 0.8147807352      4
68  PUERTA AMARILLA 0.8088219706      4
82  VENCEDORES 0.7203822617      4
49  MARIA MILENA 0.6517463483      4

```

33	ESPERANZA 0.6138468541	4	
18	CARIBABARE 0.6105433051	4	
58	OASIS 0.5734017956	4	
34	FLORESTA 0.4880187070	4	
1	1 DE MAYO 0.4038059825	4	
8	AMISTAD 0.3975874042	3	
93	VILLA ROCIO 0.3883961797	3	
61	PARAISO 0.3791569018	3	
42	LAGUITO 0.2892402905	3	
17	CAMPINA 0.2359423995	3	
28	COMFACASANARE 0.1663708391		3
50	MARIA PAZ 0.1637907577	3	
66	PROGRESOS 0.1603670635		3
10	ARAGUANEY 0.1523192799		3
21	CENTRO 0.1179996679	3	
27	CIUDADELA SAN JORGE 0.0907139895		3
36	HELECHOS 0.0837519163	3	
88	VILLA LUCIA 0.0790118733	3	
26	CIUDADELA DEL CARMEN 0.0675756851		3
64	PRADERA 0.0391071103	3	
55	NUEVO HABITAT 1 0.0079466059		3
51	MASTRANTO -0.0009682877	3	
67	PROVIVIENDA -0.0239251014	3	
35	GAVAN -0.0373900125	3	
14	BICENTENARIO -0.0407955821		2
69	RECUERDO -0.0953955101	2	
83	VILLA BENILDA -0.1451225447	2	
2	20 DE JULIO -0.1779532255	2	
52	MONTE CARLO -0.1784462020		2
3	7 DE AGOSTO -0.1943439328	2	
63	PORTAL -0.2202703444	2	
19	CASIMENA -0.2686159221	2	
45	LLANO LINDO -0.2764372279	2	
89	VILLA NARIÑO -0.3498393705	2	
56	NUEVO HABITAT 2 -0.3702209565		2
6	ALTOS DE MANARE -0.3792469664		2
53	NOGAL -0.3873520367	2	
32	ESMERALDA -0.4672951157	2	
13	BELLO HORIZONTE -0.4959451783		2
74	SAN MATEO -0.5192085473	2	
70	REMANSO 1 -0.5425229640	2	
72	SAN JORGE II -0.5445488295	2	
9	ANDES -0.5712075236	2	
31	EL BOSQUE -0.5761791741	1	
39	JUAN PABLO -0.7249028202	1	
73	SAN MARTIN -0.7668830982	1	
92	VILLA RITA -0.7745234771	1	
38	HEROES -0.7859285448	1	
46	LLANO VARGAS -0.8253326147		1
91	VILLA NELLY -0.8684955688	1	
5	ALMENDROS -0.9235457499	1	
60	PALMERAS -0.9799323163	1	
57	NUEVO MILENIO -1.0085310516	1	

```

43      LIBERTADOR -1.1340904708      1
87      VILLA FLOR -1.1937390286      1
85      VILLA DEL PRADO -1.3661867279      1
65      PRIMAVERA -1.5359971693      1
41      LA COLINA -1.5428596632      1
84      VILLA DE CHAVINAVE -1.9309004079      1
71      REMANSO 2 -2.0490435690      1
20      CASIQUIARE -2.5501767846      1
75      SEDUCA -5.8573838587      1
>
>

```

3era componente

```

result<-scores[,3]
> dataFTodo = data.frame(Datos1$Barrios,result,rankfunction(result))
> dataFTodo[order(dataFTodo$result,decreasing = TRUE),]
  Datos1.Barrios  result rankfunction.result.
64      PRADERA  1.454000413      5
16  BRISAS DEL CRAVO  1.175237989      5
49      MARIA MILENA  1.149286772      5
70      REMANSO 1  1.089786891      5
69      RECUERDO  1.048246465      5
34      FLORESTA  0.995203437      5
92      VILLA RITA  0.909018628      5
32      ESMERALDA  0.904406299      5
73      SAN MARTIN  0.878968737      5
86      VILLA DOCENTE  0.840734815      5
48      MARANATHA  0.813791754      5
60      PALMERAS  0.798716755      5
18      CARIBABARE  0.791521308      5
52      MONTE CARLO  0.763933441      5
31      EL BOSQUE  0.719212965      5
58      OASIS  0.677857134      5
94      VILLA VARGAS  0.614830449      5
57      NUEVO MILENIO  0.588811582      5
85      VILLA DEL PRADO  0.548648880      5
25  CIUDADELA COMFABOY  0.537956020      4
72      SAN JORGE II  0.537743513      4
4      AEROCIVIL  0.528518825      4
22      CIMARRON  0.528249116      4
29      COROCORA  0.524272334      4
43      LIBERTADOR  0.493585863      4
30      COVICEDCA  0.486676085      4
38      HEROES  0.465429737      4
3      7 DE AGOSTO  0.455182069      4
65      PRIMAVERA  0.440623327      4
26  CIUDADELA DEL CARMEN  0.439400483      4
82      VENCEDORES  0.439228851      4
53      NOGAL  0.438087766      4
90      VILLA NATALIA  0.429740085      4
84      VILLA DE CHAVINAVE  0.409590150      4
46      LLANO VARGAS  0.393452502      4

```

9	ANDES 0.375830307	4	
47	LUIS HERNANDEZ VARGAS 0.368265026		4
81	VALLE DE LOS GUARATAROS 0.357344456		4
10	ARAGUANEY 0.341628486	3	
1	1 DE MAYO 0.326885792	3	
8	AMISTAD 0.324454193	3	
89	VILLA NARIÑO 0.317038623	3	
80	UNIÓN SAN CARLOS 0.297619764		3
41	LA COLINA 0.290518559	3	
27	CIUDADELA SAN JORGE 0.281464016		3
50	MARIA PAZ 0.276826176	3	
87	VILLA FLOR 0.255788830	3	
23	CIUDAD BERLIN 0.251335433	3	
44	LLANO GRANDE 0.232036546		3
42	LAGUITO 0.209630971	3	
15	BON HABITAT 0.201990859	3	
39	JUAN PABLO 0.194595635	3	
75	SEDUCA 0.189089992	3	
5	ALMENDROS 0.188993326	3	
66	PROGRESOS 0.184539537	3	
45	LLANO LINDO 0.180741039	3	
62	PEDREGAL 0.168177930	3	
37	HELICONIAS 0.162575834	2	
95	ZONA INDUSTRIAL 0.162015624		2
76	SENDEROS Y BOSQUES DE MANARE 0.158654366		2
40	LA BENDICIÓN 0.156973737	2	
12	ARRAYANES 0.154732898	2	
7	AMERICAS (RAUDAL) 0.148010382		2
11	ARBOLEDA 0.148010382	2	
24	CIUDAD JARDÍN 0.148010382		2
59	OCOBOS 0.148010382	2	
77	TORRES DE SAN MARCO 0.148010382		2
78	TORRES DEL SILENCIO 0.148010382		2
71	REMANSO 2 0.140493579	2	
54	NUEVA ESPERANZA 0.119804395		2
6	ALTOS DE MANARE 0.054897452		2
74	SAN MATEO -0.001905449	2	
88	VILLA LUCIA -0.020765092	2	
56	NUEVO HABITAT 2 -0.028358369		2
20	CASIQUIARE -0.058954743	2	
28	COMFACASANARE -0.166713273		2
63	PORTAL -0.249401906	1	
83	VILLA BENILDA -0.376296248	1	
68	PUERTA AMARILLA -0.459697837		1
13	BELLO HORIZONTE -1.000752663		1
61	PARAISO -1.006401160	1	
51	MASTRANTO -1.092851085	1	
55	NUEVO HABITAT 1 -1.173907568		1
19	CASIMENA -1.232322954	1	
36	HELECHOS -1.275568257	1	
79	TRIUNFO -1.285912003	1	
93	VILLA ROCIO -1.292191658	1	
67	PROVIVIENDA -1.417223619	1	

17	CAMPINA -1.998568181	1
35	GAVAN -2.558256454	1
91	VILLA NELLY -2.701043920	1
21	CENTRO -2.733777264	1
33	ESPERANZA -2.907456752	1
14	BICENTENARIO -3.108456617	1
2	20 DE JULIO -3.976174044	1

Anexo 7. Análisis estandarizado de las variables por barrio en cada uno de los componentes y del resultado de la suma total para cada uno de los municipios.

