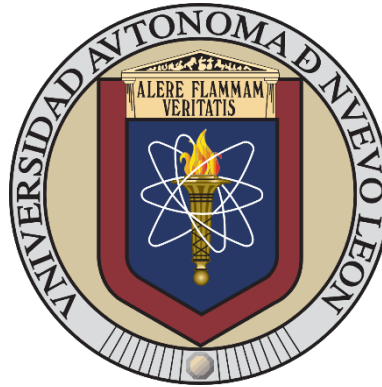


RC-07AC-025

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



**ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL DE LOS PUNTOS CALIENTES DE
TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS DEL DENGUE, CHIKUNGUNYA Y
ZIKA EN MÉXICO.**

POR

FELIPE ANTONIO DZUL MANZANILLA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS CON ACENTUACIÓN EN ENTOMOLOGÍA
MÉDICA**

2021

RC-07AC-025

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL DE LOS PUNTOS CALIENTES DE
TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS DEL DENGUE, CHIKUNGUNYA Y ZIKA
EN MÉXICO.

POR

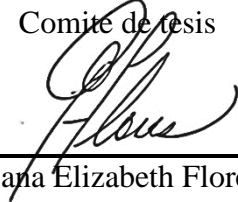
FELIPE ANTONIO DZUL MANZANILLA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS CON ACENTUACIÓN EN ENTOMOLOGÍA MÉDICA

2021

**ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL DE LOS PUNTOS CALIENTES
DE TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS DEL DENGUE,
CHIKUNGUNYA Y ZIKA EN MÉXICO**

Comite de tesis



Dra. Adriana Elizabeth Flores Suárez
Presidenta



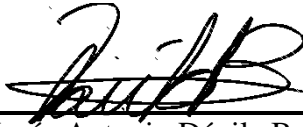
Dr. Gustavo Ponce García
Secretario



Dr. Humberto Quiroz
Vocal 1



Dra. Beatriz López Monroy
Vocal 2



Dr. Jesús Antonio Dávila Barboza
Vocal 3



Dra. Katiushka Arévalo Niño
Subdirectora del Posgrado

**ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL DE LOS PUNTOS CALIENTES
DE TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS DEL DENGUE,
CHIKUNGUNYA Y ZIKA EN MÉXICO**

Dirección de tesis



Dra. Adriana Flores Suárez
Directora de Tesis



Dr. Gonzalo Vázquez Prokopec
Director Externo



Dr. Pablo Manrique-Saide
Asesor Externo

AVISO DERECHOS DE AUTOR

**DERECHOS RESERVADOS©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta Tesis está protegido, el uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material contenido que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo mencionando al autor o autores.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del área de vectores y del sistema de salud mexicano que generó la información de los datos entomológicos y los datos epidemiológicos siguiendo los lineamientos y normas federales de los programas respectivos.

A mis directores, a los sínodos y el comité doctoral por su apoyo para la realización, desarrollo y culminación de la presente tesis doctoral.

DEDICATORIA

A mis hijas (Dorothy, Gala e Ivanna), a mi mama y a mis abuelos paternos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIA	II
ÍNDICE.....	III
ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
INTRODUCCIÓN	1
BIBLIOGRAFÍA.....	3
JUSTIFICACIÓN	6
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICO	9
CAPITULO 1. HOTSPOTS Y CONCORDANCIA ESPACIAL DE LA TRANSMISIÓN DEL DENGUE.....	10
1.1. RESUMEN.....	10
1.2. INTRODUCCIÓN	10
1.3. MÉTODOS	13
1.3.1 Área de estudio y selección de localidades	13
1.3.2 Identificación de los hotspots y concordancia espacial.....	17
1.4. RESULTADOS.....	24
1.4.1. Caracterización epidemiológica	24
1.4.2. Hotspots de las arbovirosis transmitidas por <i>Ae. Aegypti</i>	27
1.4.3. Concordancia espacial de las arbovirosis transmitidas por <i>Ae. Aegypti</i>	31
1.5. DISCUSIÓN	35
CAPITULO 2. TAMAÑO DE MUESTRA Y LA ABUNDANCIA DE HUEVOS DE <i>Aedes aegypti</i> EN EL ÁREA METROPOLITANA DE LA CIUDAD DE VERACRUZ	40
2.1. RESUMEN.....	40
2.2. INTRODUCCIÓN	41
2.3. MÉTODOS	43
2.3.1. Área de estudio.....	43

2.3.2. Vigilancia entomológica con ovitrampas.....	44
2.3.3. Manejo de la base de datos.....	44
2.3.4. Modelo de regresión.....	45
2.3.5. Interpretación de los coeficientes de regresión.....	45
2.3.6. Programa y paquetes utilizados.....	46
2.3.7. Códigos usados	46
2.4. RESULTADOS.....	47
2.5. DISCUSIÓN	51
CAPITULO 3. RELACION ENTRE EL NÚMERO DE HUEVOS DE <i>Aedes aegypti</i> Y LOS CASOS DE DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE LA CIUDAD DE VERACRUZ.....	54
3.1. RESUMEN.....	54
3.2. INTRODUCCIÓN	55
3.3. MATERIAL Y MÉTODOS	57
3.3.1. Diseño de estudio	57
3.3.2. Manejo de la base de datos.....	57
3.3.3. Modelo de regresión logística.....	59
3.3.4. Interpretación de los coeficientes de regresión.....	60
3.3.5. Programa y paquetes utilizados.....	60
3.3.6. Códigos usados	61
3.4. RESULTADOS.....	62
3.5. DISCUSIÓN.....	66
4. CONCLUSIONES	71
5. PERSPECTIVAS	72
6. BIBLIOGRAFÍA	73
7. RESUMEN BIOGRÁFICO.....	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de las localidades de estudio.	13
Tabla 2. Datos climáticos promedio de las localidades de estudio en la época de secas (semana 1-20) y la época de lluvias (semana mayor de 20). La precipitación pluvial es expresada como el promedio de la cantidad de agua en milímetros (mm) acumulada por año. Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar.....	16
Tabla 3. Matriz de confusión.	21
Tabla 4. Interpretación del estadístico Kappa.	22
Tabla 5. Número de casos clínicos de dengue por localidad y año.	24
Tabla 6. Análisis de sensibilidad y especificidad para menores de edad (<12 años) y mayores de edad (>70 años).	28
Tabla 7. Análisis de sensibilidad y especificidad para menores la distancia euclidiana.	28
Tabla 8. Análisis de sensibilidad y especificidad para la distancia euclidiana más los menores de edad (<12 años) y mayores de edad (>70 años).....	29
Tabla 9. Porcentaje de población, área, AGEBS y casos de cada arbovirosis en las áreas hotspots por localidad.	30
Tabla 10. Concordancia espacial de los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV en las nueve localidades de estudio medido con el de estadístico Kendall W (p-value). En letra negra se señala el estadístico Kendall W significativo y en letra roja se señala lo contrario.....	34
Tabla 11. Casos positivos y negativos reportados, geocodificados y muestreados en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.Porcentaje de casos confirmados de DENV en la región sur-sureste durante el periodo del 2008 al 2015.....	14
Figura 2.Mapa del área de estudio. En el recuadro ubicado en la parte superior derecha de la figura, se representa la ubicación de México (gris) respecto al mundo. Los puntos rojos representan las localidades prioritarias de México (168) y los puntos verdes representan las nueve localidades del estudio en la región sur-sureste.....	14
Figura 3.Precipitación pluvial acumulada por año y localidad.	16
Figura 4.Temperatura promedio en siete de las nueve localidades de estudio por semana epidemiológica. Los datos climáticos de las localidades de Coahuila y Veracruz, no se encuentran disponibles. La línea gris y negra representa la temperatura máxima y mínima respectivamente.	17
Figura 5.Representación esquemática del algoritmo para el cálculo y visualización de los hotspots de las localidades de estudio.....	18
Figura 6.Estacionalidad de la transmisión de DENV por semana epidemiológica, año y localidad. En el eje de las y se representa el número de casos y en el eje de las x las semanas epidemiológicas. Las líneas de colores se representan los años (2008-2016) y cada recuadro representa cada una de las localidades de estudio. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.	25
Figura 7.Estacionalidad de la transmisión de CHIKV por semana epidemiológica, año y localidad. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.....	26
Figura 8.Estacionalidad de la transmisión de ZIKV por semana epidemiológica y localidad en 2016. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.....	26
Figura 9.Dominancia de serotipos de DENV en las nueve localidades del 2008 al 2016.	27
Figura 10.Hotspots de transmisión de dengue en las nueve localidades de estudio.	30
Figura 11.Hotspots de transmisión de DENV y CHIKV en las nueve localidades de estudio. Los hotspots de DENV y CHIKV son representados en el mapa con polígonos de color gris oscuro y polígono de borde color rojo, respectivamente.	32

Figura 12.Hotspots de transmisión de DENV y ZIKV en las nueve localidades de estudio. Los hotspots de DENV y ZIKV son representados en el mapa con polígonos de color gris oscuro y polígono de borde color rojo, respectivamente.	33
Figura 13.Mapa del área metropolitana de la ciudad de Veracruz mostrando las ovitrampas instaladas. Cada punto representa una ovitrampa.....	43
Figura 14.Número de ovitrampas y manzanas en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.....	47
Figura 15.Series de tiempo del número promedio de huevos en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz por año, semana epidemiológica, año y tamaño de muestra (número de ovitrampas por manzana).....	48
Figura 16.Deviance Information criterio para los modelos mixtos lineales generalizados para las distribuciones Poisson (p), cero inflado Poisson (zip1), binomial negativa (bn), cero inflado binomial negativa (zinb1), Hurdle Poisson (zip0) y Hurdle binomial negativa (zibn0).	49
Figura 17.Incidence Rate Ratio (IRR) e intervalo creíble de los modelos de regresión por semana, año y tamaño de muestra del área metropolitana de la ciudad de Veracruz ...	50
Figura 18.Número de casos de dengue por año en el área metropolitana de la Ciudad de Veracruz.....	58
Figura 19.Porcentaje del tamaño de muestra de los casos positivos y negativos por año en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.	63
Figura 20.Porcentaje del tamaño de muestra del número ovitrampas por semana, buffer y año en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.....	64
Figura 21.Odds Ratio por año, lags y buffer de los modelos de regresión en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.....	65

RESUMEN

Las arbovirosis transmitidas por *Aedes aegypti* L. (dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) y Zika (ZIKV) constituyen problemas de salud pública en México y el resto del mundo. El programa nacional de prevención y control del dengue en México basa la dirección de las acciones antivectoriales en los sistemas de vigilancia epidemiológica y entomológica para identificar las áreas con mayor transmisión y las áreas con mayor abundancia del vector. El refinamiento de las acciones de prevención y control a través de la identificación de los hotspots y el mejoramiento de la vigilancia entomológica son pieza clave en el programa de dengue. Con la finalidad de identificar los hotspots de DENV, CHIKV y ZIKV en México y analizar la concordancia espacial de la transmisión de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti*, se seleccionaron nueve localidades urbanas endémicas de dengue en el País. Además se determinó el efecto del tamaño de muestra poblacional con la abundancia de huevos de *Ae. aegypti* en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz en la que se determinó la relación entre los casos de dengue y el número de huevos. Los hotspots fueron identificados usando el estadístico local espacial G_i con la serie espacio-temporal de 2008 al 2016 en cada localidad. La concordancia espacial entre las tres arbovirosis fue determinada a través del estadístico Kendall W. El efecto del tamaño de muestra sobre el número de huevos fue determinado con regresiones para datos de conteo (variable dependiente el número de huevos y la variable independiente el tamaño de muestra). La relación entre los casos de dengue y el número de huevos fue explorado a través de regresiones logísticas (variable dependiente fue la variable caso (caso = 1, control = 0) y la variable independiente fue el número de huevos). Los resultados principales muestran que es factible la identificación de los hotspots de transmisión de dengue en las áreas urbanas endémicas en México, además existe concordancia espacial entre los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV. Así también, el número de huevos de *Ae. aegypti* no se vio afectado por el tamaño de muestra (número de ovitrampas por manzana) y la abundancia de huevos de *Ae. aegypti* fue similar en las casas alrededor de los casos positivos a dengue y las casas alrededor de los casos negativos en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

ABSTRACT

Arboviruses transmitted by *Aedes aegypti* L. (dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) and Zika (ZIKV)) constitute public health problems in Mexico and the rest of the world. The national dengue prevention and control program in Mexico bases the direction of anti-vector actions on the epidemiological and entomological surveillance systems to identify the areas with the highest transmission and the areas with the highest abundance of the vector. The refinement of prevention and control actions through the identification of hotspots and the improvement of entomological surveillance are key elements in the dengue program. In order to identify the DENV, CHIKV and ZIKV hotspots in Mexico and analyze the spatial concordance of the transmission of arboviruses transmitted by *Ae. aegypti*, nine dengue endemic urban localities in the Country were selected. In addition, the effect of the population sample size with the abundance of *Ae. aegypti* in the metropolitan area of the city of Veracruz, where the relationship between dengue cases and the number of eggs was determined. The hotspots were identified using the local spatial statistic G_i with the spatio-temporal series from 2008 to 2016 in each location. The spatial agreement between the three arboviruses was determined through the Kendall W statistic. The effect of the sample size on the number of eggs was determined with regressions for count data (dependent variable the number of eggs and the independent variable the sample size). The relationship between dengue cases and the number of eggs was explored through logistic regressions (dependent variable was the case variable (case = 1, control = 0) and the independent variable was the number of eggs). The main results show that it is feasible to identify dengue transmission hotspots in endemic urban areas in Mexico. Furthermore, there is spatial agreement between transmission hotspots of DENV, CHIKV and ZIKV. On the other hand, the number of eggs of *Ae. aegypti* was not affected by the sample size (number of ovitraps per block) and the abundance of *Ae. aegypti* was similar in the houses around the dengue positive cases and the houses around the negative cases in the metropolitan area of the city of Veracruz.

INTRODUCCIÓN

Las arbovirosis transmitidas por *Aedes aegypti* L. tales como el dengue, chikungunya y Zika, son problemas prioritarios de salud pública en México y el mundo. Originalmente el DENV se presentaba en los países tropicales-subtropicales y estaba presente en cuatro de los cinco continentes (América, África, Asia y Oceanía) (WHO 2009; Brady et al. 2012), ahora el DENV se presenta en países no tropicales y se distribuye en los cinco continentes (incluyendo Europa) (Gou et al. 2017; WHO EURO 2018). Países que dejaron de presentar DENV como Estados Unidos en América, y países que nunca habían presentado DENV como España, Portugal, Francia, y Croacia en Europa están experimentando la transmisión autóctona (González et al. 2017; Gou et al. 2017; WHO EURO 2018) y el riesgo del establecimiento de DENV en otros países europeos es una amenaza latente (Reiter 2010; Semenza et al. 2014; Rezza 2016).

América y Asia son los continentes más afectados por el DENV (Fournet et al. 2018; Gou et al. 2018), con más zonas de alto riesgo (Bhatt et al. 2013) y la mayor incidencia se ha observado en América (Fritzell et al. 2018). En América se producen 53.8 millones de infecciones al año y más de la mitad de los casos ocurren entre los países de Brasil y México (Bhatt et al. 2013); en el periodo comprendido entre 2010 y 2016, el 70% de los casos fueron reportados entre Brasil y México (PAHO 2018).

En México el DENV se distribuye en 29 de 32 estados (y solo Tlaxcala, Baja California y el Distrito Federal no presentan transmisión autóctona) y en el 2012 afectó a 4480 localidades (SSA. 2014). En el periodo comprendido entre 1980 y 2008 se reportaron anualmente en promedio 19363 casos de dengue (mínimo = 2899, máximo = 52561, mediana = 14655, Q1 = 8415, Q3 = 25040) y del 2009 al 2019 se reportó en promedio 144818 casos al año (mínimo = 51635, máximo = 238389, mediana = 130069, Q1 = 84257, Q3 = 209289) (PAHO 2020). Los casos de dengue en la última década se han incrementado exponencialmente reportándose 7.5 veces más casos, lo cual resulta totalmente conservador cuando se compara con las estimaciones recientes reflejando un incremento de 4 a 18 veces más casos (rango estimado en la literatura 75203 a 355343 casos) (Undarraga et al. 2015; Tiga et al. 2016; Zubieta-Zavala et al. 2018).

El incremento de dengue en la última década no es privativo de México y en el año 2009, la Organización Mundial de la Salud reconoció que durante los últimos 50s, el número de casos de dengue se incrementó 30 veces (OMS). El problema de salud pública de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* se magnificó epidemiológicamente y políticamente con las emergencias epidemiológicas causadas por la transmisión de chikungunya y Zika en América en el 2015 y 2016. Para hacerle frente a este desafío y con el objetivo de reducir la carga y la amenaza de las enfermedades transmitidas por vectores, la Organización Mundial de la Salud implementó la respuesta mundial al control de vectores señalando que los países miembros deben a) reforzar las acciones y la colaboración intersectorial e intrasectorial, b) lograr la participación de las comunidades, c) mejorar la vigilancia de los vectores, monitoreo y la evaluación de las intervenciones, y d) ampliar e integrar herramientas y enfoques (OMS 2017).

Paralelamente con la respuesta mundial al control de vectores, el Programa Especial de Investigación y adiestramiento en Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud (TDR/OMS) organizó un foro de investigación a política donde los líderes de los programas nacionales de vectores del mundo, identificaron la necesidad urgente de identificar las áreas prioritarias donde las intervenciones deberían aplicarse, desarrollar sistemas de alerta temprana y el mejoramiento del control del vector (Olliaro et al. 2018). Las directrices de la respuesta mundial al control de vectores y el fortalecimiento de los programas nacionales fueron reforzados con la identificación de los escenarios epidemiológicos (Roiz et al 2018; OPS 2019). En estos escenarios basados en la vigilancia epidemiológica y entomológica se recomienda la identificación de los hotspots de transmisión y el monitoreo de las poblaciones del vector (Roiz et al. 2018).