Cuadro 27. Valores arrojados en el análisis estandarizado por componente en el municipio de Buga. Epi= Epidemiológico, Ent= Entomológico, Dem= Demográfico, Amb= Ambiental

Barrio	Valor de estandarización de variables por componente				
	Epi	Ent	Dem	Amb	Total Componentes
Alto bonito	0.71	0.73	0.25	-0.56	0.28
Aures	0.40	-0.21	-0.61	1.27	0.21
Balboa	0.63	0.14	0.03	-0.40	0.10
Divino niño	-0.03	0.80	0.90	0.26	0.48
El Albergue	-0.41	-0.12	0.02	-0.39	-0.22
El Carmelo	0.72	0.00	0.40	-0.13	0.25
El Jardin	0.64	-0.23	0.03	-0.36	0.02
El Molino	0.61	-0.09	-0.32	-0.42	-0.05
Estambul	0.03	0.41	-0.50	1.65	0.40
Francisco Rivera Escobar	0.26	-0.03	-1.04	0.64	-0.04
Fuenmayor	1.00	-0.10	0.83	-0.33	0.35
Jorge Eliecer Gaitan	0.20	-0.25	0.07	1.62	0.41
Jose Ignacio Ospina	0.25	-0.62	-1.08	-0.72	
Jose Maria Cabal	-0.76	-0.20	1.74	-1.03	-0.06
La Concordia	-0.65	-0.62	1.26	-1.21	-0.30
La Esperanza	-0.81	0.17	-0.07	1.90	0.30
La Honda	0.18	-0.07	0.33	-0.07	0.09
La Merced	0.04	0.70	0.60	0.13	0.37
La Revolución	-0.01	-0.03	0.01	0.34	0.08
La Ventura	-0.25	-0.56	-0.25	0.48	-0.14
Los Angeles	-0.12	-0.53	-0.87	0.42	-0.27
Manuel Antonio Sanclemente	0.10	0.74	-0.42	-0.76	-0.09
Maria Luisa de la Espada	-0.18	-0.17	0.67	-0.59	-0.07
Paloblanco	0.54	-0.47	0.02	0.36	0.11
Pedro Antonio Molina	-1.26	-0.62	-0.34	-1.43	-0.91
Popular	-0.68	-0.26	0.63	0.90	0.15
Prados de la Julia	0.32	-0.42	-0.66	-0.37	-0.28

Ricaurte	0.49	-0.10	-0.19	0.19	0.10
San antonio	0.96	-0.04	-0.24	-0.02	0.16
San jose de las palmas	-1.24	-0.33	-0.41	-1.14	-0.78
San juanito	-0.46	4.99	-0.67	-1.43	0.60
Santa barbara	0.92	0.09	0.98	-0.43	0.39
Santiago vergara cresco	-0.03	-0.38	0.81	-0.29	0.03
Sucre	-0.54	-0.17	0.03	-0.31	-0.25
Tulio enrique tascon		-0.62	-1.08	-1.45	
Valle real	0.53	-0.31	-0.07	2.99	0.78

Cuadro 28. Valores arrojados en el análisis estandarizado por componente en el municipio de Yopal. Epi= Epidemiológico, Ent= Entomológico, Dem= Demográfico, Amb= Ambiental

Barrio	Valor de estandarización de variables por componente				
	Epi	Ent	Dem	Amb	Total Componentes
1 de mayo	-0.361	-0.154	-0.155	-0.047	-0.179
20 de julio	1.431	0.061	0.601	0.645	0.685
7 de Agosto	-0.329	0.289			
Aerocivil	-0.519	0.768	0.069	-0.685	-0.092
Altos De Manare	-0.277	0.872	1.698	-0.938	0.339
Americas	0.452	-0.033	0.702	2.643	0.941
Amistad	-0.618	-0.424	0.807	0.888	0.163
Andes	1.050	-0.479	-0.349	0.340	0.140
Araguaney	0.023	-0.396	-0.168	-0.193	-0.184
Arboleda	-0.928	-0.628	-0.704		
Arrayanes	-0.941	-0.628	-0.626		

Bello Horizonte	0.282	0.291	1.404	0.762	0.685
Bicentenario	1.599	0.309	-0.629	1.061	0.585
Bon Habitat	0.829	-0.628	-0.680	-0.062	-0.135
Brisas Del Cravo	-0.395	-0.014	0.216	5.412	1.305
Campina	1.353	-0.322	-0.315	0.371	0.272
Caribabare	-0.404	-0.319	0.895	-0.015	0.039
Casimena	0.847	0.077	0.201	-0.404	0.180
Casiquiare	1.138	-0.628	-0.310	-0.935	-0.184
Centro	1.713	-0.136	1.431	0.475	0.871
Cimarron	-0.579	0.354	-0.649	-0.112	-0.246
Ciudad Berlin	-0.917	0.667	0.123	-0.465	-0.148
Ciudad Jardin	-0.608	0.231	0.078	-0.318	-0.154
Ciudad Paris	-0.922	0.486	-0.537	-0.078	-0.263
Ciudadela Comfaboy	-0.519	-0.312	-0.535	-0.377	-0.436
Ciudadela Del Carmen	-0.054	-0.628	-0.472	-0.807	-0.490
Ciudadela San Jorge	-0.516	-0.628	-0.568	-0.928	-0.660
Comfacasanare	-0.099	0.146	0.263	-0.215	0.024
Corocora	-0.410	-0.628	0.898	-0.142	-0.070
Covicedca	0.520	1.558	0.734	-0.973	0.460
Dalel Baron	0.611	-0.300	0.515	-0.677	0.037
El Bosque	-0.062	-0.628	-0.371		
El Yarumo	-0.661	-0.628	-0.274	-0.874	-0.609
Esmeralda	0.204	1.202	-0.402	1.071	0.519
Esperanza	2.442	-0.042	0.718	2.244	1.340

Esteritos	-0.880	0.463	-0.335	-0.294	-0.261
Floresta	-0.051	0.478	0.263	0.682	0.343
Florida	0.402	-0.628	0.475		
Gavan	1.216	-0.092	-0.473	1.286	0.484
Helechos	0.613	0.121	-0.236	-0.666	-0.042
Heliconias		2.294	-0.705	-0.732	
Heroes	0.042	0.380	0.115	0.074	0.153
Juan Pablo	-0.317	-0.628	0.151	-0.910	-0.426
La Bendicion	-0.927	-0.100			
La Colina	0.434	-0.628	-0.881		
Laguito	-0.443	-0.350	1.159	-0.167	0.050
Libertador	0.439	-0.522	0.685	-0.103	0.125
Llano Grande	-0.907	-0.628	-0.165	-0.781	-0.620
Llano Lindo	0.446	0.658	0.431	-0.492	0.261
Llano Lindo 2		-0.071			
Llano Vargas	-0.127	0.147	-0.692	0.601	-0.018
Luis Hernandez Vargas	-0.527	-0.628	1.452	-0.935	-0.159
Luis Maria Jimenez	0.096	0.208	-0.046	-0.680	-0.105
Maranatha	-0.510	-0.628	-0.433		
Maria Milena	0.304	0.431	-0.041	0.697	0.348
Maria Paz	-0.479	0.107	-0.071	-0.441	-0.221
Mastranto	0.170	0.009	-0.197	-0.776	-0.199
Monte Carlo	-0.336	-0.628	-0.421	-0.850	-0.559
Nogal	0.299	-0.628	-0.455	-0.792	-0.394

Nueva Esperanza	-0.763	0.413			
Nuevo Habitat 1	1.040	-0.430	-0.275	0.698	0.258
Nuevo Habitat 2	-0.363	0.957	0.461	-0.539	0.129
Nuevo Milenio	0.328	-0.628	0.678		
Oasis	-0.284	3.872	-0.523	-0.675	0.597
Ocobos	-0.923	-0.113	-0.812	0.495	-0.338
Palmeras	0.688	-0.628	-0.695	-0.856	-0.373
Paraiso	0.080	-0.251	-0.332	-0.194	-0.174
Pedregal	-0.914	2.645	-0.808	-0.879	0.011
Pie De Monte	-0.914	-0.628	-0.778		
Policia Nacional	-0.698	-0.330	-0.896	1.853	-0.018
Portal	-0.318	3.069	0.560	-0.975	0.584
Pradera	-0.257	-0.628	0.347	1.425	0.222
Primavera	0.238	1.009	-0.244	-0.975	0.007
Progreso	0.578	0.415	0.129	-0.506	0.154
Provivienda	0.425	-0.134	-0.263	-0.324	-0.074
Puerta Amarilla	-0.921	-0.628	1.225		
Recuerdo	0.248	-0.628	-0.552	-0.421	-0.338
Remanso 1	0.567	-0.274	-0.376	1.782	0.425
Remanso 2	0.218	0.711	0.613	-0.629	0.228
Salitre	0.134	0.010	-0.372	0.284	0.014
San Carlos	-0.498	-0.628	-0.108	-0.804	-0.509