El programa nacional de prevención y control del dengue en México basa sus estrategias de manejo integrado de los vectores en la vigilancia epidemiológica y en la vigilancia entomológica para la identificación de las áreas donde se concentra la transmisión y las áreas donde existe mayor abundancia del vector. Con la finalidad de usar las series históricas de casos (2008-2020) y las series históricas de huevos de *Ae. aegypti* (2012-2020) para la identificación de los hotspots, y así, determinar el efecto del tamaño de muestra sobre el número de huevos de *Ae. aegypti* y explorar la relación entre los casos

y el número de huevos, se planteó la presente tesis doctoral, postulando que: es factible la identificación de los hotspots en las áreas urbanas de dengue, existe concordancia espacial entre las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti*, el tamaño de muestra no tiene efecto sobre el número de huevos y la abundancia de huevos está relacionada con los casos de dengue.

La respuesta a estas hipótesis y la generación de esta evidencia fortalecería el programa de prevención y control de dengue al identificar las áreas de mayor riesgo o hotspots donde las intervenciones focalizadas tendrían mayor impacto en términos costo/beneficio, y al refinar la vigilancia entomológica a través de generar información que permita tomar decisiones costo-efectivas en cuanto al tamaño de muestra del muestreo con ovitrampas.

BIBLIOGRAFÍA

- Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, Moyes CL, Farlow AW, Scott TW, Hay SI. 2012. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(8): e1760.
- Fournet F, Jourdain F, Bonnet E, Degroote S, Ridde V. 2018. Effective surveillance systems for vector-borne diseases in a urban settings and translation of the data into action: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty* 7:99.
- Fritzell C, Rousset D, Adde A, Kazanji M, Va Kerkhove MD, Flamand C. 2018. Current challenges and implications for Dengue, Chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(7): e0006533.
- González R, Montalvo T, Camprubi E, Fernández L, Millet JP, Peracho V, Gorrindo P, Avellanés Romero A, Cayla JA. 2017. Casos confirmados de Dengue, Chikungunya y Zika en Barcelona capital durante el período de 2014 al 2016. *Revista Española de Salud Pública* 91:e1-e12
- Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, Ou M, Han Y, Huang S, Liu D, Ye X, Zou X, Wu J, Wang H, Zeng EY, Jing C, Yang G. 2017. Global epidemiology of

- dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 7:317
- Olliaro P, Fouque F, Kroeger A, Bowman L, Velayudhan R, Santelli AC, Garcia D, Skewes Ramm R, Sulaiman LH, Tejeda GS, Morales FC, Gozzer E, Garrido CB, Quang LC, Gutierrez G, Yadon ZE, Runge-Ranzinger S. 2018. Improved tools and strategies for the prevention and control of arboviral diseases: a research-to-police forum. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(2): e0005967.
- Pan American Health Organization (PAHO). 2020. Plataforma de Información de la Salud de las Américas (PLISA). <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-regional/506-dengue-reg-ano-es.html>
- Reiter P. 2010. Yellow fever and dengue: a threat to Europa?. *Euro Surveill* 15(10): pii=19509.
- Rezza G. 2016. Dengue and other Aedes-borne viruses: a threat to Europa?. *Euro Surveill* 21(2): pii=30238.
- Roiz D, Wilson AL, Scott TW, Fonseca DM, Jourdain F, Müller P, Velayudhan R, Corbel V. 2018. Integrated Aedes management for the control of Aedes-borne diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(12): e0006845.
- Secretaría de Salud (SSA). Programa de Acción Específico. Prevención y Control de Dengue 2013-2018. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Secretaría de Salud. Ciudad de México. 2014. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControlDengue2013_2018.pdf.
- Semenza JC, Sudre B, Miniota J, Rossi M, Hu W, Kossowsky D, Suk JE, Bortel WV, Khan K. 2014. International dispersal of dengue through air travel: importation risk for Europa. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8(12): e3278.
- Tiga DC, Undarraga EA, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega RA, Tshampl CA, Shepard DS. 2016. Persistent symptoms of dengue: Estimates of the incremental disease and economic burden in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 94(5): 1085-1089.
- Undarraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega R, Méndez-Galván J, Gubler DJ, Guzmán MG, Halstead SB, Harris E, Kuri-Morales P, Tapia-

- Conyer R, Shepard DS. 2015. Economic and disease burden of dengue in Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9(3): e0003547.
- Vanlerberghe V, Gómez-Dantes H, Vazquez-Prokopec G, Alexander N, Manrique-Saide P, Coelho G, Toledo ME, Ocampo CB, Van der Stuyft P. 2017. Changing paradigms in *Aedes* control: considering the spatial heterogeneity of dengue transmission. *Pan American Journal of Public Health* 41:2-6.
- WHO EURO, 2018.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/234198/Dengue-in-the-WHO-European-Region.pdf
- World Health Organization (WHO). 2009. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition.
<https://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/>
- World Health Organization (WHO). 2017. Global vector control response 2017-2030.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259205/9789241512978-eng.pdf;jsessionid=18971FB7511391D892EBD7F77D6F74C3?sequence=1>
- Zubieta-Zavala A, López-Cervantes M, Salinas-Escudero G, Ramírez-Chaves A, Ramos-Castañeda J, Hernández-Gaytan SI, López-Yescas G, Duran-Arenas L. 2018. Economic impact of dengue in México considering reported cases for 2012 to 2016. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12(12): e0006938.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, el Programa de Acción Específico de Prevención y Control del Dengue 2013-2018, identifica como necesidad la implementación del análisis de riesgo que generen indicadores predictivos, incorporando determinantes sociales y ambientales (SSA. 2014). Así mismo plantea dentro de sus estrategias centrales la estratificación del riesgo de transmisión local. Aunado lo anterior, el programa nacional de prevención y control del dengue en México se enfrenta a los siguientes desafíos: 1) La co-circulación y brotes de arbovirosis causadas por el DENV, CHIKV y ZIKV; 2) La potencial introducción de arbovirosis exóticas como la Fiebre Amarilla y MAYV, por mencionar algunas; 3) Recursos financiero, materiales y humanos limitados; y 4) Universos operativos de trabajos extensos y altamente heterogéneos.

Ante esta situación, la identificación espacio-temporal de los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV, proporcionan una alternativa altamente factible para que personal de vectores en las entidades federativas a través del Programa Nacional, enfoquen las acciones de prevención y control a las áreas de alto riesgo identificadas como hotspots. La propuesta doctoral, busca generar evidencia científica para el desarrollo de un modelo de una estrategia de focalización que optimicen la eficacia, reduzca los costos y mejore el impacto de los actuales programas de prevención y control del dengue en las localidades turísticas y de alto riesgo de transmisión en México. Esta información definitivamente es necesaria para que los tomadores de decisiones y responsables mejoren la eficacia de los programas operativos para el control del dengue y así, revertir las tendencias epidemiológicas del dengue.

En términos de la contribución científica, la presente propuesta doctoral contribuirá a responder preguntas básicas y generar nuevas hipótesis con respecto a los patrones espacio-temporales de los hotspots de transmisión de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* en áreas urbanas. Los resultados serían inmediatamente transferibles a los servicios de salud de las entidades federativas a través de la capacitación, debido a que dentro de la propuesta doctoral se incluyó el diseño y desarrollo de códigos y paquetes¹

¹ <https://github.com/fdzul/boldenr>, <https://github.com/fdzul/deneggs>, <https://github.com/fdzul/dendata> y <https://github.com/fdzul/denhotspots>

en el software R que permitirán automatizar los procedimientos y análisis para que el personal de salud pueda realizarlo de manera simple.

HIPÓTESIS

Las arbovirosis transmitidas por *Aedes aegypti* presentan concordancia espacial en las áreas de mayor intensidad de transmisión (hotspots), existe mayor abundancia del vector en las casas alrededor de los casos positivos que en las casas de los casos negativos y el tamaño de muestra de ovitrampas por manzana no tiene impacto en la abundancia del vector del dengue por manzana.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis espacio-temporal para identificar los puntos calientes (hotspots) de la transmisión de los virus del DENV, CHIKV y ZIKV en México.

OBJETIVOS ESPECÍFICO

Determinar los hotspots de DENV, CHIKV y ZIKV en localidades endémicas de México y la concordancia espacial de los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV.

Determinar el efecto del tamaño de muestra del número de ovitrampas por manzana en la abundancia de huevos de *Ae. aegypti*.

Determinar si la abundancia del vector y de huevos son diferentes en las casas alrededor de los casos positivos a dengue (casos) y las casas alrededor de los casos negativos (controles).

CAPITULO 1. HOTSPOTS Y CONCORDANCIA ESPACIAL DE LA TRANSMISIÓN DEL DENGUE

1.1. RESUMEN

La identificación de los puntos calientes o hotspots de la transmisión de dengue es un modelo de estratificación teórico que identifica las áreas o unidades espaciales donde se podrían focalizar las acciones antivectoriales reduciendo los costos y potencialmente disminuyendo la transmisión de dengue directamente en las áreas hotspots como indirectamente en las áreas no hotspots. En el presente trabajo se identificaron los hotspots de transmisión de dengue, chikungunya y Zika usando el estadístico local espacial G_i^* y se determinó la concordancia espacial entre las tres arbovirosis transmitida por *Ae. aegypti* a través del estadístico Kendall W.

1.2. INTRODUCCIÓN

Las arbovirosis urbanas (dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) y Zika (ZIKV)) transmitidas por la picadura de las hembras de *Aedes aegypti* (y en menor medida por *Aedes albopictus*) son problemas prioritarios de salud pública globales, incluyendo México. El DENV es la más importante de las arbovirosis debido a su amplia distribución y a la carga de la enfermedad. Actualmente se distribuye en 128 países con un estimado de 3.97 billones de personas en riesgo (Brady et al. 2012). Anualmente ocurren de 50 a 390 millones de casos (WHO 2009; Bhatt et al. 2013) y se pronostican 182,750 casos fatales para el año 2040 (Foreman et al. 2018).

En México el DENV se distribuye en 29 de 32 estados (y solo Tlaxcala, Baja California y el Distrito Federal no presentan transmisión autóctona) y en el 2012 afectó a 4480 localidades (SSA 2014). Entre el periodo comprendido entre 2012 y 2016 se reportaron en promedio 64315 casos confirmados (min = 41907, mediana = 61710, max = 105973), 11348 casos de fiebre hemorrágica por dengue (min = 3717, mediana = 8856, max = 19822), 120 muertes por dengue (min = 63, median = 96, max = 187) en promedio al año con un crecimiento lineal de la letalidad por dengue (formula = letality~year, intercept = -484.1, year = 0.24, std = 0.05, pvalue = 0.02, r.squared = 0.84) (Zubieta-Zavala et al. 2018). Estimaciones recientes han calculado que anualmente podrían

presentarse entre 75,203 a 355,343 casos al año y el costo económico de la carga de la enfermedad impuesta por el dengue en México se estima que oscila entre 149 a 257 millones de dólares al año (Undarraga et al. 2015; Tiga et al. 2016; Zubieta-Zavala et al. 2018). El dengue en México se comporta como epidémico, endémico e hiperendémico con la co-circulación de los 4 serotipos). Con la reciente introducción del CHIKV en el 2014 (Rivera-Ávila 2015) y ZIKV en el 2015 (Díaz-Quñones et al. 2016), estas tres enfermedades constituyen la triada de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* que representan una amenaza a la salud pública del país.

Para hacerle frente a estas arbovirosis el programa de prevención y control de dengue en México, ha identificado 168 localidades de alto riesgo de transmisión (SSA 2014) y en estas localidades el programa de control vectorial se enfrenta a los siguientes desafíos: 1) localidades formados por grandes centros urbanos complejos y heterogéneos, 2) limitaciones financieras, materiales, recursos humanos y de infraestructura, y 3) la resolución de la estratificación es a nivel de localidad y no identifica en el interior de estas localidades las áreas (colonias, barrios etc.) de mayor riesgo.

La identificación de las áreas donde se concentra la mayor proporción de casos (también definidas como hotspots o puntos calientes) ayudarían al desarrollo de una estrategia más eficiente y efectiva al focalizar las acciones anti-vectoriales en dichas zonas de la ciudad (Vanlerberghe et al. 2017; Bisanzio et al. 2018). En un foro reciente sobre las prioridades de investigación convocada por TDR/OMS donde asistieron ministros de salud e investigadores se concluyó que la identificación de las áreas de alto riesgo de transmisión constituye un área prioritaria de investigación que ayudaría a los programas de prevención y control del dengue en México y el resto del mundo (Olliaro et al. 2018).

La Secretaría de Salud de México en colaboración con la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), la Universidad de Emory y la red Dentarget (<http://dentarget.finlay.edu.cu/>) han promovido desde el 2015 una iniciativa de investigación para abordar la identificación de las áreas de riesgo y la concordancia espacial de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* (DENV, CHIKV, ZIKV) en México. Los resultados preliminares demostraron la existencia de hotspots en la localidad de Mérida, México y la concordancia espacial de los hotspots de DENV, CHIKV y ZIKV en esta localidad (Bisanzio et al. 2018). Recientemente la Organización Panamericana de

la salud/Organización Mundial de la Salud está recomendando la identificación de los hotspots en su manual para la implementación de intervenciones basadas en escenarios operativos genéricos para el control de *Aedes aegypti* (OPS 2019).

Para recomendar y extrapolar dichos resultados en una política de salud pública en el sistema de salud de México aplicable a las localidades endémicas similares en América y Asia, se requiere ampliar el universo de estudio a más localidades donde existe el dengue en México. En el presente trabajo se reportan los resultados de la detección de los hotspots y la concordancia espacial de los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV en 9 áreas urbanas endémicas de dengue en México. Los resultados de la presente tesis doctoral proporcionan los principios para desarrollar un modelo de focalización para la prevención y control del dengue en México basado en el concepto de hotspots de transmisión.

1.3. MATERIAL Y MÉTODOS

1.3.1 Área de estudio y selección de localidades

Se seleccionaron 9 localidades urbanas de distinto tamaño poblacional de la región sur-sureste de México (Tabla 1, Figura 1 y Figura 2). La región sur-sureste contribuyó con el 57% de casos reportados para todo el país del 2008 al 2015 (Figura 1), con años llegando hasta el 75%, e incluye los estados y las localidades con mayor carga de la enfermedad. Las 9 localidades son representativas de las ciudades de México con problemas de dengue (Figura 2) y colectivamente han contribuido con el 15% de los casos registrados en México del 2008 al 2016. Los criterios de selección de las localidades fueron: 1) localidades con mayor número de casos, 2) localidades con datos de vigilancia entomológica de huevos, 3) localidades incluidas en la región sur-sureste, y 4) localidades que el programa de prevención y control de dengue considera prioritarias. Las nueve localidades constituyen centros comerciales, educativos, turísticos, económicos y culturales con movimiento poblacional interno, interestatal e internacional.

Tabla 1. Características de las localidades de estudio.

Localidad	Población	Área (km ²)	AGEBs			Manzanas
			Unidades	Área promedio (km ²)	Número de manzanas promedio	
Acapulco	673,479.0	137.1	463	0.30	38.7	15451
Mérida	906,722.0	257.6	534	0.48	30.8	15404
Veracruz	577,166.0	73.9	263	0.28	45.1	10052
Cancún	633,648.0	132.8	315	0.42	37.7	10480
Tapachula	208,975.0	44.7	143	0.31	39.1	4129
Villahermosa	382,091.0	76.4	106	0.72	47.8	4552
Campeche	221,500.0	51.3	116	0.44	35.4	3733
Iguala	118,468.0	29.9	149	0.20	25.8	3173
Coatzacoalcos	246,562.0	42.6	85	0.50	46.6	3461

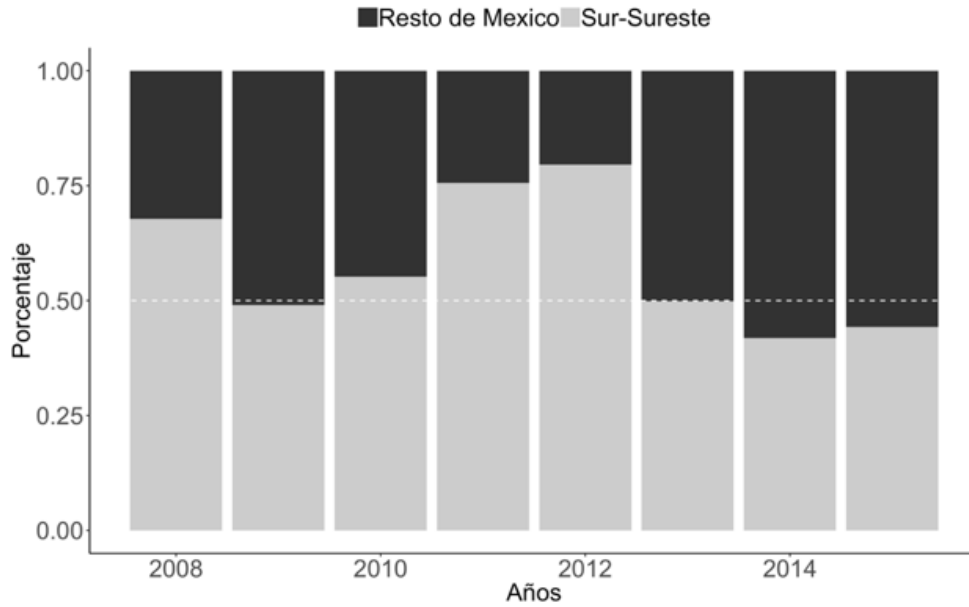


Figura 1. Porcentaje de casos confirmados de DENV en la región sur-sureste durante el periodo del 2008 al 2015.