San Fernando		-0.628	-0.811		
San Jorge 2	0.971	-0.464	0.081	0.272	0.215

San Martin	0.489	-0.363	1.846	0.520	0.623
San Mateo	0.466	-0.219	0.236	-0.680	-0.049
Senderos De Aragua	-0.932	-0.628	-0.015		
Triunfo	0.736	0.084	0.166	-0.039	0.237
Valle de los Guarataros	-0.827	-0.628	-0.324		
Vencedores	0.221	-0.628	-0.240	-0.858	-0.376
Villa Benilda	0.344	0.307	0.163	-0.440	0.094
Villa de Chavinave	0.125	-0.628	-0.050	-0.944	-0.374
Villa del Prado	0.470	-0.628	2.099		
Villa Docente	-0.461	-0.628	-0.720		
Villa Flor	-0.042	1.994	0.145	0.877	0.743
Villa Lucia	-0.486	0.055	-0.283	0.472	-0.061
Villa Maria	0.516	0.405	-0.405	-0.114	0.101
Villa Nariño	-0.351	-0.137	-0.050	-0.115	-0.163
Villa Natalia	-0.685	-0.423	-0.454	0.151	-0.353
Villa Nelly	1.097	-0.154	0.645	0.004	0.398
Villa Rita	0.314	0.648	-0.320	0.891	0.383
Villa Rocio	0.567	0.235	-0.078	1.574	0.574
Villa Vargas	-0.685	0.120	0.533	-0.485	-0.129
Zona industrial	0.366	3.210			

Anexo 8. Tasas de Incidencia calculadas a partir de la aplicación de la metodología de Aproximación anidada integrada de Laplace (INLA) en el desarrollo de dos tipos de modelo en los municipios de Buga y Yopal.

Los barrios subrayados en negrilla son aquellos que han sido seleccionados como de alto riesgo en el modelo 2 por tener los mayores valores, en el municipio de Buga aquellos que tuvieron una razón de tasa de incidencia >1.64 y para Yopal los >4.21 .

Cuadro 29. Resultados de de tasas de incidencia calculadas a partir de la aplicación del análisis INLA en los modelo 1 y 2 desarrollados para el municipio de Buga.

BARRIO	TASAS DE INCIDENCIA	
	Modelo 1	Modelo 2
Alto Bonito	1.809	0.662
Aures	1.049	1.060
Balboa	2.185	0.991
Divino Niño	1.894	0.921
El Albergue	1.900	1.437
El Carmelo	1.748	1.708
El Jardin	1.621	1.140
El Molino	2.565	1.612
Estambul	0.539	1.728
Francisco Rivera Escobar	0.515	1.740
Fuenmayor	3.453	0.926
Jorge Eliecer Gaitan	0.907	0.984
Jose Ignacio Ospina	1.561	2573.232
Jose Maria Cabal	0.647	2.081
La Concordia	0.334	0.143
La Esperanza	1.486	2.150
La Honda	0.913	0.291
La Merced	0.799	1.590
La Revolucion	0.943	0.425
La Ventura	0.793	0.797
Los Angeles	1.817	1.789
Manuel Antonio Sanclemente	1.382	0.439
Maria Luisa de la Espada	1.267	0.718

Prados de la Julia	0.562	1.409
Paloblanco	0.207	0.163
Pedro Antonio Molina	0.873	0.750
Popular	0.737	0.627
Ricaurte	1.679	4.985
San Antonio	0.085	0.024
San Jose de las Palmas	0.557	0.597
San Juanito	3.456	6.676
Santa Bárbara	1.159	0.422
Santiago Vergara Crespo	1.563	0.920
Sucre	0.243	0.080
Tulio Enrique Tascon	1.000	0.817
Valle Real	1.589	0.863

Cuadro 30. Resultados de las tasas de incidencia calculadas a partir de la aplicación del análisis INLA en los modelo 1 y 2 desarrollados para el municipio de Buga.

Barrio	Tasas de incidencia	
	Modelo 1	Modelo 2
1 de Mayo	4.887	1.811
20 de Julio	3.737	4.620
Aerocivil	0.487	0.489
Almendros	1.940	1.784
Altos de Manare	2.512	0.652
Americas	1.572	4.831
Amistad	3.719	2.909
Andes	5.776	1.679
Araguaney	4.578	4.117
Arboleda	0.132	0.036
Arrayanes	0.132	0.035
Bello Horizonte	0.820	4.920
Bicentenario	16.049	3.552
Bon Habitat	0.388	0.186
Brisas del Cravo	0.802	0.371
Campina	14.918	8.300
Caribabare	1.702	4.184
Casimena	12.621	2.974

Casiquiare	7.283	13.391
Centro	1.094	14.026
Cimarron	0.695	0.095
Ciudad Berlin	0.194	0.044
Ciudad Jardin	1.420	13.497
Ciudad Paris	0.064	0.034
Ciudadela Comfaboy	0.580	0.316
Ciudadela del Carmen	9.118	4.796
Ciudadela San Jorge	3.620	0.748
Comfacasanare	4.676	2.450
Corocora	0.786	0.787
Covicedca	0.291	0.987
Dalel Baron	0.064	0.008
El Batallon	1.000	7.492
El Bosque	1.175	0.653
El Raudal	0.064	0.207
El Yarumo	0.064	0.023
Esmeralda	0.064	0.008
Esperanza	3.293	14.539
Esteritos	0.064	0.063
Floresta	0.034	0.015
Florida	0.064	0.020
Gavan	18.352	3.633
Helechos	8.502	3.060
Heliconias	0.058	0.017
Heroes	2.041	13.653
Juan Pablo	1.991	9.079
La Colina	1.031	0.346
Laguito	1.216	2.751
Libertador	1.415	14.911
Llano Grande	0.528	0.118
Llano Lindo	4.820	11.977
Llano Lindo 2	1.000	309744.524
Llano Vargas	2.960	1.581
Luis Hernandez Vargas	0.184	1.382
Luis Maria Jimenez	0.064	0.137
Maranatha	3.099	0.691
Maria Milena	2.310	0.503
Maria Paz	2.279	1.345

Mastranto	10.215	3.624
Metropoli	1.000	19.374
Monte Carlo	4.752	12.485
Nogal	5.362	32.707
Nuevo Habitat 1	8.002	11.561
Nuevo Habitat 2	2.451	2.351
Nuevo Milenio	7.370	6.467
Oasis	1.191	2.519
Ocobos	0.105	0.028
Palmeras	4.578	1.045
Paraiso	6.920	3.512
Pedregal	0.019	0.000
Pie de Monte	0.064	0.031
Policia Nacional	0.064	0.016
Portal	1.396	0.356
Pradera	0.721	0.881
Primavera	1.447	0.313
Progreso	4.710	3.060
Provivienda	8.516	2.248
Puerta Amarilla	0.388	0.434
Recuerdo	2.435	0.825
Remanso 1	5.723	19.201
Remanso 2	0.886	0.342
Salitre	0.064	0.049
San Carlos	0.064	0.009
San Fernando	0.064	0.017
San Jorge 2	8.067	1.350
San Martin	0.175	56.765
San Mateo	4.922	4.669
SEDUCA	0.446	0.116
Senderos de Aragua	0.207	0.054
Senderos de la Colina	1.000	541.943
Triunfo	5.386	128.558
Valle de los Guarataros	0.371	0.198
Vencedores	10.518	23.997
Villa Benilda	1.687	3.279
Villa de Chavinave	4.055	4.158
Villa del Prado	2.925	0.767
Villa Docente	1.801	0.556

Villa Flor	0.511	2.337
Villa Lucia	1.811	0.633
Villa Maria	0.064	0.026
Villa Nariño	1.921	2.185
Villa Natalia	2.042	0.345
Villa Nelly	6.354	4.212
Villa Rita	0.696	0.158
Villa Rocio	6.009	3.460
Villa Vargas	0.540	0.212

Anexo 9. Mapas construidos a partir de los valores esperados obtenidos a partir del modelo predictivo 1 que no considera la estructura espacial.