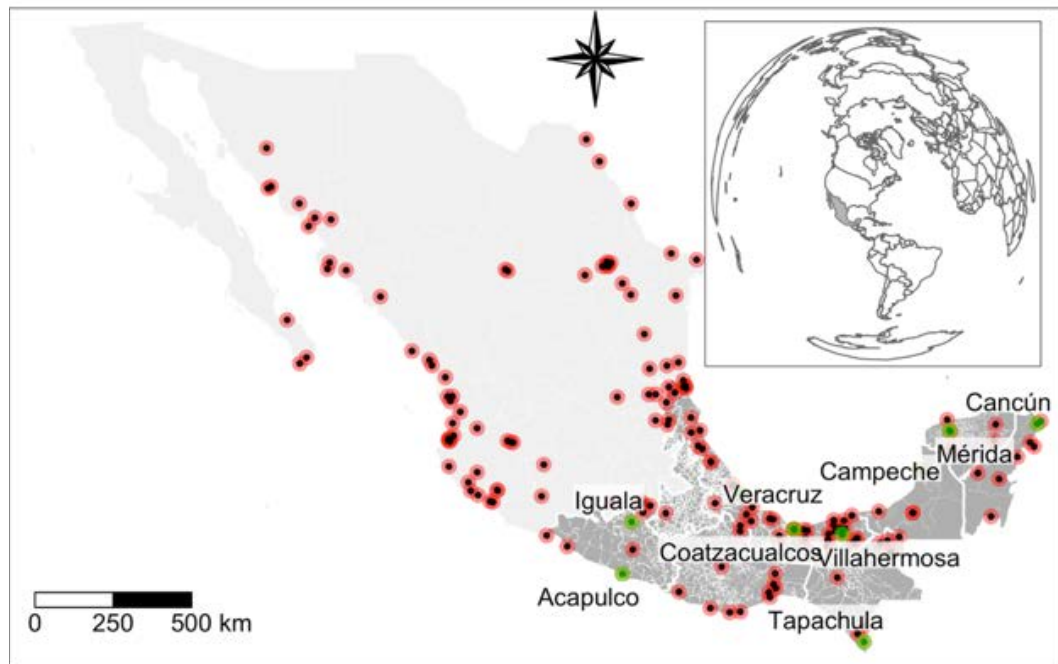


Figura 2. Mapa del área de estudio. En el recuadro ubicado en la parte superior derecha de la figura, se representa la ubicación de México (gris) respecto al mundo. Los puntos rojos representan las localidades prioritarias de México (168) y los puntos verdes representan las nueve localidades del estudio en la región sur-sureste.

Las localidades de Acapulco, Mérida, Veracruz y Cancún tienen entre 0.5 a 1 millón de habitantes y las de Tapachula, Villahermosa, Campeche, Iguala y Coatzacoalcos tiene más de 100,000 habitantes y menos de 500,000 habitantes. El rango de km² y número de manzanas en las localidades de estudio oscilo entre 42.6 km² a 257 km² y 3,173 a 15,451, respectivamente. Las localidades de Acapulco, Mérida, Veracruz y Cancún tienen entre 315 a 534 AGEBS y Tapachula, Villahermosa, Campeche, Iguala y Coatzacoalcos tienen entre 85 a 143 AGEBS (Tabla 1). En promedio cada AGEB tiene entre 0.20 a 0.72 km² de área y entre 31 a 48 manzanas. La unidad de análisis espacial fue a nivel de AGEB. Un área geoestadística básica (AGEB) es definida como una extensión territorial que corresponde a la subdivisión de las áreas geoestadísticas municipales. Dependiendo de sus características, se clasifican en dos tipos: AGEB urbana o AGEB rural. Un área geoestadística básica urbana, es un área geográfica ocupada por un conjunto de manzanas perfectamente delimitadas por calles, avenidas, andadores o cualquier otro rasgo de fácil identificación en el terreno y cuyo uso del suelo es principalmente habitacional, industrial, de servicios, comercial, etc. y sólo son asignadas al interior de las localidades urbanas (INEGI, 2010) (http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/proyectos/ccpv/2010/doc/fd_agebmza_urbana.pdf). En este estudio las localidades son urbanas y por lo tanto los AGEBS urbanos.

En las localidades de estudio la precipitación pluvial se divide en dos épocas, la época de seca de la semana 1 a la semana 20 (Enero-Mayo) caracterizada por la limitada cantidad de agua y la época de lluvia caracterizada por el incremento de la cantidad de agua alrededor de la semana 20 (mediados de Mayo) y el decremento de la cantidad lluvia alrededor de la semana 40 (Octubre) con algunas lluvias intermitentes en el resto de las semanas del año (Figura 3) (<http://smn.cna.gob.mx/es/climatologia/informacion-climatologica>). En la época de lluvia se ha registrado de 934.3 a 2431.4 mm de agua acumulado y en la época de secas se ha observado de 65.2 a 670 mm de agua acumulado en las localidades de estudio (Tabla 2). La temperatura mínima en lluvias y secas oscila entre 17.9°C a 22.8°C y entre 18.7°C a 24.4°C, respectivamente (Tabla 2 y Figura 4). La temperatura máxima en lluvias y secas tiene los siguientes rangos de 28.8°C a 35.3°C y entre 29.6°C a 32.9°C, respectivamente. (Tabla 2 y Figura 4).

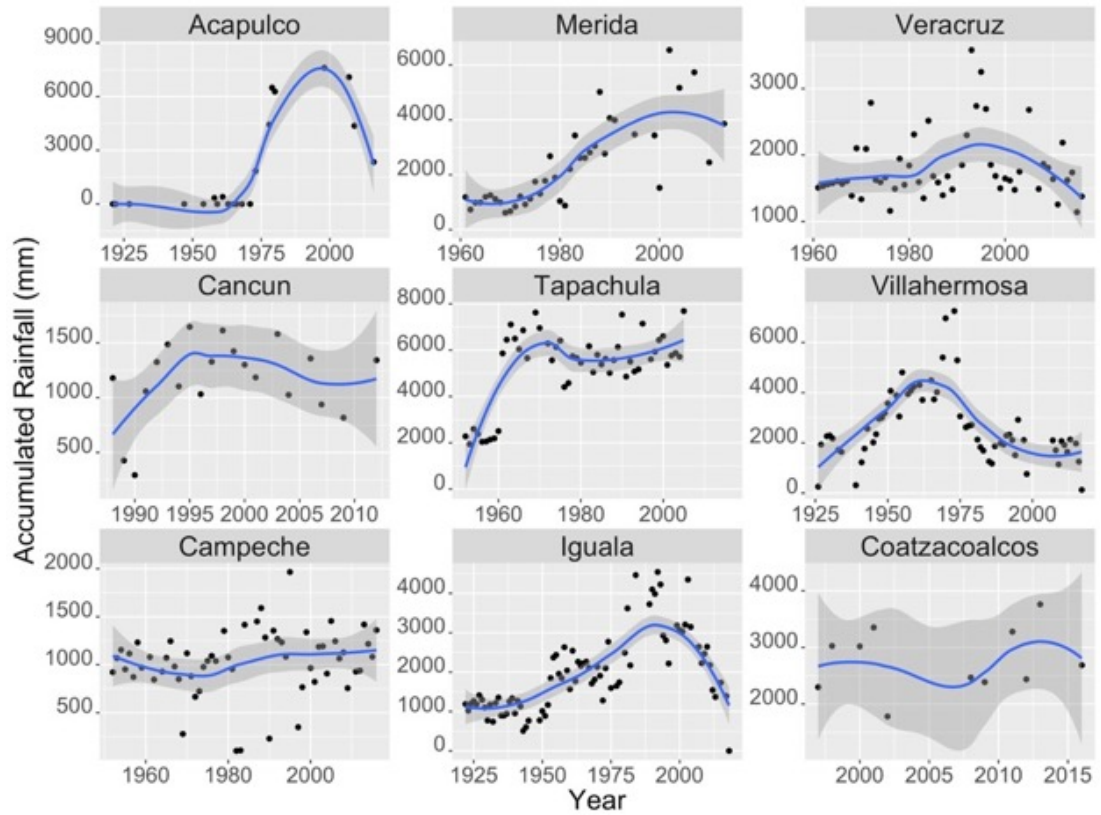


Figura 3. Precipitación pluvial acumulada por año y localidad.

Tabla 2. Datos climáticos promedio de las localidades de estudio en la época de secas (semana 1-20) y la época de lluvias (semana mayor de 20). La precipitación pluvial es expresada como el promedio de la cantidad de agua en milímetros (mm) acumulada por año. Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar.

Localidad	Precipitación pluvial (mm)		Temperatura (°C)			
	Secas	Lluvias	Mínima		Máxima	
			Secas	Lluvias	Secas	Lluvias
Acapulco	65.2	2124.8	22.8 (2.7)	24.4 (2.5)	31.2 (2.0)	32.0 (2.0)
Mérida	342.8	2019.5	18.9 (3.5)	20.9 (3.2)	33.4 (4.2)	32.7 (3.2)
Veracruz	108.5	1693.4	18.3 (3.3)	20.9 (2.8)	29.2 (4.6)	30.6 (3.4)
Cancún	248.3	959.8	21.3 (2.9)	23.3 (2.4)	30.7 (3.0)	32.4 (3.1)
Tapachula	670.0	1927.8	19.3 (2.8)	20.0 (2.2)	34.5 (1.6)	32.7 (1.8)
Villahermosa	525.1	2289.5	21.2 (2.8)	22.7 (2.2)	32.0 (4.5)	32.9 (3.6)
Campeche	92.8	934.3	20.3 (3.1)	21.9 (2.4)	32.5 (4.4)	32.9 (3.2)
Iguala	94.2	1927.8	17.9 (3.6)	18.7 (3.0)	35.3 (3.4)	32.5 (2.8)
Coatzacoalcos	387.4	2431.4	19.2(2.7)	20.9 (2.4)	28.8 (5.1)	29.6 (3.8)

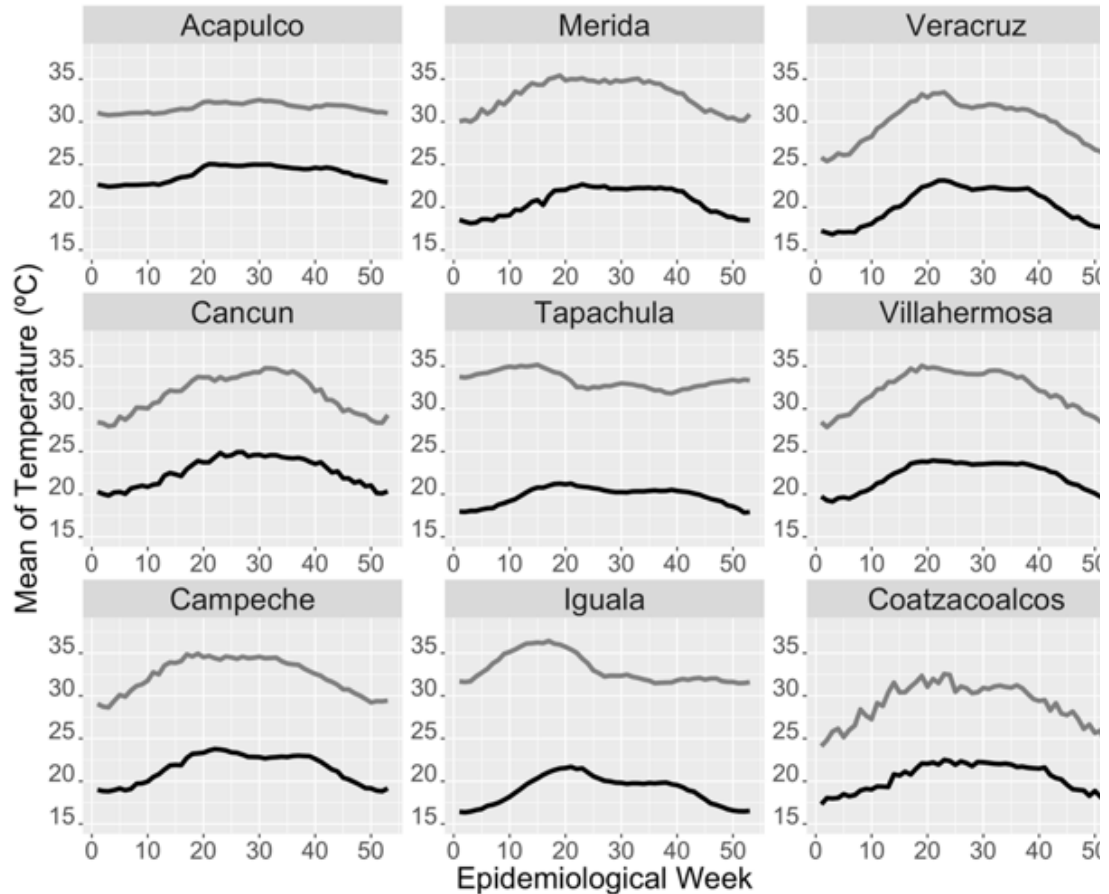


Figura 4. Temperatura promedio en siete de las nueve localidades de estudio por semana epidemiológica. Los datos climáticos de las localidades de Coatzacoalcos y Veracruz, no se encuentran disponibles. La línea gris y negra representa la temperatura máxima y mínima respectivamente.

1.3.2 Identificación de los hotspots y concordancia espacial

Manejo de datos y análisis. Para calcular los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV o ZIKV como primer paso se accedió a la información cartográfica de cada localidad en el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) (<http://www.inegi.org.mx/>) y la base de datos de estas enfermedades en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud (<http://vectores.sinave.gob.mx/>). En esta última base de datos cada registro individual es categorizado como probable, positivo o descartado para cada enfermedad, los datos que se usaron es un subconjunto que excluye a los casos descartados por un diagnóstico de laboratorio negativo y/o un diagnóstico de otro padecimiento. Las bases de datos de DENV incluyeron los años de 2008 al 2016, para las bases de CHIKV las bases incluyeron los años 2015 y 2016 y para las bases de ZIKV solo se incluyó el año 2016.

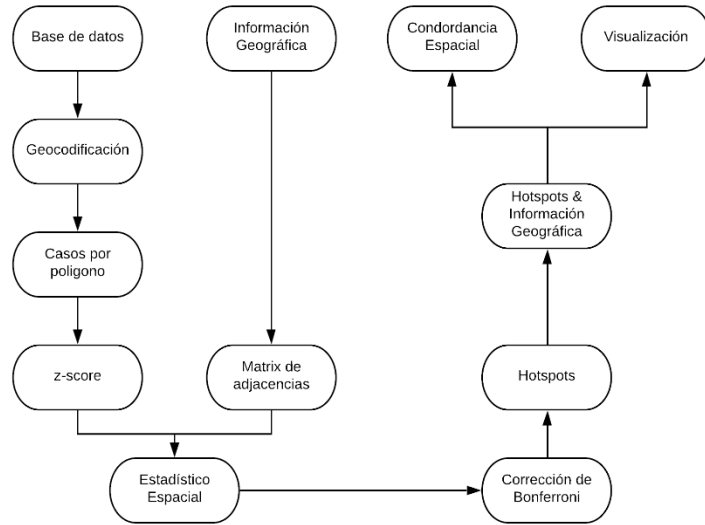


Figura 5. Representación esquemática del algoritmo para el cálculo y visualización de los hotspots de las localidades de estudio

Como segundo paso la información de la dirección del domicilio de residencia de los casos probables y confirmados de cada arbovirosis fue geocodificada (transformada a coordenadas geográficas (longitud y latitud)) a través del servicio de Geocoding API de Google² (Figura 5). A la base de datos geocodificada se le agregaron las variables edad, sexo, el año, semana epidemiológica, serotipo y enfermedad (DENV, CHIKV o ZIKV). Como tercer paso la información epidemiológica fue agregada por AGEB y por año (Figura 5). Así mismo, los conteos fueron estandarizados para cada localidad y año, restando el promedio de los casos de cada localidad al número de casos de cada AGEB y dividiéndolo por desviación estándar de los casos de cada localidad. En el segundo paso se eliminó los identificadores individuales (en la geocodificación se utilizó la dirección del domicilio y se eliminó el nombre de cada individuo) y en el tercer paso se aseguró de hacer completamente anónima la base de datos con el fin de garantizar la absoluta privacidad.

Como cuarto paso se calculó el estadístico espacial Getis-Ord G_i^* (Figura 5) (Getis y Ord 1992; Ord y Getis 1995). El estadístico espacial local Getis-Ord G^* fue calculado con la siguiente formula:

² <https://developers.google.com/maps/documentation/geocoding/overview?hl=es-419>

$$G_i^*(d) = \frac{\sum_j w_{ij}(d)x_j - w_i^*\mu}{s\sqrt{\frac{nS_{1i}^* - w_i^{*2}}{n-1}}}$$

donde $w_{ij}(d)$ es el i, j elemento de la matriz de pesos espaciales (spatial weights matrix) con un valor de 1 si la unidad espacial j es adyacente o está dentro el inverso de la distancia euclideana del unidad espacial i , de lo contrario es 0; $w_i^* = \sum w_{ij}(d)$ donde w_{ii} es incluido; $S_{1i}^* = \sum w_{ij}^2$; x_j es el número de casos en la unidad espacial j para cada arbovirosis y año; n, μ & s representan el número de unidades espaciales, la media y la desviación estándar del número de casos, respectivamente.