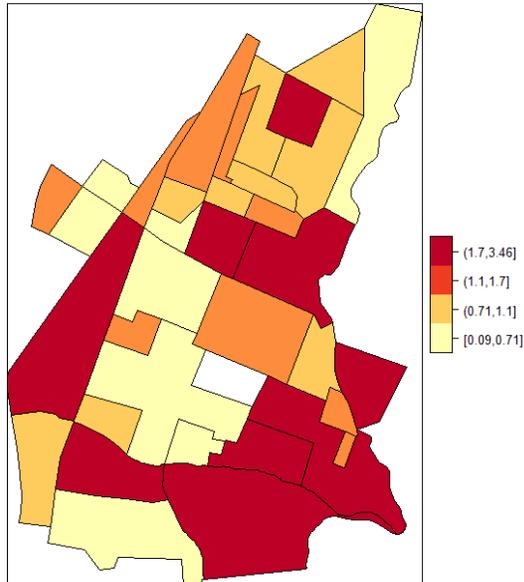


Figura 37. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Buga construido a partir del modelo predictivo 1 que considera los efectos aleatorios independientes.

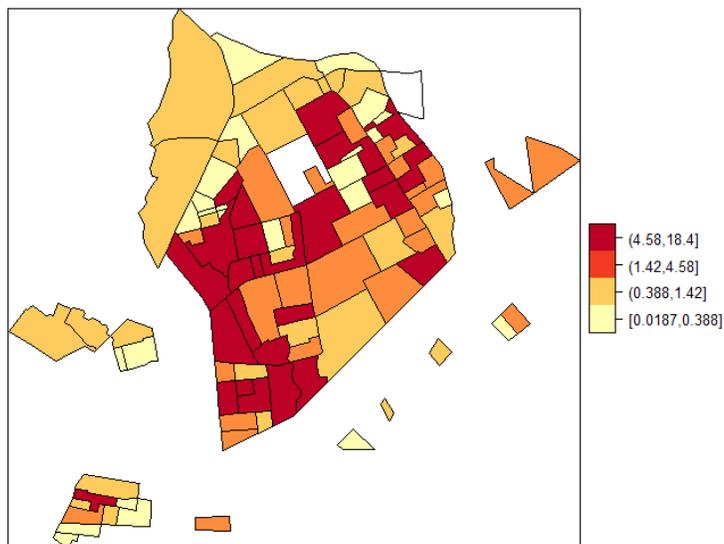


Figura 38. Mapa de riesgo de transmisión de dengue para el municipio de Yopal construido a partir del modelo predictivo 1 que considera los efectos aleatorios independientes.

REFERENCIAS

1. Programa especial para la investigación y capacitación de enfermedades tropicales (TDR), Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009.
2. Gubler DJ. The Global Emergence / Resurgence of Arboviral Diseases As Public Health Problems. *Arch Med Res*. 2002;33:330–42.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al*. The global distribution and burden of dengue. *Nature* [Internet]. 2013;496:504–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature12060>
4. Instituto Nacional de Salud. Informe final dengue, Colombia 2014. 2014.
5. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia rutinaria por evento departamental semana 51 2016. *Infectio*. 2016.
6. Monath T, Heinz FX. Flavivirus. In: Editor PLR, editor. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia; 1996. p. 961–1034.
7. World Health Organization. Weekly epidemiological record: Dengue vaccine WHO paper [Internet]. Vol. 30, Weekly epidemiological record. 2016. Available from: <http://orton.catie.ac.cr/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=KARDEX.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=003687>
8. Santacoloma L, Córdoba BC, Brochero HL. Susceptibilidad de *Aedes aegypti* a DDT, deltametrina y lambda cialotrina en Colombia. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2010;27(1):66–73. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=48842014&lang=es&site=ehost-live>
9. Ocampo CB, Salazar-Terrerosa MJ, Mina NJ, McAllister J, Brogdon W. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Trop*. 2011 Apr;118:37–44.
10. Arunachalam N, Tana S, Espino F, Abeyewickreme PK, Wai KT, Tyagi BK, *et al*. Eco-bio-social determinants of dengue vector breeding: A multicountry study in urban and periurban Asia. *Bull World Heal Organ*. 2010;88:173–84.
11. Mena N, Troyo A, Bonilla-Carrion R, Calderon O. Factores asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2011;29(4):234–42. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892011000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Kholedi AA, Balubaid O, Milaat W, Kabbash IA, Ibrahim A. Factors associated with the spread of dengue fever in Jeddah Governorate, Saudi Arabia. *East Mediterr Heal J* [Internet]. 2012;18(1):15–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360006>
13. Shahzad M, Tripathi NK, Tipdecho T, Thongbu T, Kerdthong P, Souris M. Analyzing the spatio-temporal relationship between dengue vector larval density and land-use using factor analysis and spatial ring mapping. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12(853):1–19. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-853>.
14. Horta M, Bruneira R, Ker F, Catita C, Ferreira AP. Temporal and spatial relationship by environmental factors as an effective prediction for occurrence of dengue fever: Case study. *Int J Env Heal Res*. 2014;24(5):471–81.
15. Eisen L, Eisen RJ. Using Geographic Information Systems and Decision Support Systems for the Prediction, Prevention, and Control of Vector-Borne Diseases. *Annu Rev Entomol* [Internet]. 2011;56(1):41–61. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-ento-120709-144847>
16. Jeefoo P, KumarTripathi N, Souris M. Spatio-temporal diffusion pattern and hotspot detection of dengue in Chachoengsao province, Thailand. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:51–74.
17. Honório NA, Ribeiro RM, Torres C, Carvalh MS, Goncalves O, Magalhães MA, Galvao JM, Saraivo E, *et al*. Spatial Evaluation and Modeling of Dengue Seroprevalence and Vector Density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(11):1–11.
18. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever : new paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2005;2(1):1–10.
19. Eisen L, Beaty BJ, Morrison AC, Scott TW. Proactive vector control strategies and improved monitoring and evaluation practices for dengue Prevention. *J Med Entomol*. 2009;46(6):1245–55.
20. Barba JR. Dengue. Problema que preocupa y ocupa a la salud pública. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2014;61(2):84–101.
21. Guzman MG, Kouri G. Dengue : an update. *Lancet*. 2002;2(1):33–42.
22. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, *et al*. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4(1):1–18.
23. Organizacion Mundial de la Salud (OMS). Dengue y dengue grave [Internet].

2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

24. Morrison AC, Zielinski-Gutierrez E, Scott TW, Ronald R. Defining challenges and proposing solutions for control of the virus vector *Aedes aegypti*. *Plos Med*. 2008;5(3):0362–6.
25. Chadee DD, Williams FLR, Kitron UD. Impact of vector control on a dengue fever outbreak in Trinidad, West Indies, in 1998. *Trop Med Int Heal*. 2005;10(8):748–54.
26. Focks DA, Chadee DD. Pupal survey: an epidemiologically significant surveillance method for *Aedes aegypti*: an example using data from Trinidad. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(2):159–67.
27. Halstead SB. Successes and failures in dengue control. *Dengue Bull*. 2000;24(November):20–4.
28. Focks DA. Review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors. Special Programme for research and training in tropical diseases(TDR). Gainesville, Florida USA; 2003.
29. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the impact of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438(1):355–9.
30. Woolhouse MEJ, Dyes C, Etard JF, Smith T, Charlwood JD, Garnett GP, Hagan P, *et al*. Heterogeneities in the transmission of infectious agents: Implications for the design of control programs. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:338–42.
31. Vazquez-Prokopec GM, Spillmann C, Zaidenberg M, Gurtler R, Kitron U. Spatial Heterogeneity and Risk Maps of Community Infestation by *Triatoma infestans* in Rural Northwestern. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):1–13.
32. Cuong HQ, Thanh N, Cazelles B, Boni MF, Thai KT, Rabaa MA, *et al*. Spatiotemporal Dynamics of Dengue epidemics, Southern Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):945–63.
33. Morrison AC, Minnick SL, Rocha C, Forshey BM, Stoddard ST, Getis A, *et al*. Epidemiology of dengue virus in Iquitos, Peru 1999 to 2005: Interepidemic and epidemic patterns of transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(5):1–17.
34. Rosa-freitas MG, Tsouris P, Sibajev A, Ferreira RL, Luitgards-moura JF. Exploratory Temporal and Spatial Distribution Analysis of Dengue Notifications in Boa Vista, Roraima, Amazon, Brazilian 1999-2001. 2001;27:1999–2001.
35. Vanlerberghe V, Vazquez-Prokopec HG-DG, Alexander N, Manrique-Saide

- P, Coelho G, Toledo ME, *et al.* Changing paradigms in *Aedes* control: considering the spatial heterogeneity of dengue transmission. *Pan Am J Public Heal.* 2017;41(1):1–6.
36. Barrera R, Delgado N, Jimenez M, Villalobos I, Romero I. Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Rev Panam Salud Publica.* 2000;8(4):225–33.
 37. Rúa-Uribe GL, Suárez-Acosta C, Chauca J, Ventosilla P, Almanza R. Modelado del efecto de la variabilidad climática local sobre la transmisión de dengue en Medellín (Colombia) mediante análisis de series temporales. *Biomédica* [Internet]. 2013;33(1):142–52. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1444%5Cn> <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84890848410&partnerID=tZOtx3y1%5Cn> <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1444>
 38. Restrepo AC, Baker P, Clements AC. National spatial and temporal patterns of notified dengue cases , Colombia 2007 – 2010. 2014;0(0):1–9.
 39. Instituto Nacional de Salud. Dengue [Internet]. <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/dengue.aspx>. 2015. p. 1. Available from: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/dengue.aspx>
 40. Vargas WP, Kawa H, Sabroza PC, Bandeira V, Honório NA, Sobral A. Association among house infestation index, dengue incidence, and sociodemographic indicators: surveillance using geographic information system. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15:746. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-2097-3>
 41. Hotez PJ. Ten Global “Hotspots” for the Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(5):3–5.
 42. Azman AS, Lessler J. Reactive vaccination in the presence of disease hotspots. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2014;282(1798):20141341–20141341. Available from: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.2014.1341>
 43. Bousema T, Griffin JT, Sauerwein RW, Smith DL, Churcher TS, Takken W, *et al.* Hitting hotspots: Spatial targeting of malaria for control and elimination. *PLoS Med.* 2012;9(1):1–7.
 44. Lessler J, Azman AS, McKay HS, Moore SM. Perspective piece: What is a hotspot anyway? *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1270–3.
 45. Regis LN, Acioli RV, Silveira JC, Melo-Santos MAV, Souza WV, Ribeiro CM,

- et al.* Sustained Reduction of the Dengue Vector Population Resulting from an Integrated Control Strategy Applied in Two Brazilian Cities. PLoS One. 2013;8(7):1–12.
46. Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Lancet.1998;352(1):971–7.
 47. Kouri G, Guzman MG, Bravo JR. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? An integral analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1987;81:821–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3232199>
 48. G.P. Kouri, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. Bull World Health Organ. 1989;67(4):375–80.
 49. Pan American health organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the americas: guidelines for prevention and control. IPAHO Library Cataloguing in publication data 1994 p. 1–98.
 50. Rivera AH, Pérez A. Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue. Rev Cuba salud publica. 2010;36(1):149–64.
 51. Tapia-Conyer R, Méndez-Galván MB-CJ. Dengue: an escalating public health problem in Latin America. Paediatr Int child fealth [Internet]. 2012;32(1):14–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2046904712Z.00000000046>
 52. Moya J. Situación epidemiológica del dengue en las Américas, con enfoque en el Cono Sur. Organizacion Panamericana de la salud Organizacion mundial de la salud. 2014.
 53. Organizacion Panamericana de la salud-OPS, Organizacion Mundial de la Salud-OMS. Últimos adelantos técnicos en la prevención y el control del dengue en la región de las Américas. Vol. 12, State of the Art in the Prevention and Control of Dengue in the Americas. 2014.
 54. Pan American health organization-PAHO, World Health Organization-WHO. Number of reported cases of dengue and severe dengue (SD) in the Americas, by country: Figures for 2015 (to week noted by each country). 2016.
 55. Boshell J, Groot H, Gacharna M, Marquez G, Gonzalez M, Gaitán MO, Berlie C, Martínez M. Dengue en Colombia. Biomedica. 1986;6(3):101–6.
 56. Instituto Nacional de Salud, SIVIGILA. Vigilancia Rutinaria por eventos departamental 2013. 2013.
 57. Ministerio de salud y proteccion social. Situacion actual de dengue a Semana

12 de 2013 periodo de análisis: 2008-2013.Colombia; 2013.

58. Organizacion Panamericana de la salud, Organizacion Mundial de la Salud. Situacion epidemiologica del dengue en las Américas 2000-2014 [Internet]. Bucaramanga, Colombia; 2014. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4494&Itemid=2481&lang=es
59. Vélez ID, Quiñones ML, Suárez M, Olano V, Murcia LM, Correa E, *et al.* Presencia de *Aedes albopictus* en Leticia, Amazonas, Colombia. Biomédica [Internet]. 1998;18(3):192–8. Available from: <http://pruebas.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/990>
60. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia rutinaria por evento : semana 52 2016. Colombia; 2017.
61. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Michaud AD, Ezzati M, *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [Internet]. 2012;22(29):2197–223. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med7&NEWS=N&AN=23245608%0Ahttp://www.journals.elsevier.com/the-lancet/%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=366264695>
62. Meltzer MI, Rigau-Perez JG, Clark GG, Reiter P, Gubler DJ. Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. Am J Trop Med Hyg. 1998;59(2):265–71.
63. Lum LCS, Suaya JA, Tan LH, Sah BK, Shepard DS. Quality of life of dengue patients. IAm J Trop Med Hyg. 2008;78(6):862–7.
64. Damme WV, Leemput LV, Por I, Hardeman W, Meessen B. Out-of-pocket health expenditure and debt in poor households: Evidence from Cambodia. Trop Med Int Heal Vol. 2004;9(2):273–80.
65. Okanurak K, Sornmani S, Kaemthong Indaratna. The cost of dengue hemorrhagic fever in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Heal. 1997;28(4):711–7.
66. Blas Armien, Suaya JA, Quiroz E, Sah BK, Bayard V, Marchena L, *et al.* Clinical characterization and economic impact of the dengue epidemic in Panama in the year 2005. Am J Trop Med Hyg. 2008;79(3):364–71.
67. Balya A, Toledo ME, Boelaertb M, Reyes A, Vanlerberghe V, Ceballos E, *et al.* Cost effectiveness of *Aedes aegypti* control programmes: participatory versus vertical. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101:578–85.

68. Alvis N. Impacto economico del dengue en Colombia 2003-2007. *Infectio*. 2008;12(1):7–9.
69. Castro R. *Costos del Dengue en Colombia (2010-2012): Impacto en salud pública*. Washington; 2014.
70. Rodriguez R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. *Rev Cuba Med Trop*. 2002;54(3):189–201.
71. World Health Organization. *Global strategy for dengue prevention and control: 2012-2020*. Vol. 12, WHO library Cataloguing Publication data. 2012.
72. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Imam H, Muhammad HJ, Chotpitayasunondh T. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3 , randomised , observer-masked , placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358–65.
73. Coudeville L, Flasche S, Jit M, Rodri I, Recker M, Koelle K, *et al*. The Long-Term Safety , Public Health Impact, and cost-effectiveness of routine vaccination with a recombinant, live-attenuated dengue vaccine (Dengvaxia): A model comparison study. *Plos Med*. 2016;13(11):1–19.