Las áreas adyacentes j al área i de $w_{ij}(d)$ fueron definidas, usando dos enfoques. En el primer caso las adyacencias se definieron con el esquema “queen” donde la unidad espacial i compartió todos los bordes con las unidades espaciales j . En el segundo enfoque se usó el inverso de la distancia euclideana para definir el umbral de la distancia dentro del cual los centroides de las unidades espaciales j son adyacentes a los centroides de la unidad espacial i . En ambos casos se codifico con valor de 1 a la unidad espacial j es adyacente a la unidad espacial i o si la unidad espacial j está dentro del inverso de la distancia euclideana del centroide de la unidad espacial i , de lo contrario es 0.

Los valores de $G_i^*(d)$ tienen tres posibilidades valores similares a cero, valores menores a cero (negativos) y valores mayores a cero (positivos). En el primer caso los valores cercanos a 0 indican que el número de casos en las unidades espaciales adyacentes j son aleatoriamente distribuidos de la unidad espacial i . Por el contrario, si los valores positivos o negativos de $G_i^*(d)$ son estadísticamente diferentes de cero se interpreta que el número de casos no son distribuidos aleatoriamente y los casos tienen una distribución agregada. Se determina que una unidad espacial es un hotspots si los valores son positivos y coldposts si los valores son negativos. En enfermedades infecciosas el objetivo es detectar los hotspots, más que los coldspots.

Como quinto paso se realizó la corrección de Bonferroni para el valor de $G_i^*(d)$ de cada unidad espacial con la finalidad de determinar el umbral que define si los valores altos y positivos son significativos e indican que la unidad espacial es un hotspot (Figura 22) (Getis y Ord 1992; Ord y Getis 1995). Entonces, se definió que determinada unidad espacial es un hotspots si el valor de $G_i^*(d)$ es mayor o igual que el umbral definido por

la corrección de Bonferroni, de lo contrario la unidad espacial no es un hotspots. Los hotspots DENV fueron determinados para cada año 2008-2016 y se calculó durante el periodo de estudio cuantas veces cada unidad espacial fue hotspots. Los hotspots para CHIKV fueron calculados para el año 2015 y 2016, y para ZIKV solo para el año 2016.

Como sexto paso y último los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV, fueron visualizados sobreponiendo los tres hotspots en la cartografía de cada localidad y se determinó la concordancia espacial a través del cálculo del coeficiente de concordancia de Kendall W (Bounaccorsi et al. 2001; Gouhier y Guichard 2014) para cada combinación de cada par de arbovirosis (DENV-CHIKV2015, DENV-CHIKV2016, DENV-ZIKV2016, ZIKV16-CHIKV15, ZIKV16-CHIKV16, CHIKV15-CHIKV16). El estadístico Kendall W es una medida de concordancia dos o más variables cuantitativas o semicuantitativas que evalúan un conjunto o grupo de n sujetos de interés (Legendre 2010) y como cualquier medida de concordancia, expresa la magnitud o el nivel del grado de similitud o equivalencia entre los valores de las variables. El valor del estadístico oscila entre 0 y 1 ($0 \leq W \leq 1$) y el valor de 1 representa perfecta concordancia (Legendre 2010). Pares de variables son concordantes cuando los sujetos de interés ranquean con valores altos en la variable x y también ranquean con valores altos en la variable y. Por el contrario, un par de variables son discordantes o no tienen concordancia cuando los sujetos de interés ranquean con valores altos en la variable x, pero ranquean con valores bajos en la variable y. En el presente estudio las variables fueron el número de casos de cada arbovirosis, el conjunto o grupo de n sujetos de interés fueron las unidades espaciales de cada localidad y el estadístico prueba la hipótesis nula que cada combinación de cada par de arbovirosis no tienen concordancia en cada localidad ($W = 0$). Se consideró que existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis si el valor de p fue menor de 0.05.

Para medir la fuerza y el desempeño de las diferentes estrategias metodológicas de identificación de los hotspots se calculó la sensibilidad, especificidad, la precisión y el estadístico kappa. Para el cálculo de estos parámetros se construyó una matriz de confusión (confusión matriz), la cual es una tabla de 2x2 donde las celdas indican el número de unidades espaciales que fueron correctamente identificados como hotspots (TH, True hotspots) o non-hotspots (TNH, True non-hotspots) y el número de unidades

espaciales que no fueron correctamente identificados como hotspots (FH, False hotspots) or non-hotspots (FNH, False non-hotspots) con ambas metodologías (Tabla 3).

Tabla 3. Matriz de confusión.

		Reference	
		hotspots	non-hotspots
Alternativa	hotspots	TH	FNH
	non-hotspots	FH	TNH

La sensibilidad (proporción de las unidades espaciales correctamente identificadas como hotspots) y la especificidad (proporción de las unidades espaciales correctamente identificadas como no hotspots) fueron calculados con las siguientes formulas:

$$Sensitivity = \frac{TH}{(TH + FH)}$$

$$Specificity = \frac{TNH}{(TNH + FNH)}$$

La exactitud (accuracy) y el estadístico kappa determinan la concordancia de las unidades espaciales correctamente identificadas como hotspots or no hotspots entre ambas metodologías. La exactitud fue determinada usando la siguiente formula:

$$Accuracy = \frac{TH + TNH}{(TH + TNH + FH + FNH)}$$

El estadístico kappa (también conocido como estadístico Cohen's Kappa) fue originalmente diseñado para evaluar la concordancia entre dos evaluadores. El estadístico kappa se basa en la exactitud que podría generarse o esperarse por azar (independiente) y se calculó con la siguiente formula:

$$Kappa = \frac{O - E}{1 - E}$$

donde: O es la observada exactitud y E es la esperada exactitud basada en los totales marginales de la matriz de confusión. Los valores del estadístico oscilan entre -1 a 1, un valor de 0 indica que no hay concordancia, mientras los valores de -1 y 1 indica perfecta

concordancia negativa (un método identifica las unidades espaciales como hotspots mientras que el otro método las identifica como no hotspots) y perfecta concordancia positiva (ambos métodos identifican a las unidades espaciales como hotspots o no hotspots).

Para considerar la intercambiabilidad de los métodos de cálculo de la identificación de los hotspots se consideró valores mayores de la sensibilidad y especificidad entre los dos métodos y para la exactitud se consideró valores mayores que la tasa de no información (es la mayor proporción de las categorías observadas o la exactitud que puede ser obtenida sin el modelo). Para determinar si la exactitud es mayor que la tasa de no información se realizó una prueba de hipótesis (one-side-test) con valor de alfa de 0.05. El estadístico kappa fue interpretado de acuerdo a la tabla 4:

Tabla 4. Interpretación del estadístico Kappa.

Estadístico Kappa	Fuerza de concordancia
<0.00-0.20	Pobre
0.21-0.40	Ligera
0.41-0.60	Moderado
0.61-0.80	Substancial
0.81-100	Casi perfecta

El grupo de referencia fue definido como toda la base de datos, y se comparó con el grupo de edad entre menores de 12 años y edad mayor a los 70 años, lo anterior obedece a que este grupo presenta menor movilidad y en el caso de los menores, cuando presentan el cuadro clínico sus padres no dudan en llevarlos al centro de salud más cercano. Esta estrategia bloquea el efecto de la movilidad y el efecto de los falsos positivos. El grupo de referencia (estándar) se usó para estimar la sensibilidad y especificidad, en ambos casos la estructura de vecindad fue construida considerando si cada unidad espacial presentaba vecinos (queen). Así mismo el grupo de referencia se comparó con una matriz de pesos ponderados del inverso de la distancia euclideana. Se seleccionó la estrategia de cálculo que proporcionó valores altos de sensibilidad, especificidad, exactitud y valores kappa. El

paquete del programa R que se usó para el cálculo de las sensibilidad, especificidad, exactitud y kappa fue caret (Kuhn 2020).

Los análisis y la visualización fueron realizado en R versión 3.4.4 RC (<https://cran.r-project.org/>) y RStudio versión 1.1.414 (<https://www.rstudio.com/>) con los packages sf (Pebesma et al. 2018), synchrony (Gouhier y Guichard 2014), spdep (Bivand et al. 2013; Bivand y Wong 2018), purrr (Henry y Wickham 2017), data.table (Dowle y Srinivasan 2018), ggplot2 (Wickham 2009) y tmap (Tennekes 2018).

1.4. RESULTADOS

1.4.1. Caracterización epidemiológica

El número de casos probables de dengue en las nueve localidades de estudio son proporcionados la Tabla 5. Del 2008 al 2016 el Sistema de Salud de México registró en las nueve localidades estudiadas un total de 128,507 casos clínicos (con un promedio de casos por año de 14,278 y una desviación estándar de 8,597), representando una incidencia de 43 casos por 100,000 habitantes (desviación estándar de 20 casos/100,000 habitantes). Colectivamente el total de casos reportados en estas localidades representa el 15% de todos los casos reportados en México para el mismo período (Tabla 5). En orden de importancia Mérida contribuye con el 4%, Acapulco, Veracruz y Villahermosa contribuyen con el 2% y el resto de las localidades contribuyen con el 1% de los casos probables reportados para el mismo periodo.

Tabla 5. Número de casos clínicos de dengue por localidad y año.

Localidad	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total	Media (sd)
Acapulco	1320	3616	2137	336	3397	1276	843	1954	1457	16336	1815(427)
Mérida	673	3879	1811	6446	8080	2530	1772	6229	2751	34171	3797(1519)
Veracruz	591	825	247	246	5101	2064	2691	3347	2080	17192	1910(833)
Cancún	481	467	1421	2761	1650	2670	699	1921	763	12833	1426(2128)
Tapachula	495	240	152	201	1720	975	1146	786	298	6013	668(2365)
Villahermosa	343	3100	331	123	1485	5652	312	2650	2602	16598	1844(1655)
Campeche	31	332	521	757	1378	556	337	2805	1515	8232	915(851)
Iguala	1338	433	1800	240	1397	185	108	814	632	6947	772(1640)
Coatzacoalcos	706	2135	77	44	1062	2993	238	1886	1044	10185	1132(870)

La transmisión de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* en las nueve localidades estudiadas se caracteriza por un perfil endémico estacional sincronizado con la época de lluvia. La transmisión del dengue en las localidades de estudio ocurre durante todo el año y estacionalmente la mayor carga de la transmisión ocurrió entre la semana 25 a la semana 45 (Figura 6) en todos los años (en promedio el 86% de los casos fueron reportados en lluvias, con rangos entre localidades entre el 78% (Acapulco) y 92%(Veracruz). El patrón estacional de la transmisión de CHIKV y ZIKV es similar al de dengue (el pico ocurre entre la semana 25-45), excepto en Acapulco (para CHIKV) y

Tapachula (para CHIKV y ZIKV), donde se observó que el pico de transmisión ocurrió en el primer trimestre del año (Figura 7 y Figura 8). Durante la serie temporal analizada se observó la transmisión de los 4 serotipos, los serotipos dominantes son el serotipo 1 y 2. El serotipo 3 se ha detectado desde el 2008 en Acapulco e Iguala y su dominancia ha sido mínima en todas las localidades, excepto Tapachula donde su frecuencia se ha incrementado durante el 2014-2015 y Mérida donde se ha observado un incremento en el 2016 (Figura 9). El serotipo 4 se ha detectado desde el 2010 y su frecuencia se ha incrementado paulatinamente en Acapulco, Mérida y Campeche (Figura 9). Ocurrió una i proporción similar de casos en ambos sexos (45% en hombres y 55% en mujeres).

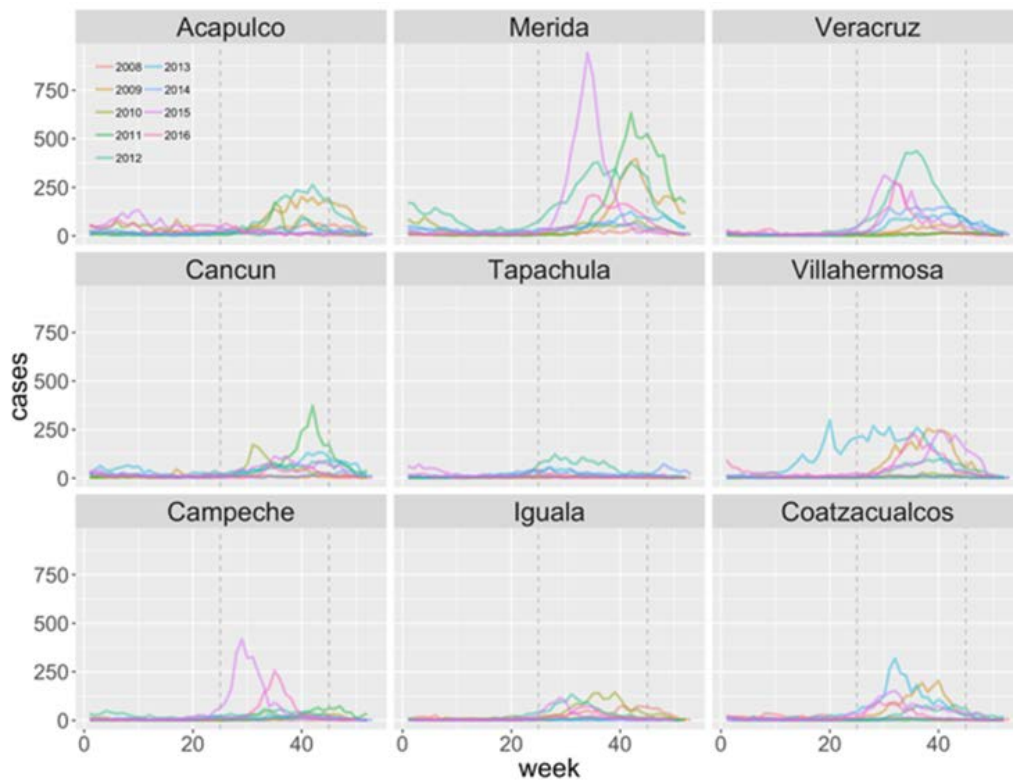


Figura 6. Estacionalidad de la transmisión de DENV por semana epidemiológica, año y localidad. En el eje de las y se representa el número de casos y en el eje de las x las semanas epidemiológicas. Las líneas de colores se representan los años (2008-2016) y cada recuadro representa cada una de las localidades de estudio. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.

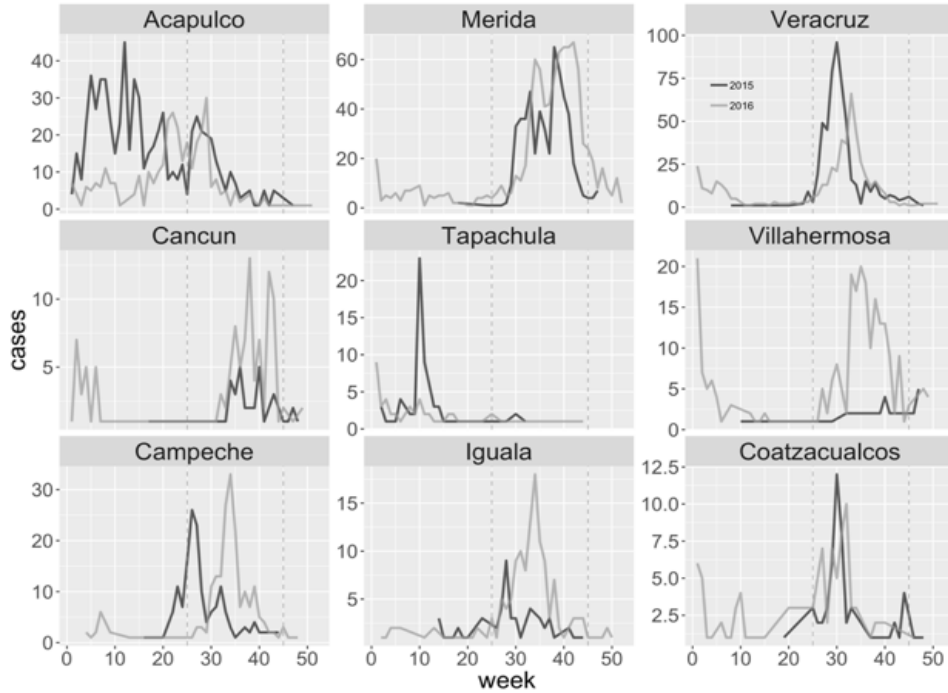


Figura 7. Estacionalidad de la transmisión de CHIKV por semana epidemiológica, año y localidad. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.

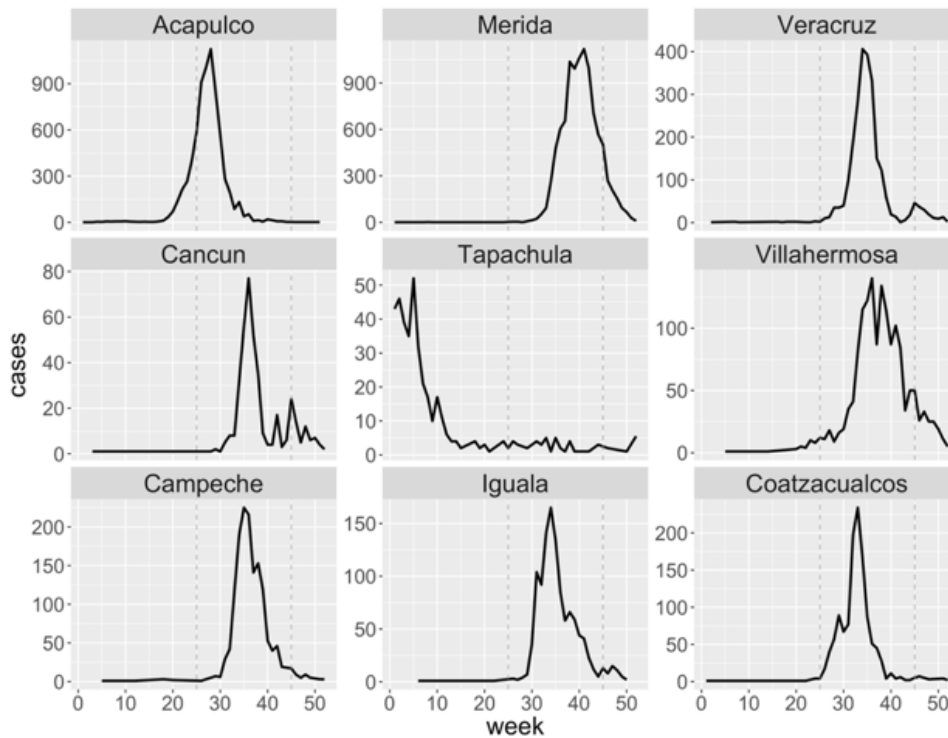


Figura 8. Estacionalidad de la transmisión de ZIKV por semana epidemiológica y localidad en 2016. Las líneas punteadas grises verticales indican el pico de transmisión que coincide con la época de lluvias.

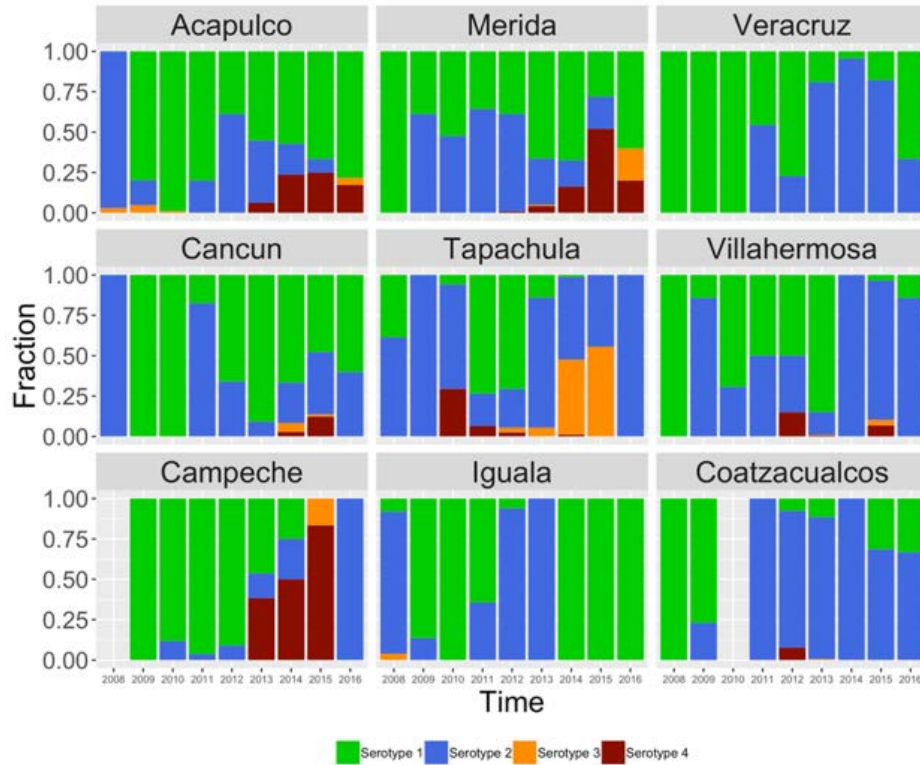


Figura 9. Dominancia de serotipos de DENV en las nueve localidades del 2008 al 2016.

1.4.2. Hotspots de las arbovirosis transmitidas por *Ae. Aegypti*

Los datos de sensibilidad y especificidad de las diferentes estrategias de cálculo de los hotspots en las nueve localidades de estudio son proporcionados en la Tabla 6. La sensibilidad y especificidad promedio del grupo menores de edad y tercera edad, la distancia euclideana y la combinación de ambas estrategias de las nueve localidades tomando como referencia todo el dataset fueron 0.77 (min = 0.63, max = 0.95) y 0.95 (min = 0.91, max = 0.98), 0.56 (min = 0.33, max = 0.75) y 0.87 (min = 0.82, max = 0.93) y 0.51 (min = 0.31, max = 0.85) y 0.87 (min = 0.82, max = 0.92), respectivamente (Tabla 6 - Tabla 8). La sensibilidad y especificidad fueron mayores en lo específico y en lo general (promedio) entre todo el dataset y grupo menores de edad y tercera edad (Tabla 6) en comparación con todo el dataset y la distancia euclideana (Tabla 7) y la combinación de la distancia euclideana y grupo menores de edad y tercera edad (Tabla 8).

Un similar patrón se observó para el estadístico kappa y la precisión, el valor promedio para las diferentes estrategias de cálculo de los hotspots de estos dos estadísticos fueron 0.92 (sd = 0.021), 0.85 (sd = 0.030) y 0.84 (sd = (0.032), respectivamente. No se

encontró significancia estadística (valores de $p > 0.05$) entre la comparación de todo el dataset y la distancia euclideana y la comparación entre todo el dataset y la combinación de la distancia euclideana y grupo menores de edad y tercera edad. En la comparación de todo el dataset y el grupo menores de edad y tercera edad, se observaron diferencias significativas (valor de $p < 0.05$) en las localidades Acapulco, Mérida, Cancún, Villahermosa, Campeche e Iguala.

Tabla 6. Análisis de sensibilidad y especificidad para menores de edad (<12años) y mayores de edad (>70 años).

Localidad	exactitud	kappa	sensibilidad	especificidad
Acapulco	0.91(0.88-0.93)*	0.68	0.67	0.96
Mérida	0.88(0.85-0.91)*	0.63	0.76	0.91
Veracruz	0.91(0.87-0.94)	0.55	0.71	0.93
Cancún	0.93(0.89-0.95)*	0.77	0.89	0.93
Tapachula	0.93(0.88-0.97)	0.65	0.79	0.95
Villahermosa	0.95(0.89-0.98)*	0.85	0.95	0.95
Campeche	0.90(0.83-0.95)*	0.65	0.71	0.94
Iguala	0.92(0.86-0.96)*	0.69	0.63	0.98
Coatzacoalcos	0.94(0.87-0.98)	0.73	0.8	0.96
mean (sd)	0.92 (0.021)	0.69	0.77	0.95

Tabla 7. Análisis de sensibilidad y especificidad para menores la distancia euclideana.

Localidad	exactitud	kappa	sensibilidad	especificidad
Acapulco	0.86(0.82-0.89)	0.27	0.61	0.87
Mérida	0.81(0.78-0.84)	0.27	0.73	0.82
Veracruz	0.86(0.82-0.90)	0.16	0.38	0.89
Cancún	0.82(0.77-0.86)	0.29	0.71	0.82
Tapachula	0.86(0.79-0.91)	0.11	0.33	0.88
Villahermosa	0.85(0.77-0.91)	0.45	0.75	0.86
Campeche	0.82(0.74-0.88)	0.23	0.5	0.85
Iguala	0.91(0.85-0.95)	0.54	0.67	0.93
Coatzacoalcos	0.84(0.74-0.91)	0.21	0.33	0.89
mean (sd)	0.85 (0.030)	0.28	0.56	0.87

Tabla 8. Análisis de sensibilidad y especificidad para la distancia euclídeana más los menores de edad (<12 años) y mayores de edad (>70 años).

Localidad	exactitud	kappa	sensibilidad	especificidad
Acapulco	0.86(0.83-0.89)	0.32	0.68	0.88
Mérida	0.80(0.76-0.83)	0.24	0.62	0.82
Veracruz	0.86(0.81-0.90)	0.22	0.38	0.90
Cancún	0.82(0.77-0.86)	0.32	0.67	0.83
Tapachula	0.85(0.78-0.90)	0.18	0.33	0.89
Villahermosa	0.88(0.80-0.93)	0.56	0.85	0.88
Campeche	0.78(0.69-0.85)	0.11	0.31	0.83
Iguala	0.85(0.79-0.91)	0.34	0.42	0.92
Coatzacoalcos	0.84(0.74-0.91)	0.27	0.36	0.91
mean (sd)	0.84 (0.0329)	0.28	0.51	0.87

Con esta última estrategia se calculó el estadístico espacial Getis-Ord G^* en las nueve localidades de estudio. Los mapas de los hotspots de transmisión de dengue de las nueve localidades son proporcionados en la Figura 10 y los porcentajes de población, porcentajes de área, porcentaje del número de AGEBS y porcentaje de los casos reportados de cada arbovirosis en las áreas hotspots por localidad son proporcionados en la Tabla 9. Los resultados del estadístico espacial local Getis-Ord G^* y la corrección de Bonferroni, indican que existe heterogeneidad espacial y la distribución de casos no es aleatoria. Los datos de las nueve localidades sugieren persistencia temporal y espacial de los hotspots de transmisión de dengue, en todas las localidades se observan hotspots y la persistencia temporal de los hotspots (número de veces que la misma área fue hotspots en la serie temporal) en las mismas áreas indica intensidad de transmisión de dengue (Figura 10).

En promedio el 17.6 % (sd = 4.7%, min = 10%, max = 22%) y 15.6 % (sd = 4.1%, min = 8%, max = 19%) del área total y del número total de AGEBS de las localidades fueron identificados como hotspots, respectivamente (Tabla 9). En los hotspots vive entre el 12% y 31% de la población (media = 25.6, sd = 9.7) (Tabla 9) y la carga de la enfermedad medido como el porcentaje de casos reportados en las áreas hotspots son de 19%-41% (media = 34, sd = 9.7), 14%-54% (media = 34, sd =17), 8.8%-52% (media = 31, sd =13) y 17%-52% (media = 29, sd =12) para dengue (2008-2016), chikungunya (2015), chikungunya (2016) y Zika (2016) (Tabla 9), respectivamente. La carga total de

las tres arbovirosis en las áreas hotspots fueron en promedio del 32.1% (sd = 10.5%, min = 18.3, max = 50.5)

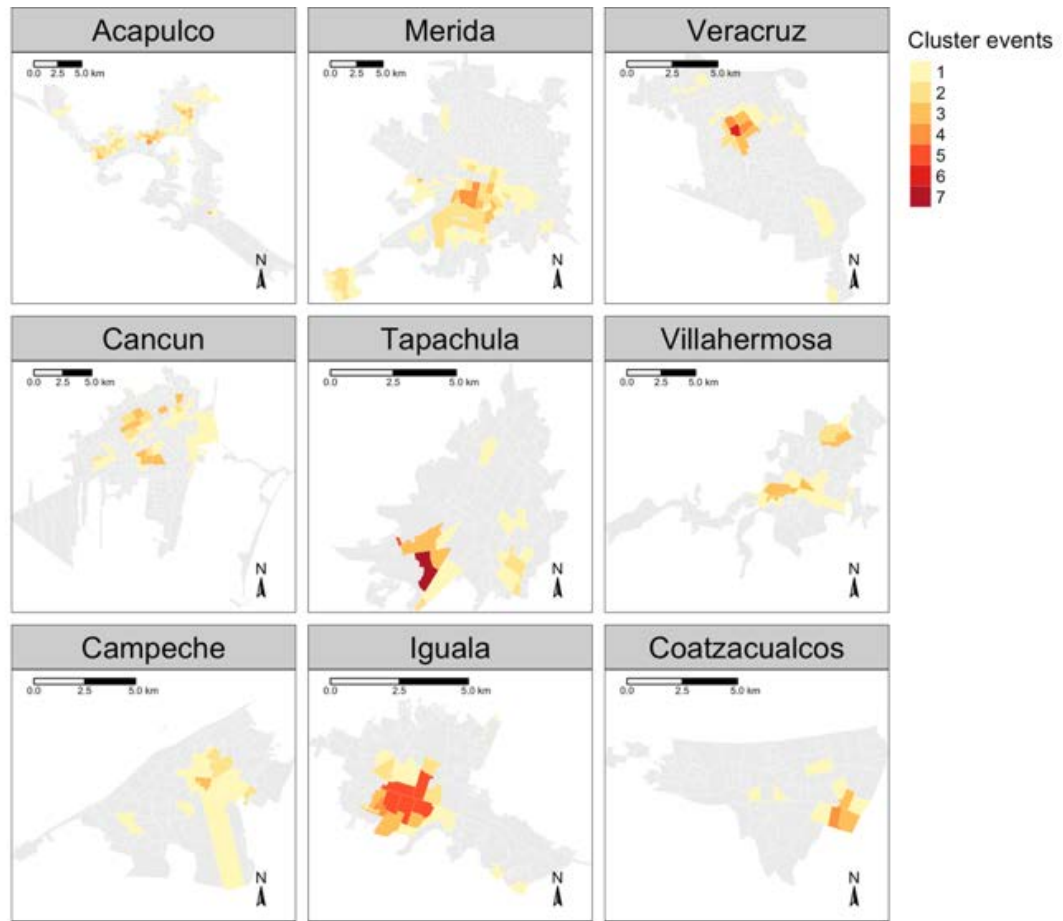


Figura 10. Hotspots de transmisión de dengue en las nueve localidades de estudio.

Tabla 9. Porcentaje de población, área, AGEBS y casos de cada arbovirosis en las áreas hotspots por localidad.

Localidad	Población	área	AGEBS	DENV	CHIKV 2015	CHIKV 2016	ZIKV 2016	ALL
Acapulco	31.4	16.1	19.0	40.4	34.5	44.8	37.3	38.6
Mérida	31.8	22.8	18.9	41.2	35.5	25.5	33.1	35.9
Veracruz	14.9	11.4	9.10	19.8	15.6	20.7	17.0	18.3
Cancún	28.5	17.3	18.1	34.1	26.9	39.5	19.1	32.6
Tapachula	16.3	15.7	9.80	24.3	21.5	20.7	16.8	23.2
Villahermosa	27.0	18.1	17.9	41.1	63.2	33.3	37.9	39.5
Campeche	24.4	23.2	18.1	32.5	35.1	32.4	27.8	30.5
Iguala	43.0	22.8	18.1	47.9	54.9	52.2	51.8	50.5
Coatzacoalcos	12.8	10.8	11.8	22.8	14.0	8.80	17.7	19.6

1.4.3. Concordancia espacial de las arbovirosis transmitidas por *Ae. Aegypti*

Los mapas sobre la concordancia espacial de los hotspots de transmisión DENV, CHIKV y ZIKV son proporcionados en la Figura 11, Figura 12 y los resultados de los análisis de la concordancia espacial con el estadístico Kendall W son proporcionados en la Tabla 10. Visualmente se observa un solapamiento espacial entre los hotspots de las tres arbovirosis en las localidades de estudio (Figura 11 y Figura 12) y los valores del estadístico Kendall W oscilaron entre 0.55 a 0.92 (Tabla 10), el promedio fue de 0.70 (sd = 0.08), 0.72 (sd = 0.07), 0.84 (sd = 0.09), 0.70 (sd = 0.08), 0.76 (sd = 0.05), 0.65 (sd = 0.07), para las comparaciones de DENV-CHIKV2015, DENV-CHIKV2016, DENV-ZIKV2016, ZIKV16-CHIKV15, ZIKV16-CHIKV16, CHIKV15-CHIKV16, respectivamente (Tabla 10). Los valores de p fueron significativos ($p < 0.05$) en todas las comparaciones ($n = 63$) para las nueve localidades, excepto para tres comparaciones en la localidad de Villahermosa ($p_{\text{DENV-CHIKV15}} = 0.069$, $p_{\text{ZIKV16-CHIKV15}} = 0.109$, $p_{\text{CHIKV15-CHIKV16}} = 0.207$), dos en la localidad de Cancún ($p_{\text{DENV-CHIKV15}} = 0.112$, $p_{\text{DENV-CHIKV16}} = 0.064$) y una en la localidad de Coatzacoalcos ($p_{\text{CHIKV15-CHIKV16}} = 0.155$) (Tabla 10). Los datos visuales de los mapas (Figura 11 y Figura 12) y los resultados del estadístico Kendall W (Tabla 14) indican que existe concordancia espacial entre las tres arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti*.

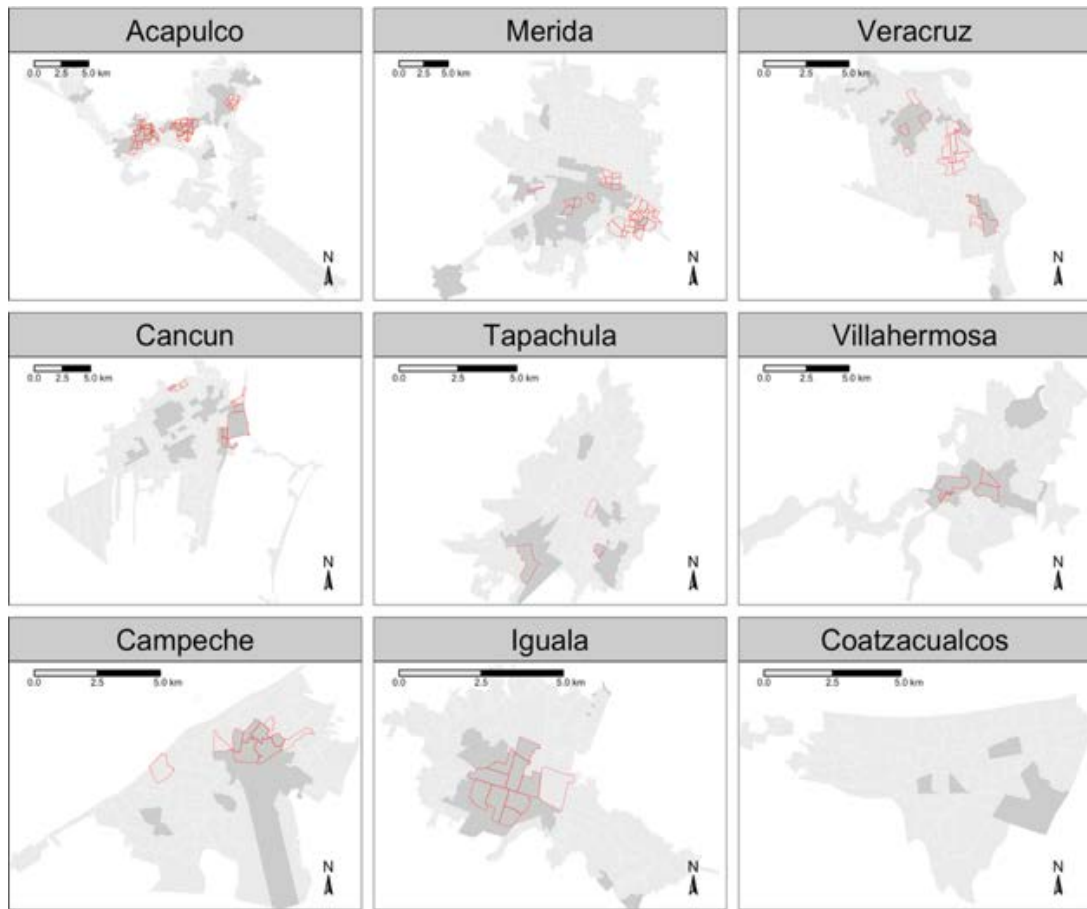


Figura 11. Hotspots de transmisión de DENV y CHIKV en las nueve localidades de estudio. Los hotspots de DENV y CHIKV son representados en el mapa con polígonos de color gris obscuro y polígono de borde color rojo, respectivamente.