74. Gil L, Lazo L, Valdés I, Suzarte E, Yen P, Ramírez R, *et al*. The tetravalent formulation of domain III-capsid proteins recalls memory B- and T-cell responses induced in monkeys by an experimental dengue virus infection. 2017;(May):1–8.
75. Schmidt AC, Lin L, Martinez LJ, Ruck RC, Eckels KH, Collard A, *et al*. Phase 1 randomized study of a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(6):1325–37.
76. Rougemont B, Simon R, Carri R, Berard Y, Adam O. Absolute quantification of dengue virus serotype 4 chimera vaccine candidate in Vero cell culture by targeted mass spectrometry. *Proteomics*. 2015;15:3320–30.
77. Suárez R, González C, Carrasquilla G, Quintero J. An ecosystem perspective in the socio-cultural evaluation of dengue in two Colombian towns. *Cad Saude Publica*. 2009;25(1):104–14.
78. Achee NL, Gould F, Perkins A, Reiner RC, Morrison AC, Ritchie SA, *et al*. A Critical Assessment of Vector Control for Dengue Prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):1–19.
79. Phuc HK, Burton MHARS, Vass C, Epton MJ, Pape G, Fu G, *et al*. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biol* [Internet]. 2007;5(11):1–11. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/5/11>

80. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, *et al.* A wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell*. 2009;139:1268–78.
81. T.Walker¹, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, *et al.* The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature* [Internet]. 2008;12(1):7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10355>
82. Prieto S, Correa C, Arnold Y, Alvarez L, Bernal P, Mora J, *et al.* Dinamica de la epidemia de dengue en Colombia: Predicciones de la trayectoria de la epidemia. *Rev Med*. 2013;21(1):38–45.
83. Marilyn FV, Degnan D, Hanchette C. Geographic information systems: Their use in environmental epidemiologic research. *Environ Health Perspect*. 1997;105(6):598–605.
84. Kitron U. Landscape Ecology and Epidemiology of Vector-Borne Diseases : Tools for Spatial Analysis. *J Med Entomol*. 1998;35(4):435–44.
85. Jing Y, Wang X, Tang S, Wu J. Data informed analysis of 2014 dengue fever outbreak in Guangzhou: Impact of multiple environmental factors and vector control. *J Theor Biol*. 2017;416:161–79.
86. Rodrigues M, Alvarenga GR, Nunes LL, Arduino M de B, Voltolini JC, Barbosa GL, *et al.* Density of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* and its association with number of residents and meteorological variables in the home environment of dengue endemic area, São Paulo, Brazil. *Parasit Vectors* [Internet]. 2015;8(1):115. Available from: <http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/115%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4336725&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Barreto FR, Teixeira MG, Conceição M, Costa N, Carvalho MS, Barreto ML. Spread pattern of the first dengue epidemic in the city of Salvador, Brazil. *BMC Public Health*. 2008;8(51):1–20.
88. Mammen MP, Pimgate C, Koenraadt CJM, Rothman AL, Aldstadt J, Nisalak A, *et al.* Spatial and temporal clustering of dengue Virus transmission in Thai Villages. *Plos Med*. 2008;5(11):1605–15.
89. Kan C, Lee P, Wen T, Chao D, Wu M, Lin NH, *et al.* Two clustering diffusion patterns identified from the 2001 – 2003 Dengue Epidemic. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(17):344–52.
90. Getis A, Morrison AC, Gray K, Scott TW. Characteristics of the spatial pattern of the dengue vector, *Aedes aegypti*, in Iquitos, Peru. *Am J Trop Med*

Hyg. 2003;69(5):494–505.

91. Porcasi X, Rotela CH, Introini MV, Frutos N, Lanfri S, Peralta G, *et al.* An operative dengue risk stratification system in Argentina based on geospatial technology. *Geospat Health*. 2012;6(3):S31–42.
92. Delmelle E, Casas I, Jorge H Rojas, Varela A. Spatio-temporal patterns of dengue fever in Cali, Colombia. *Int J Appl geospatial Res* [Internet]. 2013;4(4):58–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.08.028>
93. Bohra A, Andrianasolo H. Application of GIS in modeling of dengue risk based on sociocultural data : Case of Jalore , Rajasthan , India *Methods*. 25:92–102.
94. Thammapalo S, Chongsuvivatwong V, Geater A, Dueravee M. Environmental factors and incidence of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in an urban area , Southern Thailand. *Epidemiol Infect*. 2008;136:135–43.
95. Fagundes A, Nobre AA, Cruz OG. Temporal analysis of the relationship between dengue and meteorological variables in the city of Rio de Janeiro, Brazil, 2001-2009. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2012;28(11):2189–97. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001100018&lng=en&nrm=iso&tlng=en
96. Thi D, Toan T, Hu W, Thai PQ. Hot spot detection and spatio-temporal dispersion of dengue fever in Hanoi, Vietnam. 2013;1:1–9.
97. Peña-García VH, Triana-Chávez O, Mejía-Jaramillo AM, Díaz FJ, Gómez-Palacio A, Arboleda-Sánchez S. Infection rates by dengue virus in mosquitoes and the Influence of temperature may be related to different endemicity patterns in three Colombian Cities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(734):1–16.
98. Romero-Vivas CM, Falconar AKI. Investigation of relationships between *Aedes aegypti* egg, larvae, pupae, and adult density indices where their main breeding sites were located indoors. *J Am Mosq Control Assoc*. 2005;21(1):15–21.
99. Barrera R, Amador M, MacKay AJ. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in san juan, puerto rico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12).
100. Seng CM, Setha T, Nealon J, Socheat D. Pupal sampling for *Aedes aegypti* (L.) surveillance and potential stratification of dengue high-risk areas in

Cambodia. *Trop Med Int Heal*. 2009;14(10):1233–40.

101. Khalid B, Ghaffar A. Environmental risk factors and hotspot analysis of dengue distribution in Pakistan. *Int J Biometeorol*. 2015;59(11):1721–46.
102. Yu HL, Yang SJ, Yen HJ, Christakos G. A spatio-temporal climate-based model of early dengue fever warning in southern Taiwan. *Stoch Environ Res Risk Assess*. 2011;25(4):485–94.
103. Cordeiro R, Donalisio MR, Andrade VR, Mafra AC, Nucci LB, Brown JC, *et al*. Spatial distribution of the risk of dengue fever in southeast Brazil, 2006-2007. *BMC Public Health* [Internet]. 2011;11(1):355. Available from: <http://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-355>
104. Louis VR, Phalkey R, Horstick O, Ratanawong P, Wilder-Smith A, Tozan Y, *et al*. Modeling tools for dengue risk mapping -a systematic review. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2014;13(1):50. Available from: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-50>
105. Marques JE, Caiaffa WT, Almeida MC, Brandão ST, Proietti FA. Diffusion pattern and hotspot detection of dengue in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *J Trop Med*. 2012;2012.
106. Smith J, Amador M, Barrera R. Seasonal and habitat effects on dengue and west nile virus vectors in San Juan , Puerto Rico. *J Am Mosq Control Assoc*. 2009;25(1):38–46.
107. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksam S. Vertical dengue infection. *Pediatric Infect Dis J*. 2004;23(11):1042–7.
108. Wiwanitkit V. Non vector-borne transmission modes of dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4(1):051–4.
109. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):480–96.
110. Teixeira M da G, Nascimento MC, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2005;21(5):1307–15. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
111. Vasilakis N, Holmes EC, Fokam EB, Faye O, Diallo M, Sall AA, *et al*. Evolutionary processes among sylvatic dengue type 2 viruses. *J Virol* [Internet]. 2007;81(17):9591–5. Available from:

<http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02776-06>

112. Smith CG. The distribution of antibodies to Japanese encephalitis, dengue and yellow fever viruses in five rural communities in Malaya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1938;51(3):237–52.
113. Rodhain FR, Rosen L. Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. In: *Dengue and dengue hemorrhagic fever.* 1997. 45-60 p. New York: CAB International
114. Chen WJ, Wei HL, Hsu EL, Chen ER. Vector competence of *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* (Diptera: Culicidae) to dengue 1 virus on Taiwan: development of the virus in orally and parenterally infected mosquitoes. *Entomol Soc Americ* [Internet]. 1993;30(3):524–30. Available from: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1093/jmedent/30.3.524>
115. Foster WA, Walker ED. Mosquitoes (Culicidae). In: *Medical and Veterinary Entomology.* 2002. p. 203–60.
116. Juliano SA, Lounibos LP. Ecology of invasive mosquitoes: effects on resident species and human health. *Ecol Lett.* 2005;8(5):558–74.
117. Charrel RN, Leparac-Goffart I, Gallian P, de Lamballerie X. Globalization of Chikungunya: 10 years to invade the world. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:662–3.
118. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lewis RF, Staples JE, *et al.* The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: Consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet.* 2011;11:622–32.
119. Simmons CP, Farrar JJ, Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366:1423–32.
120. Gibbons RV, Vaughn DW. Clinical review Dengue: an escalating problem. *BMJ.* 2002;324(29):1562–6.
121. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos de vigilancia en salud pública entomológica y de laboratorio ante la introducción del virus del chikungunya en Colombia. Vol. 12, Ministerio de Salud y Protección Social. 2014.
122. Rúa-Urbe GL, Suárez-Acosta C, Rojo RA. Implicaciones epidemiológicas de *Aedes albopictus* (Skuse) en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2012;30(3):328–37.
123. Solomon E, Martin D, Berg L, Vilee C. *Biología de Vilee.* Tercera ed. McGraw-Hill/Interamericana, editor. México; 1996. 1193 p.

124. Mattingly PF. Taxonomy of *Aedes aegypti* and related species. Bull Org mond Sante. 1967;36:552–4.
125. Degallier N, Herve J, Travassos-Da-Rosa A, SA G. *Aedes aegypti*: Importance de sa bioecologie dans la transmission de la dengue et des autres arbovirus. Bull Soc Path Ex. 1988;81:97–110.
126. Center for disease control-CDC. Biología y control del *Aedes aegypti*. In: Bureau of tropical disease Vector Topics. Atlanta-Georgia; 1980. p. 77.
127. Klowden MJ. Abdominal distention terminates subsequent host-seeking behavior of *Aedes aegypti* following a blood meal. J Insect Physiol. 1979;25:349–51.
128. Day J, Edman J, Scott T. Reproductive fitness and survivorship of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) maintained on blood, with field observations Tailand. 1994;31(4):611–7.
129. Scott T, Naksathit A, Day J, Kittayapong P, Edman J. A fitness advantage for *Aedes aegypti* and the viruses it transmits when females feed only on human blood. Am J Trop Med Hyg. 1997;57:235–9.
130. Trpis M, Hausermann W, GB Graig. Estimates of population size, dispersal and longevity of domestic *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) by Mark-Release. 1995;32(1):27–33.
131. Reiter P, Amador M, Robert A, Anderson A, G Clark. Short report: Dispersal of *Aedes aegypti* in a un urban area after blood feeding as domestrated by Rubidium-marked eggs. Am J Trop Med Hyg. 1995;52(2):177–9.
132. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud:, Zambrano P, Marcela Mercado. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Dengue. Inst Nac Salud. 2014;(3):1–24.
133. Instituto Nacional de Salud, Salud, Organizacion Panamericana de la salud. Gestión para la vigilancia entomológica y control de la transmisión de dengue [Internet]. Available from: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Dengue/03 Vigilancia entomo dengue.pdf>
134. Ministerio de la Protección Social-Colombia, Organizacion Panamericana de la salud. Estrategia de Gestión Integrada Nacional Colombia EGI Nacional Colombia. 2006;43. Available from: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EGI-NAL-COL.pdf>
135. Guisan A, Zimmermann NE. Predictive habitat distribution models in ecology. Ecol Appl. 2000;135:147–86.
136. Vives J. El diagnóstico de la sobredispersión en modelos de análisis de

- datos de recuento. Tesis Doctoral. Universidad autónoma de Barcelona. 2002.
137. Delgado MA. Modelo de regresión binomial negativa. Universidad de Sevilla. Universidad de Sevilla; 2015.
 138. Figueroa G. La fecundidad y su relación con variables socioeconómicas , demográficas y educativas aplicando el modelo de regresión Poisson. Universidad Nacional mayor de San Marcos; 2005.
 139. Laurindo G, Donalísio MR, Stephan C, Wagner R, Andrade VR, Arduino MB. Spatial distribution of the risk of dengue and the entomological indicators in Sumare, State of Sao Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):1–9.
 140. Valcarce E, Moreno R. Técnicas econométricas para el tratamiento de datos espaciales: Edicions d. Publicacions de la Universitat Barcelona; 2000. ISBN: 84-8338-224-5
 141. Celemín JP. Autocorrelación espacial e indicadores locales de asociación espacial: Importancia, estructura y aplicación. *Rev Univ Geogr* [Internet]. 2009;18(1):11–31. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-42652009000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es%5Cnhttp://www.scielo.org.ar/pdf/reuge/v18n1/v18n1a02.pdf%5Cnhttp://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-42652009000100002%5Cnht
 142. Ord J, Getis A. Local spatial autocorrelation statistics: Distributional issues. In: *Geographical analysis*. 1995. p. 286–306.
 143. Moran P. The Interpretation of statistical maps. *R Stat Soc* [Internet]. 1948;10(2):243–51. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2983777>
 144. Geary RC. The Contiguity ratio and statistical mapping. *R Stat Soc*. 1954;5(3):115–27.
 145. Chen Y. New Approaches for Calculating Moran's Index of Spatial autocorrelation. *PLoS One*. 2013;8(7):1–14.
 146. Goodchild M. Spatial autocorrelation. In: *Encyclopedia of geographic information science*. 2008. p. 397–8.
 147. Getis A, Ord JK. The Analysis of spatial association by use of distance statistics. *Geogr Anal*. 1992;24(3):189–206.
 148. Gómez-Barroso D, García-Carrasco E, Herrador Z, Ncogo P, Romay-Barja M, Ondo Mangué ME, et al. Spatial clustering and risk factors of malaria infections in Bata district, Equatorial Guinea. *Malar J* [Internet]. 2017;16(1):146. Available from:

<http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1794-z>

149. ESRI. Análisis de puntos calientes (Gi* de Getis-Ord) [Internet]. ArcGIS Pro. 2017. Available from: <https://pro.arcgis.com/es/pro-app/tool-reference/spatial-statistics/hot-spot-analysis.htm>
150. Bell BS. Spatial analysis of disease-Applications. In: Biostatistical Applications in Cancer Research. C. Beam. New York: Springer Science+Business; 2002. p. 151–82.
151. Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research: I. foundations and basic methods. *Int J Epidemiol*. 2006;35(3):765–75.
152. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested laplace approximations. *J R Stat Soc* [Internet]. 2009;71(2):1–37. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-9868.2008.00700.x>
153. Schrödle B, Leonhard Held. A primer on disease mapping and ecological regression using INLA. *Comput Stat*. 2011;26(2):241–58.
154. Lindgren F, Rue H, Lindstrom J. An explicit link between Gaussian fields and Gaussian Markov random fields: the stochastic partial differential equation approach. *J R Stat Soc*. 2011;series B(73):423–98.
155. Criollo IZ, Bernal AY, Porras OC. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre dengue, tras aplicación de estrategias de movilización social. Yopal-Casanare, Colombia, 2012. *Investig Andin*. 20012;16(29):1001–15.
156. Cepeda R, R Pérez: Alcaldía Municipal de Yopal. Anuario estadístico de Yopal 2008-2009. Yopal Casanare; 2010.
157. Hernandez-Suarez CM, Mendoza-Cano O. Empirical evidence of the effect of school gathering on the dynamics of dengue epidemics. *Glob Health Action* [Internet]. 2016;9:1/7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=26743450%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/cdc?sid=OVID:medline&id=pmid:26743450&id=10.3402%2Fgha.v9.28026&issn=1654-9880&isbn=&volume=9&issue=&spage=28026&pages=28026&date=2>
158. Reiner RC, Stoddard ST, Scott TW. Socially structured human movement shapes dengue transmission despite the diffusive effect of mosquito dispersal. *Epidemics*. 2014;6(1):30–6.