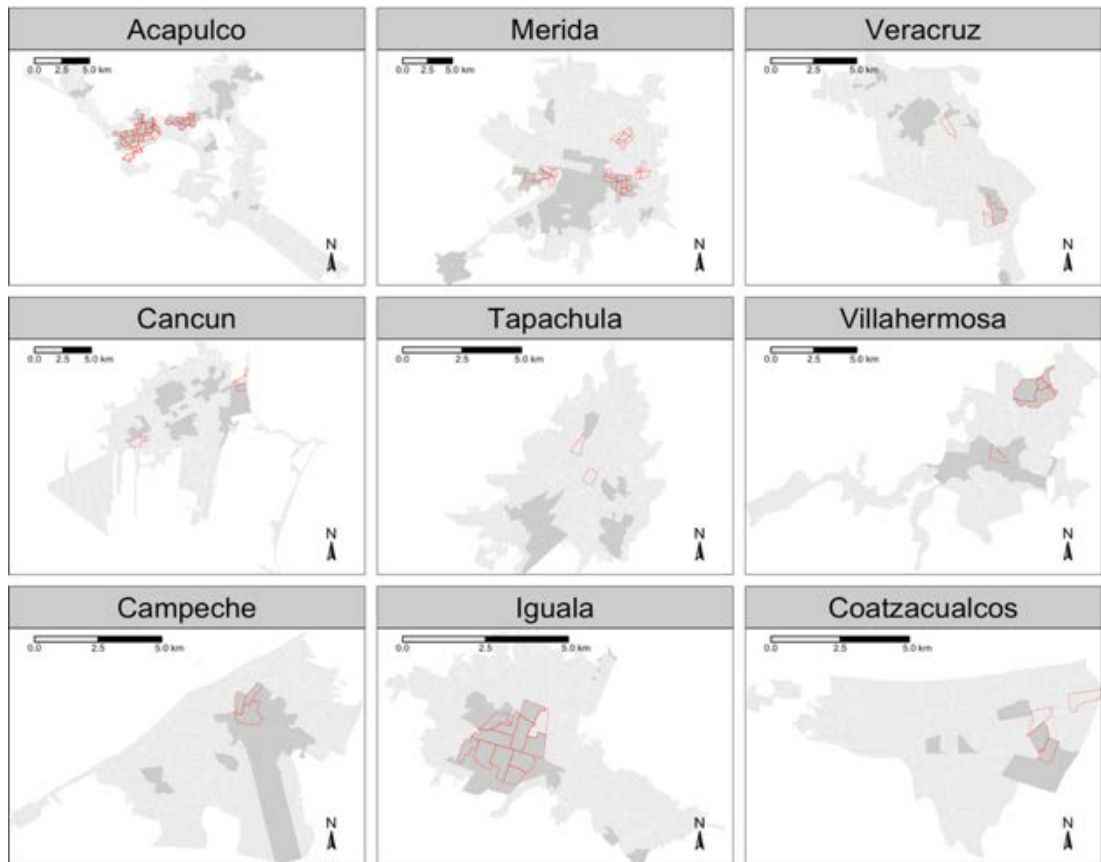


Figura 12. Hotspots de transmisión de DENV y ZIKV en las nueve localidades de estudio. Los hotspots de DENV y ZIKV son representados en el mapa con polígonos de color gris obscuro y polígono de borde color rojo, respectivamente.

Tabla 10. Concordancia espacial de los hotspots de transmisión de DENV, CHIKV y ZIKV en las nueve localidades de estudio medido con el de estadístico Kendall W (p-value). En letra negra se señala el estadístico Kendall W significativo y en letra roja se señala lo contrario.

Localidad	DENV- CHIKV15	DENV- CHIKV16	DENV- ZIKV15	ZIKV16- CHIKV15	ZIKV16- CHIKV16	CHIKV15- CHIKV16
Acapulco	0.781(0.000)	0.746(0.000)	0.886(0.000)	0.813(0.000)	0.795(0.000)	0.731(0.000)
Mérida	0.773(0.000)	0.757(0.000)	0.869(0.000)	0.757(0.000)	0.782(0.000)	0.673(0.000)
Veracruz	0.726(0.000)	0.733(0.000)	0.872(0.000)	0.733(0.000)	0.779(0.000)	0.703(0.000)
Cancún	0.549(0.112)	0.562(0.064)	0.632(0.001)	0.582(0.024)	0.675(0.000)	0.609(0.005)
Tapachula	0.727(0.000)	0.684(0.002)	0.847(0.000)	0.706(0.001)	0.665(0.005)	0.634(0.017)
Villahermosa	0.606(0.069)	0.77(0.000)	0.792(0.000)	0.586(0.109)	0.795(0.000)	0.555(0.207)
Campeche	0.724(0.001)	0.682(0.006)	0.857(0.000)	0.696(0.004)	0.776(0.000)	0.652(0.016)
Iguala	0.772(0.000)	0.809(0.000)	0.923(0.000)	0.771(0.000)	0.802(0.000)	0.742(0.000)
Coatzacoalcos	0.651(0.033)	0.717(0.006)	0.893(0.000)	0.677(0.017)	0.737(0.003)	0.578(0.155)

1.5. DISCUSIÓN

En la era digital del “big data” la tendencia de los Sistemas de Salud es crear sistemas que colecten, resguarden y almacenen información sobre los eventos de salud que puedan ser recuperados remotamente desde cualquier lugar del planeta con conexión a internet (NAFS 2016; Salerno et al. 2017). Siguiendo esta tendencia, el sistema de Salud de México creó en el 2008 una plataforma donde el Sistema Nacional Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) aloja la información epidemiológica de dengue y desde el 2015 funciona con otras arbovirosis como chikungunya y Zika (<http://www.sinave.gob.mx/>) y está completamente preparada y lista para otras arbovirosis exóticas como la Fiebre Amarilla y el Mayaro (para una descripción detallada del SINAVE, consultar la página oficial del gobierno (<https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia>), Gomes-Dantes et al. 2014; Hernández-Gaytan et al. 2017). Es de conocimiento general, que la información epidemiológica generada rutinariamente por los sistemas de salud raramente se utiliza a nivel local en los programas de prevención y control de dengue (Harrington et al. 2013) y la información retrospectiva adolece de la misma causa. En estas bases históricas se guardan los patrones espaciales y temporales en espera de ser utilizados para detectar las señales importantes e incrementar su plusvalía, justificar el recurso que se ha invertido para su creación/operación y ayudar a generar políticas de salud pública.

Las bases de datos históricas generadas por la plataforma SINAVE se utilizaron inicialmente para cuantificar los patrones espacio-temporales de la transmisión de dengue (2008 a 2016) y la reciente invasión de CHIKV y ZIKV en la ciudad de Mérida, México (Bisanzio et al. 2018). Escalando dichos análisis para explorar su generalización, se confirmó que nueve áreas urbanas endémicas de México muestran tendencias similares en la agrupación espacial de DENV y que múltiples arbovirus se sobrelapan en su distribución espacial y distribución de invasión temprana. La combinación de fuerte heterogeneidad y concordancia espacial de virus proporciona nuevos conocimientos para el rediseño de las actividades de vigilancia y control de virus transmitidos por *Ae. aegypti*.

En línea con estos resultados en el foro de la investigación a la política (from research to policy) convocada por TDR/OMS donde asistieron los ministerios de salud de

Asia y América, principalmente responsables de los programas de prevención y control del dengue de los diferentes niveles, señalaron que la identificación de las áreas de alto riesgo de transmisión o hotspots es una necesidad urgente en los programas de prevención y control de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* (Olliaro et al. 2018). Recientemente la Organización Panamericana de la Salud (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51654>) recomendó a los países miembros la identificación de los hotspots.

El objetivo central fue desarrollar una metodología simple y robusta para la detección de hotspots de transmisión en datos agregados a nivel de AGEB en áreas urbanas endémicas de dengue en México. El cálculo de los z-score de los casos, combinado con el uso del estadístico espacial local G_i^* (Getis y Ord 1992; Ord y Getis 1995) reveló tendencias espaciales consistentes que, en Mérida, fueron validadas con estudios de seroprevalencia de dengue (Bisanzio et al. 2018). Como cada brote de dengue puede generar a un patrón espacial diferente de casos, la validez de nuestro enfoque analítico se basa en el análisis de una serie temporal de múltiples años (idealmente más de 5) para capturar suficiente variabilidad en el sistema para identificar áreas que están consistentemente asociadas con los hotspots. Confiar en unos pocos años de datos puede conducir a sesgos en la identificación de áreas de alto riesgo, debido a que no se capturan suficientes brotes de dengue o no se capta la variabilidad inherente al sistema con pocos años. La inclusión de nuevas introducciones de virus (por ejemplo, CHIKV, ZIKV) en los análisis puede mejorar aún más la identificación de áreas de alto riesgo, dado que su transmisión es independiente del estado inmunológico de la población humana y más influenciada por *Ae. aegypti* y contactos humanos-mosquitos.

La persistencia temporal de los hotspots de transmisión de dengue se utilizó como medida de la intensidad de la transmisión en un área determinada. Durante nueve años, el número máximo de veces que un AGEB fue un hotspot fue de siete y el promedio de la intensidad fue de ~ 3 años. La persistencia temporal de los hotspots de transmisión del dengue, ha sido documentada utilizando varios métodos estadísticos en todo el rango de distribución del patógeno (Barrera et al. 2000; Jeefoo et al. 2011; Banu et al. 2012; Delmelle et al. 2013; Oviedo-Pastrana et al. 2014; Sharma et al. 2014; Sun et al. 2017; Bisanzio et al. 2018). Subyacente al concepto de la persistencia temporal de los hotspot

está la noción de que las actividades de vigilancia y control pueden ser más eficientes y efectivas si están diseñadas para tener en cuenta esta heterogeneidad en el riesgo de transmisión (Vanverberghe et al. 2017). Los resultados de los análisis muestran que en algunas ciudades, hasta el 50% de los casos notificados pueden concentrarse en ~ 30% del área (también documentado por Bisanzio et al. 2018). Para los responsables de los programas de prevención y control de las arbovirosis transmitidos por *Ae. aegypti*, puede haber importantes beneficios si los mapas de hotspots generados en este estudio se utilizan mediante programática. Por ejemplo, después de la introducción del Zika, el Ministerio de Salud de Mérida utilizó los mapas publicados por Bisanzio et al. (2018) para implementar la vigilancia del virus basada en la técnica de PCR en hembras *Ae. aegypti* recolectadas en casas ubicadas en las áreas hotspot. El DENV-3 nunca ha circulado en Mérida, y en 2018 el sistema de vigilancia de arbovirus detectó PCR positivos dentro del área de hotspot (JPV, no publicado), lo que motivó el despliegue de una agresiva campaña de control de vectores en toda el área que involucró fumigación en espacios interiores, larvicidas y educación comunitaria. No se detectaron casos humanos en Mérida en ese año ni en años posteriores, lo que indica el valor de centrar la vigilancia activa del virus en *Ae. aegypti* dentro de las zonas críticas como un enfoque plausible para impedir el establecimiento de nuevos virus que generen brotes epidémicos y muerte en la población.

La forma como se estructuran las acciones de prevención y control de *Ae. aegypti* en espacio y el tiempo representan un factor clave en el éxito o fracaso de una intervención. En áreas susceptible y vulnerables a las introducciones esporádicas de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* (p. Ej., Europa, EE. UU., Australia), la integración de plataformas de vigilancia epidemiológica de alta calidad, incluido el rastreo de contactos con acciones rápidas de control de vectores, puede ayudar a contener los brotes de DENV (Viennet et al. 2016; Vazquez-Prokopec et al. 2017). En áreas endémicas, la alta densidad de vectores, la baja cobertura de los servicios de salud, el comportamiento limitado de búsqueda de salud de las comunidades (particularmente en períodos de baja transmisión), la importante contribución de las infecciones asintomáticas, los presupuestos y los recursos humanos limitados, impactan negativamente la efectividad de los enfoques reactivos, particularmente durante los brotes. Un estudio reciente teórico de la transmisión del dengue en Yucatán, México, demostró que la realización de un control

del vector proactivo (es decir, rociar 3-4 meses antes del período pico de transmisión) con insecticidas residuales (específicamente, rociado residual en interiores dirigido (Dunbar et al. 2019)) aumenta significativamente la efectividad de las intervenciones en comparación con la realización de un control reactivo durante los brotes (Hladish et al. 2018). Las acciones proactivas y de larga duración, por lo tanto, podrían abordar los desafíos de control de vectores planteados anteriormente, al tiempo que se maximiza la asignación del personal durante los períodos de baja transmisión los recursos humanos pueden emplearse para llevar a cabo acciones proactivas. Una de las limitaciones del control preventivo, sin embargo, es el hecho de que sería logísticamente inviable realizarlo dentro de toda la extensión de un centro urbano. Los resultados de los análisis, y la evidencia de la presencia y persistencia de hotspots de otros estudios, proporcionan un marco lógico para implementar acciones de control preventivo. Las áreas de puntos críticos, dada su persistencia y su importante papel durante los períodos de brotes y no brotes, pueden ser objeto de intervenciones preventivas y duraderas antes del período de alta transmisión. Tales intervenciones podrían incluir TIRS, manejo ambiental, larvicidas o una combinación de ellos. Las tecnologías novedosas para toda el área, como la técnica de insectos estériles o *Wolbachia*, también podrían capitalizar los puntos críticos para su implementación inicial, ya que estas áreas pueden tener mayor beneficio a corto plazo en comparación con la liberación de mosquitos en zonas de bajo riesgo.

Estimaciones recientes sobre el impacto económico por dengue en México del 2010-2016 estiman que los costos oscilan entre 149 y 257 millones de dólares, de los cuales entre el 40% y el 56% se invierten en el control de vectores (Undarraga et al. 2015; Zubieta-Zavala et al. 2018). Estos cálculos asumen un modelo de control universal sin considerar la heterogeneidad espacial del dengue. La aplicación de una estrategia enfocada de control/ prevención proactiva a los puntos críticos que representan aproximadamente entre 20% - al 30% de la ciudad, teóricamente, no solo tendría un impacto directo en la reducción de la carga del dengue sino también indirectamente podría reducir los costos relacionados con la hospitalización, el diagnóstico de laboratorio, y compra de insecticidas domésticos. La investigación futura debe centrarse en la evaluación de campo de los costos, los beneficios y el impacto epidemiológico de las intervenciones espacialmente enfocadas a los hotspots. Diseñar un enfoque racional para el escalamiento de

intervenciones para prevenir las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* podría beneficiarse enormemente del uso de la estratificación del riesgo dentro de las ciudades endémicas de dengue.

CAPITULO 2. TAMAÑO DE MUESTRA Y LA ABUNDANCIA DE HUEVOS DE *Aedes aegypti* EN EL ÁREA METROPOLITANA DE LA CIUDAD DE VERACRUZ

2.1. RESUMEN

El programa nacional de prevención y control de dengue basa la toma de decisiones en la vigilancia epidemiológica y la vigilancia entomológica. En la vigilancia entomológica con ovitrampas el programa instala 4 ovitrampas por manzana en más de 712 localidades en 62 mil manzanas con un costo aproximado de 2 millones de pesos. El objetivo del presente capítulo de la tesis doctoral fue evaluar el efecto del tamaño de muestra sobre el número de huevo, hipotetizando que muestrear cuatro ovitrampas por manzana es similar a muestrear tres ovitrampas por manzana, dos ovitrampas por manzana o una ovitrampa por manzana. Para determinar el efecto del tamaño de muestra sobre el número de huevos del área urbana de la ciudad de Veracruz, se usaron modelos mixtos lineales generalizados. Los resultados indican que no hay diferencias significativas en el número de huevos con diferente tamaño de muestra.

2.2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por Artrópodos, como la malaria, el dengue, chikungunya, Zika, leishmaniosis, fiebre amarilla, la enfermedad de Chagas, filariasis linfática y oncocercosis, constituyen problema de salud pública a nivel mundial debido a que continúan imponiendo una elevada carga de la enfermedad en la población (Wilson et al. 2010). El reporte mundial de malaria y el reporte de la carga global de la enfermedad del 2018 estimó que colectivamente estas enfermedades causaron 721,600 muertes en el 2017 y el dengue causó 40500 muertes (95% CI = 17600-49800) (James et al. 2018; Roth et al. 2018; WHO 2018). En México el dengue es transmitido en 29 de 32 estados (SSA 2014), y recientes estimaciones indican que anualmente ocurren de 75203 a 355343 casos de dengue con un costo económico anual entre 149 a 257 millones de dólares (Undarraga et al. 2015; Tiga et al. 2016; Zubieta-Zavala et al. 2018).

El programa nacional de prevención y control del dengue en México basa sus estrategias de manejo integrado de los vectores en la vigilancia epidemiológica y en la vigilancia entomológica. Desde el 2009 personal técnico del Centro Nacional de Prevención y Control de Enfermedades (CENAPRECE) inicio estudios pilotos para implementar un sistema de vigilancia entomológica con ovitrampas en varios estados (Guerrero, Veracruz, Yucatán, etc.), culminando su desarrollo en el año 2012 y su escalamiento en el primer semestre del 2013 (Hernández-Ávila et al. 2013).

Semanalmente personal de vectores realiza la lectura de las ovitrampas y las capturas en el módulo de Vigilancia Entomológica y Control Integral del Vector (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/EntomologiayControlIntegral/login.aspx>) del Subsistema Información Para la Vigilancia del Dengue (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV/Home/Dengue>) del Sistema de Monitoreo Integral de Vectores (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV>).

Este sistema de vigilancia entomológica genera información y funciona teóricamente para la toma de decisiones y la focalización de las acciones anti-vectoriales donde mayor abundancia existe, sin embargo su implementación se requiere recursos materiales y humanos suficientes. Reportes recientes calculan que el costo de la vigilancia entomológica es de 4,847.0 dólares por 10,000 habitantes (Zubieta-Zavala et al. 2018), asumiendo que ese valor sea lo más acercado a la realidad y considerando el actual

sistema de monitoreo (4 ovitrampas por manzana), el cálculo para una población de 1.5 millones de habitantes sería de 75,402 dólares (1.7 millones de pesos mexicanos).

Con la finalidad de ayudar en la toma de decisiones estratégicas del programa de prevención y control del dengue, se planteó la siguiente hipótesis de investigación “**el número de huevos es similar independientemente del tamaño de muestra**”, es decir el diagnóstico y la identificación de las áreas con mayor abundancia de huevos es similar si el sistema usa una ovitrampa por manzana, dos ovitrampas por manzana, tres ovitrampas por manzana o cuatro ovitrampas por manzana. La respuesta a esta pregunta ayudaría al programa de prevención y control de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* a refinar la vigilancia entomológica con ovitrampas diagnosticando las áreas con mayor abundancia sin perder precisión y a un menor costo significativo.

2.3. MATERIAL Y MÉTODOS

2.3.1. Área de estudio

El área de estudio fue el área metropolitana de la ciudad de Veracruz (Figura 13), y la serie temporal los datos de las ovitrampas de los años 2012 al 2019. El área metropolitana de la ciudad de Veracruz incluye los municipios de Boca del Río y Veracruz y cuentan con 37.24 y 247.9 kilómetros cuadrados de superficie (https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Municipios_de_Veracruz) y con una población 142,207 habitantes y 609,964 habitantes en el 2015, respectivamente. (http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/ver/territorio/div_municipal.aspx?tema=me). El bounding box del área metropolitana de Veracruz es xmin = -96.21599, ymin = 19.09945, xmx = -96.09267 y ymax es = 19.22583.

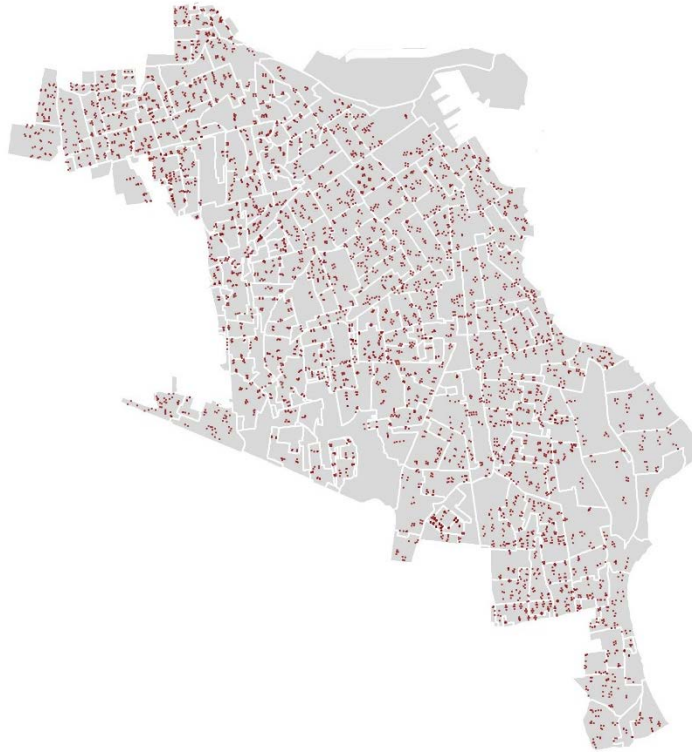


Figura 13. Mapa del área metropolitana de la ciudad de Veracruz mostrando las ovitrampas instaladas. Cada punto representa una ovitrampa.

2.3.2. Vigilancia entomológica con ovitrampas

La vigilancia entomológica con ovitrampas consiste en instalar 4 ovitrampas por manzana (una ovitrampa por cada lado de la manzana) con un intervalo de separación de cada 4 a 6 manzanas en zonas planas y con un intervalo de separación de 2 a 3 manzanas en zonas con relieve³. El área metropolitana de Veracruz incluye dos municipios Veracruz y Boca del Río, y tiene 12260 manzanas y se muestrean 1697 manzanas (14% del total de manzanas) (Figura 13). Semanalmente a las ovitrampas instaladas se les retira el sustrato de ovoposición (papel pellón F-1600), se les cambia por un sustrato nuevo y el número de huevos en la papeleta es contado y registrado. La información asociada a la papeleta (localidad, municipio, manzana, sector, fecha, colector y número de huevos) es capturado en el sistema de Monitoreo Integral de Vectores de la Secretaría de Salud Federal (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV>).

2.3.3. Manejo de la base de datos

Las bases de datos de las ovitrampas del área metropolitana de la ciudad de Veracruz del 2012 al 2019 fueron bajadas del módulo de Vigilancia Entomológica y Control Integral del Vector (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/EntomologiayControlIntegral/login.aspx>) del Subsistema Información para la Vigilancia del Dengue (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV/Home/Dengue>) del Sistema de Monitoreo Integral de Vectores.

Con la base de datos de ovitrampas se creó una base de datos anidada espacial (sector, localidad, municipio y estado) y temporal (año y semana epidemiológica) seleccionándose todas las manzanas que cumplieran con los siguientes criterios: 1) manzanas con cuatro ovitrampas, 2) manzanas sin valores nulos, 3) manzanas con más de una ovitrampa positiva. A cada manzana seleccionada se le realizó muestreos sin remplazo para crear cuatro bases de datos, muestreo de una sola ovitrampa por manzana, muestro

³<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/descargas/pdf/GuiaMetodologicaVigilanciaEntomologicaOvitrampas.pdf>

de dos ovitrampas por manzana, muestreo de tres ovitrampas por manzana y la base de datos completa (cuatro ovitrampas por manzana).

2.3.4. Modelo de regresión

Para determinar el efecto del tamaño de muestra (cuatro ovitrampas por manzana versus una a tres ovitrampas por manzana) sobre el número de huevos, se usaron modelos mixtos lineales generalizados (Generalized Linear Mixed Models Linear, GLMM) parametrizados con la siguiente fórmula $y_i = \beta_0 + \beta_1 x + \alpha_i + \varepsilon_i$, donde y_i representa la variable de respuesta (número de huevos), β_0 el intercepto, $\beta_1 x$ el coeficiente de la diferencia del número de huevos entre los diferentes tamaños de muestra (se tomó como referencia la base de datos completa, cuatro ovitrampas por manzana), el efecto del intercepto aleatorio (α_i) anida las observaciones por sector, manzana, localidad y municipios y ε_i representan el error. Los modelos asumen que los interceptos aleatorios (random intercept) y el error son distribuidos independientemente e idénticos con media cero y una varianza ($\sigma_{sector}^2, \sigma_{manzana}^2, \sigma_{localidad}^2, \sigma_{municipios}^2$).

En todos los GLMM no se asumió que la variable dependiente se ajuste a un tipo específico de distribución para los datos de conteo y no obstante existe más de una docena de distribuciones para modelar datos de conteo (ver Taylor (2019) para mayor detalle), se usó la distribución poisson de manera basal como punto de inicio del modelaje, posteriormente se usó la distribución binomial negativa. Adicionalmente se usaron modelos más complejos para tratar con los ceros en los datos de conteo y la truncación artificial causada por los criterios de inclusión, estos modelos fueron cero inflado poisson, cero inflado binomial negativa, hurdle poisson y hurdle binomial negativa. Se usó el Deviance Information Criterio (DIC) para seleccionar el mejor modelo y su distribución, el valor más bajo del DIC se usó como criterio de selección.

2.3.5. Interpretación de los coeficientes de regresión

Los coeficientes $\beta_1 x$ de los modelos de la regresión con menor DIC fueron exponenciados a Incidence Rate Ratio (IRR) para facilitar su interpretación. Los modelos del área metropolitana de la ciudad de Veracruz fueron corridos por año y semana epidemiológica. Los coeficientes diferentes a 1 fueron interpretados como significativos

cuando su intervalo creíble no incluyó a la unidad. La hipótesis nula es que el número de huevos es similar, independientemente del tamaño de muestra y los coeficientes significativos retan la hipótesis nula y apoyan la hipótesis alternativa en caso de ser significativos los coeficientes.

2.3.6. Programa y paquetes utilizados

La manipulación de datos, los análisis exploratorios y los modelos de regresión fueron realizado en R versión 4.0.0 (2020-04-24) (<https://www.r-project.org>) y RStudio versión 1.1.453 (<https://www.rstudio.com/>) usando los paquetes INLA (Rue et al. 2009; Martins et al. 2013), ggplot2 (Wickham 2016), purrr (Henry y Wickham 2020), tidyr (Wickham y Henry 2020), data.table (Dowle y Srinivasan 2020).

2.3.7. Códigos usados

Con la finalidad de compartir los códigos que se usaron para la generación de las gráficas proporcionadas en el apartado de los resultados se proporcionan los script en la página de github (https://github.com/fdzul/phd_code_FADM/tree/master/Chapter_2) y así mismo se desarrolló un paquete **phdfadm** (<https://github.com/fdzul/phdfadm>) en R que contiene las funciones que se usaron para correr los modelos de regresión (*glmm_sample_size_eggs*) y una función para extraer los coeficiente de la regresión (*extract_betas*).

2.4. RESULTADOS

En el área metropolitana de la ciudad de Veracruz en los dos último años se han instalado 4700 ovitrampas en 1679 manzanas, el número de ovitrampas y manzanas que se incluyeron en el estudio fue en promedio 2972 (mínimo = 72, max = 44224, mediana = 3060) y 743 (mínimo = 18, máximo = 1056, mediana = 765), respectivamente (Figura 14). En la serie de tiempo analizada se han registrado y colectado entre 10K a 20K de huevos (2015 = 10193034, 2016 = 1194395, 2017 = 17524247, 2018 = 20195666, 2019 = 19208692). En la gráfica de líneas (Figura 15) el número promedio por una, dos, tres y cuatro ovitrampas por manzana se sobrelapan y no se separan en todas las semanas y años, excepto en la semana 40 en el año 2016, sugiriendo visualmente que el número de huevos promedio por semana y año no parece afectado por el tamaño de muestra (Figura 15).

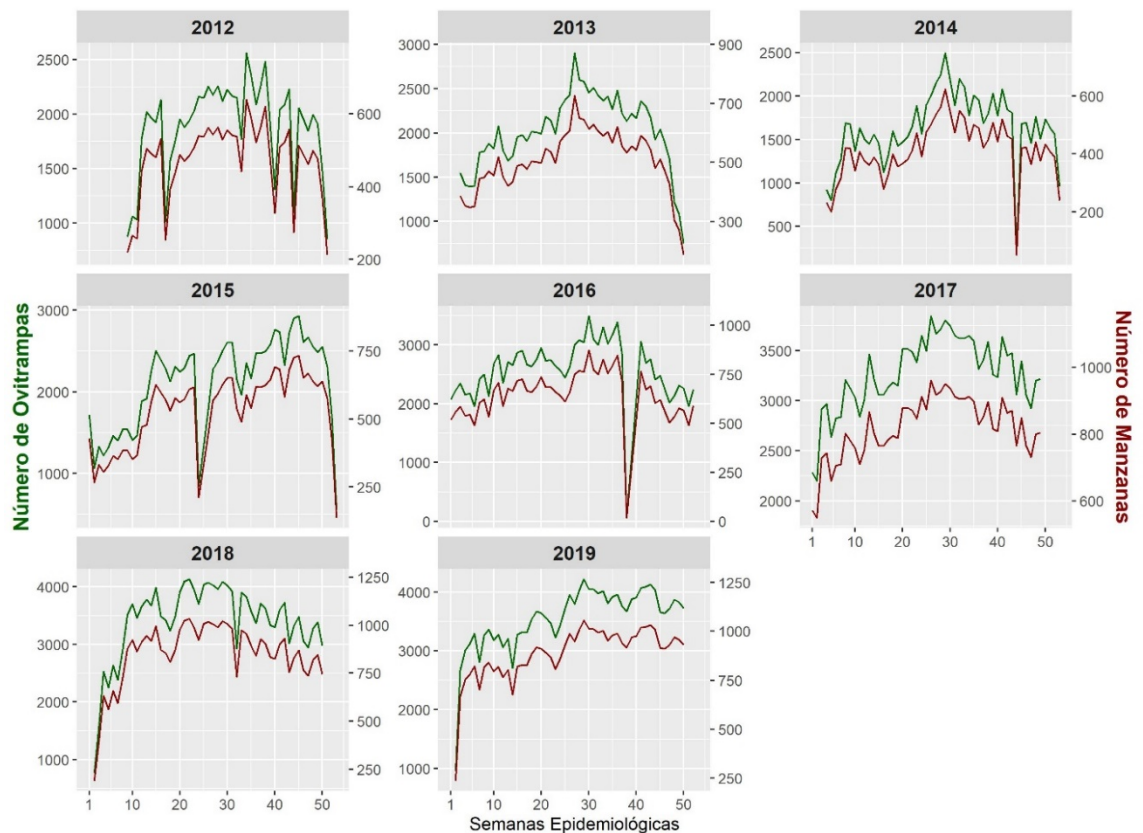


Figura 14. Número de ovitrampas y manzanas en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

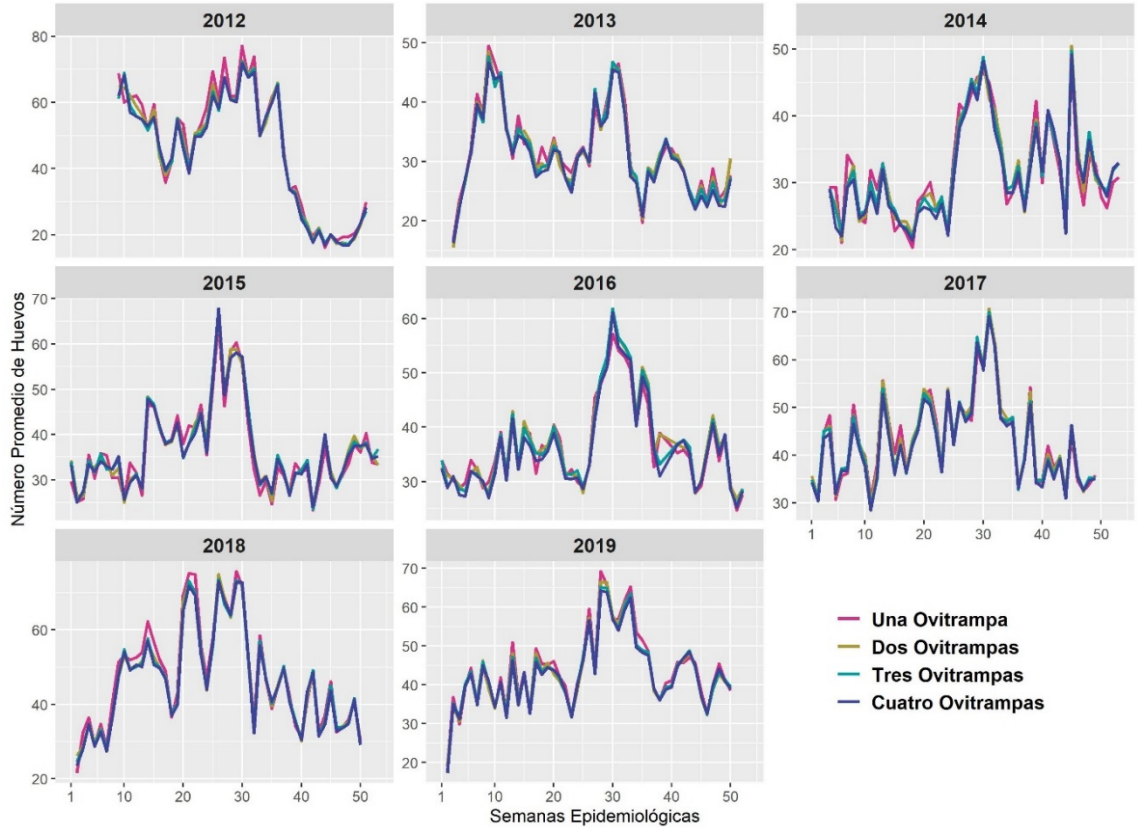


Figura 15. Series de tiempo del número promedio de huevos en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz por año, semana epidemiológica, año y tamaño de muestra (número de ovitrampas por manzana).