159. Falcón-Lezama JA, Martínez-Vega RA, Kuri-Morales PA, Ramos-Castañeda J, Adams B. Day-to-Day Population movement and the management of Dengue epidemics. *Bull Math Biol*. 2016;78(10):2011–33.

160. Louis VR, Carlos Alberto Montenegro PK, Palihawadana P, Janaki S, Tozan Y, Wijemuni R, et al. Characteristics of and factors associated with dengue vector breeding sites in the City of Colombo, Sri Lanka. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2016;110(2):79–86. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2016.1175158>
161. Luciano P. Cavalcanti, Vilar D, Souza-Santos R, Teixeira MG. Change in age pattern of persons with dengue Northeastern. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):132–4.
162. Shekhar KC, Huat OL. Epidemiology of Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever in Malaysia -- A retrospective epidemiological Study 1973-1987. Part I: dengue hemorrhagic fever (DHF). *Asia-Pacific J Public Heal*. 1992;6:15–25.
163. Bowman LR, Runge-Ranzinger S, McCall PJ. Assessing the Relationship between vector indices and dengue transmission: A Systematic Review of the Evidence. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5).
164. Rubio-Palis Y, Pérez LM, Infante MG, Comach G, Urdaneta L. Influencia de las variables climáticas en la caustica de dengue y la abundancia de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Maracay, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb*. 2011;51(2).
165. Pham H V, Doan HT, Phan TT, Minh NN. Ecological factors associated with dengue fever in a central highlands Province, Vietnam. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011;11(1):172. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-172>
166. Barbosa GL, Donalísio MR, Stephan C, Lourenço RW, Andrade VR, Arduino M de B, et al. Spatial Distribution of the risk of dengue and the entomological indicators in Sumaré, State of São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5).
167. Carroll R, Lawson A, Faes C, Kirby R, Aregay M, Watjou K. Comparing INLA and OpenBUGS for hierarchical Poisson modeling in disease mapping. *Spat Spat-Tem Epidemiol*. 2015;15(45–54):1–23.
168. Coromoto N . Modelos jerárquicos Bayesianos espaciales en epidemiología agrícola. Universitat Politècnica de Valencia; 2013.
169. Besag J. Spatial Interaction and the statistical analysis of lattice systems Julian Besag. *J R Stat Soc Ser B*. 1974;36(2):192–236.
170. Lawson AB. Bayesian Disease Mapping: Hierarchical modeling in spatial epidemiology. Ed.C.H, editor. 2008.
171. Marengo JA, Miranda A, Torre P, Acevedo F, Garcés JL, González O, et al. Estrategia mesoamericana para la prevención y control integrado del dengue

[Internet]. Ministros de Salud Mesoamerica p. 1–89. Available from: http://www.proyectomesoamerica.org/joomla/images/Documentos/Proyectos/Salud/dengue_esp_14_mayo.pdf

172. Aguilera Q, Antonio J, Aguilera Q, Socarras R. Diferentes enfoques para la estratificación epidemiológica del dengue. *Rev Arch Med camaguey*. 2012;16(1):109–23.
173. Cardona NE, Duarte MC, Delgado LM, González K V, García DM, Pacheco MC, *et al.* Estratificación del riesgo de dengue en la ciudad de Puerto Ayacucho, estado Amazonas, Venezuela. Período 1995-2010. *Dengue. Rev del Inst Nac Hig Rafael Rangel*. 2010;45(64–83).
174. Lee J-S, Carabali M, Lim JK, Herrera VM, Park I-Y, Villar L, *et al.* Early warning signal for dengue outbreaks and identification of high risk areas for dengue fever in Colombia using climate and non-climate datasets. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):480. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2577-4>
175. Gelfand AE, Vounatsou P. Proper multivariate conditional autoregressive models for spatial data analysis. *Biostatistics* [Internet]. 2003;4(1):11–5. Available from: <https://academic.oup.com/biostatistics/article-lookup/doi/10.1093/biostatistics/4.1.11>
176. Pérez-Flórez M, Ocampo CB, Valderrama-Ardila C, Alexander N. Spatial modeling of cutaneous leishmaniasis in the Andean region of Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(7):433–42.
177. Salah A Ben, Kamarianakis Y, Chlif S, Alaya N Ben, Prastacos P. Zoonotic cutaneous leishmaniasis in central Tunisia: Spatio-temporal dynamics. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):991–1000.
178. Zayeri F, Salehi M, Pirhosseini H. Geographical mapping and Bayesian spatial modeling of malaria incidence in Sistan and Baluchistan province, Iran. *Asian Pac J Trop Med*. 2011;4(12):985–92.
179. Martinez-Bello D, Lopez-Quilez A, Prieto AT. Bayesian dynamic modeling of time series of dengue disease case counts. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):1–19.
180. Martinez-Bello D, Lopez-Quilez A, Prieto AT. Relative risk estimation of dengue disease at small spatial scale. *Int J Heal Geogr*. 2017;16(1):31.
181. Karagiannis-Voules D-A, Scholte RGC, Guimara LH, Utzinger J, Vounatsou P. Bayesian geostatistical modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):1–13.
182. Barrera R. Control de los mosquitos vectores del dengue y del chikunguña:

¿es necesario reexaminar las estrategias actuales? Biomédica Inst Nac Salud. 2015;35(3):497–9.

183. Ocampo CB, Mina NJ, Carabalí M, Alexander N, Osorio L. Reduction in dengue cases observed during mass control of *Aedes (Stegomyia)* in street catch basins in an endemic urban area in Colombia. *Acta Trop*. 2014 Apr;132:15–22.
184. González R, Gamboa F, Perafán O, Suárez MF, Lerma JM. Experiencia de un análisis entomológico de criaderos de *Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus* en Cali , Colombia. *Rev Colomb Entomol*. 2007;33(2):148–56.
185. Vanlerberghe V, Trongtokit Y, Jirarojwatana S, Jirarojwatana R, Lenhart A, Apiwathnasorn C, *et al*. Coverage-dependent effect of insecticide-treated curtains for dengue control in thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(1):93–8.
186. Kroeger A, Lenhart A, Ochoa M, Villegas E, Levy M, Alexander N, *et al*. Effective control of dengue vectors with curtains and water container covers treated with insecticide in Mexico and Venezuela: cluster randomised trials. *BMJ*. 2007;332.
187. Madarieta SK, Salarda A, Benabay MRS, Bacus MB, Tagle JR. Use of permethrin-treated curtains for control of *Aedes aegypti* in the Philippines. *Dengue Bull*. 1999;23(1):51–4.
188. Mackay AJ, Amador M, Barrera R. An improved autocidal gravid ovitrap for the control and surveillance of *Aedes aegypti*. *Parasit Vectors* [Internet]. 2013;6(225):1–13. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84881065876&partnerID=tZOtx3y1>
189. Yiji L, Su X, Zhou G, Zhang H, Shuai SPS, Cai S, *et al*. Comparative evaluation of the efficiency of the BG-Sentinel trap, CDC light trap and Mosquito-oviposition trap for the surveillance of vector mosquitoes. *Parasites & Vectors* (2016) [Internet]. 2016;9(446):1–8. Available from: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-016-1724-x>
190. Krebs Charles. *Ecological Methodology*. Menlo Park. 1999.
191. Focks DA, Brenner RJ, Hayes J, Daniels E. Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(1):11–8.
192. Campbell KM, Lin CD, Lamsirithaworn S, Scott TW. The complex

relationship between weather and dengue virus transmission in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(6):1066–80.

193. Ritchie SA, Buhagiar TS, Townsend M, Hoffmann A, Van den Hurk AF, McMahon JL, et al. Field Validation of the Gravid *Aedes* Trap (GAT) for Collection of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* [Internet]. 2014;51(1):210–9. Available from: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/ME13105>
194. Maciel-de-Freitas R, Eiras ÁE, De-Oliveira L. Field evaluation of effectiveness of the BG-Sentinel, a new trap for capturing adult *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(3):321–5.
195. Barrera R, Amador M, Acevedo V, Caban B. Use of the CDC Autocidal Gravid Ovitrap to Control and Prevent Outbreaks of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 2014;51(1):145–54.
196. Horstick O, Runge-Ranzinger S, Nathan MB, Kroeger A. Dengue vector-control services: how do they work? A systematic literature review and country case studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(6):379–86.