En la Figura 16 se proporcionan los DIC (Deviance Information Criterion) de los modelos mixtos lineal generalizados. En total se corrieron 4464 modelos, 248 por distribución y entre 48 a 53 modelos por año. En la Figura 16 se observa que existe una clara separación entre los modelos con distribución Poisson y los modelos con distribución binomial negativa. Los modelos con menor DIC fueron las variantes cero inflado de la distribución binomial negativa, 98 % de los modelos con menor DIC correspondieron a la distribución cero inflado binomial negativa y el restante 1.6 % correspondió a la distribución Hurdle binomial negativa.

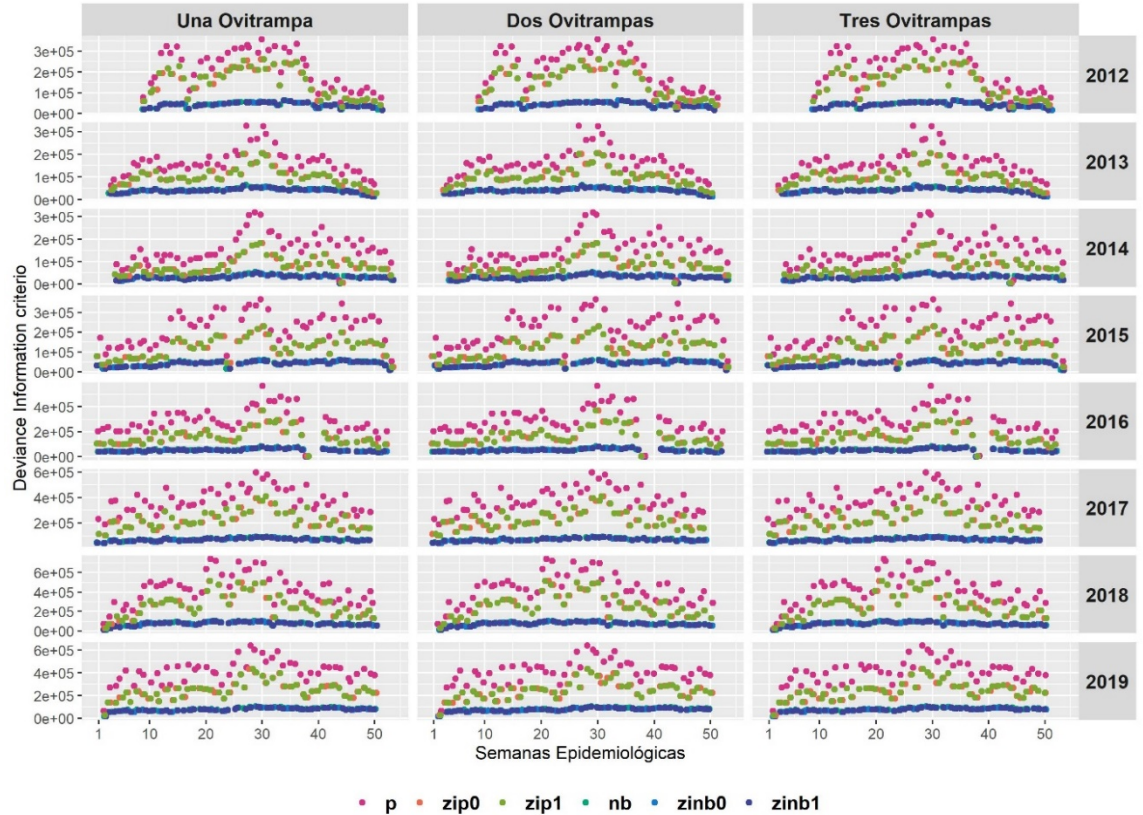


Figura 16. Deviance Information criterio para los modelos mixtos lineales generalizados para las distribuciones Poisson (p), cero inflado Poisson ($zip1$), binomial negativa (bn), cero inflado binomial negativa ($zinb1$), Hurdle Poisson ($zip0$) y Hurdle binomial negativa ($zinb0$).

Los resultados de los modelos mixtos lineales generalizados (GLMM) indican un gradiente en los valores de los intervalos creíbles (IC) del IRR (Figura 17), los IC son más mayores en el tamaño de muestra de una ovitrampa y va disminuyendo conforme el tamaño de muestra se incrementa (Figura 17). Los resultados indican que los intervalos creíbles del IRR incluyen a la unidad, esto puede ser juzgado visualmente en la Figura 17 donde se observa que los IC se sobrelapan con la línea gris indicando que los valores no son significativos. En otras palabras los resultados apoyan la hipótesis nula que el número de huevos no es afectado significativamente por el tamaño de muestra por manzana, equivaldría para fines prácticos poner una ovitrampa, dos ovitrampas o tres ovitrampas que cuatro ovitrampas.

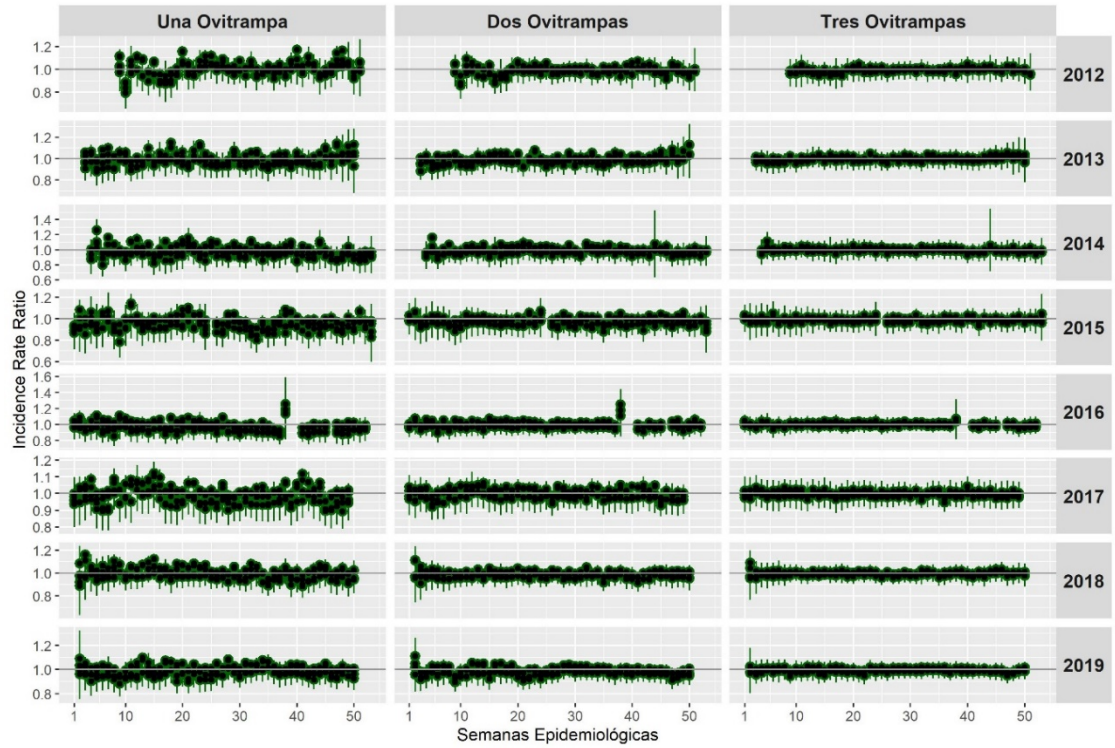


Figura 17. Incidence Rate Ratio (IRR) e intervalo creíble de los modelos de regresión por semana, año y tamaño de muestra del área metropolitana de la ciudad de Veracruz

2.5. DISCUSIÓN

A partir del año 2008 al 2010 el programa de prevención y control del dengue en México sufrió transformaciones positivas en el área de diagnóstico y vigilancia epidemiológica a través de la implementación de la detección de antígeno NSI mediante ELISA, la tipificación mediante la técnica RT-PRC en tiempo final y RT-PCR multiplex en tiempo final (InDRE, 2019) y paralelamente con la implementación de la notificación de los casos de dengue en la plataforma del SINAVE (<https://www.sinave.gob.mx/>) (Hernández-Ávila et al. 2013).

En ese mismo periodo de tiempo el programa de prevención y control del dengue en México inicio con la implementación del sistema de vigilancia entomológica con ovitrampas culminándose hasta el 2013 (Hernández-Ávila et al. 2013). En el año 2013 el programa instaló alrededor de 150 mil ovitrampas en 526 ciudades (Hernández-Ávila et al. 2013) y entre el 2014 y 2017 el programa instaló anualmente 250 mil ovitrampas cubriendo 712 localidades urbanas y semi-urbanas con presencia activas de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti* (Ortega-Morales et al. 2018). Las ovitrampas en México han permitido detectar cambios en las poblaciones de *Ae. aegypti*, generar material para el diagnóstico de la susceptibilidad (Kuri-Morales et al. 2017), determinar la eficacia de los aerosoles comerciales (Kuri-Morales et al. 2017), determinar la duración de la protección de los repelentes comerciales (Kuri-Morales et al. 2017), detección de *Ae. aegypti* en CDMX (Kuri-Morales et al. 2017), nuevos registro de *Ae. albopictus* (Hernández-Rodríguez et al. 2020), otras especies de mosquitos (Ortega-Morales et al. 2018) y estudiar la transmisión vertical de CHIKV en *Ae. aegypti* (Izquierdo-Susan et al. 2019).

Las guías de la vigilancia entomológica con ovitrampas indican la instalación de 4 ovitrampas por manzana y de acuerdo a los datos proporcionados por Ortega-Morales y Cols (2018) se estima que en México se han monitoreado 62.5 mil manzanas semanalmente. En el área metropolitana de la ciudad de Veracruz se han instalado 4700 ovitrampas en 1679 manzanas. Monitorear 50 manzanas a la semana cuesta 1750 pesos de recursos humanos, extrapolado a las 62.5 mil manzanas el costo sería de 2.187 millones de pesos.

El presente estudio fue realizado con el objetivo determinar si el tamaño de muestra del número de ovitrampas por manzana afecta el número de huevos, es decir si se

toma al azar una ovitrampa, dos ovitrampas y tres ovitrampas y se compara con las cuatro ovitrampas el número de huevos sería diferente. Responder esta cuestión ayudaría significativamente al programa a fortalecer el sistema de vigilancia entomológica con ovitrampas al identificar cuantas ovitrampas se deberían instalar por manzana sin sacrificar la precisión de la estimación. La generación de esta evidencia facilitaría a los tomadores de decisiones de los programas de prevención y control de dengue modificar el sistema de muestreo con un ahorro sustantivo del 50% al 75%.

Los resultados de los modelos GLMM indican que no existen diferencias significativas entre muestrear con una ovitrampa, dos ovitrampas, tres ovitrampas y cuatro ovitrampas, es decir el número de huevos es independiente de número ovitrampas instaladas por manzana. Las ovitrampas han sido usadas ampliamente para muestrear en tiempo y espacio el número de huevos de *Ae. aegypti* y, en los estudios transversales donde se usan ovitrampas para el monitoreo de las abundancia de *Ae. aegypti*, independiente de la escala espacial y temporal utilizada usan la casa como la unidad de muestreo (Chadee 2009; Honorio et al. 2009a; Estallo et al. 2013; Estallo et al. 2015; Quereshi et al. 2017; Custodio et al. 2019), la casa por grid /área/distancia (Regis et al. 2008; Honorio et al. 2009, Codeco et al. 2015; Costa et al. 2015; Fisher et al. 2016) o la casa por manzana (Favaro et al. 2008; Rezende et al. 2013; Steward-Ibarra et al. 2013; Serpa et al. 2013). En general en el muestreo de estos estudios, solo se instala una ovitrampa y salvo raras excepciones se ha instalado dos ovitrampas por manzana (una ovitrampa en los lados contrarios de la manzana) (Serpa et al. 2013).

Los resultados del presente estudio concuerdan con todos estos estudios en instalar una o dos ovitrampas por manzana, lo cual produciría una reducción del 50% (dos ovitrampas por manzana) al 75% (una ovitrampa por manzana) y extrapolado a el sistema de monitoreo de las 62.5 mil manzanas equivaldría a un ahorro directo de recursos humanos entre 1 a 1.64 millones de pesos que se podrían reasignar en otras áreas sustantivas del programa de prevención y control del dengue. Adicionalmente, este impacto económico también se vería reflejado indirectamente en otros insumos del programa como papel pellón, combustible, papelería y gastos de supervisión.

Adecuar el tamaño de muestra por manzana de acuerdo a los resultados, tendría ventajas adicionales que podrían ayudar al programa en mejorar: 1) la calidad de la

supervisión de las ovitrampas, podría ser más eficiente al reducir el número de ovitrampas supervisadas por persona, 2) reducción en el tiempo de colecta de la papeleta en las mismas proporciones descritas en los párrafos precedente, 3) oportunidad en el reporte semanal de todas las ovitrampas de la localidad, 4) mayor de probabilidad de reasignar las ovitrampa en la manzana cuando ocurra renuencia y 5) podría mejorar la calidad del material entomológico e incrementar el porcentaje de huevos viables para estudios posteriores (pruebas de susceptibilidad, pruebas lineales, etc.).

CAPITULO 3. RELACION ENTRE EL NÚMERO DE HUEVOS DE *Aedes aegypti* Y LOS CASOS DE DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE LA CIUDAD DE VERACRUZ

3.1. RESUMEN

Determinar la relación entre el vector y la transmisión es de vital importancia para el mejoramiento de las acciones de prevención y control. El objetivo del presente estudio fue determinar si el número de huevos de *Ae. aegypti* es diferente entre las casas alrededor de los casos positivos y las casas alrededor de los casos negativos. A las bases de datos de los casos negativos y positivos geocodificados del área metropolitana de la ciudad de Veracruz se les calculó buffers de 100 a 500 metros, se extrajeron las ovitrampas de estos buffers y se les calculó sus lag (lag 0 a lag 4). A la base de datos se les aplicaron modelos lineales generalizados mixtos binomiales por lag, buffer y año. Los resultados de los modelos indican que los Odd Ratio no fueron significativos sugiriendo que el número de huevos de *Ae. aegypti* en las casas alrededor de los casos positivos es similar en las casas alrededor de los casos negativos.

3.2. INTRODUCCIÓN

Dos enigmas en la biología de los vectores han intrigado y retado colosalmente a entomólogos médicos y en general a la comunidad científica e investigadores relacionados el problema del dengue: 1) ¿dónde y cuándo ocurre la transmisión de los virus del dengue?, es decir dónde los virus del dengue (CHIKV, ZIKV, etc.) a través de picadura de la hembra de *Ae. aegypti* infectada y los humanos susceptibles coinciden en tiempo y espacio; y 2) ¿Cuántos mosquitos se requieren para que ocurra la transmisión? La(s) respuesta(s) a estas dos incógnitas son vital importancia para la innovación y el refinamiento de las estrategias de prevención y control de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti*.

Las actuales estrategias del control integrado de los brotes y emergencias epidemiológicas causadas por el dengue, chikungunya y Zika asumen que las reducciones en las poblaciones de cualquier etapa del ciclo biológico de *Ae. aegypti* (desconociéndose los umbrales) producirá reducciones en la transmisión. Este principio se ha transformado en un paradigma ampliamente aceptado en los círculos operativos de los programas de prevención y control, pero raramente se ha comprobado que las estrategias actuales reduzcan las abundancia y mucho menos que disminuyan la transmisión (Wilson et al. 2015; Bowman et al. 2016; Bouzid et al. 2016; Samuel et al. 2017; Horstick y Runge-Razinger 2017; Horstick et al. 2018; Bardach et al. 2019; Horstick y Ruzinger 2019). En el centro del corazón de este postulado y paradigma emerge otro principio que asume que existe relación causal entre la abundancia de *Ae. aegypti* (huevos, larva, pupas, adultos, hembras, hembras infectadas) y los casos de dengue.

Descifrar el enigma de la relación entre el vector y la transmisión y/o definir el umbral entomológico que detone la generación de las cadenas de transmisión en las áreas urbanas, es y ha sido un tema de investigación que ha despertado el interés de los investigadores desde mediados del siglo XX. En los intentos de responder esta interrogante se han usado métodos, enfoques, escalas, indicadores, diseños de estudio, tamaño de muestra y análisis estadísticos variados, concluyéndose que no existe suficiente evidencia que soporte o confirme la relación entre el vector y la transmisión (Bowman et al. 2014).

La visualización de las series temporales de los casos de dengue y el número de individuos de *Ae. aegypti* en cualquiera etapa del ciclo biológico (huevo, larva, pupa y adulto) a través de las gráficas de líneas (barras/cajas) con el eje y dual (eje-y primario representando los casos y el eje-y secundario presentando las abundancia del vector, o viceversa) y el eje x representando la escala de tiempo (semanas, meses, años, etc.) y el incremento paralelo con o sin un desfase temporal (semanas, meses) o la observación del incremento de los casos y la abundancia de mosquitos en el período de mayor precipitación, ha estimulado a investigadores a sugerir una asociación positiva entre la densidad de mosquitos y los casos de dengue o la transmisión, postulándose así que cambios (incrementos) en la abundancia de *Ae. aegypti* son responsables de cambios (incrementos) en los casos de dengue enunciando de esta forma un principio de causalidad entre la abundancia de *Ae. aegypti* y los casos de dengue.

Así en la definición de la relación entre el vector y la transmisión de dengue, como primer abordaje se ha usado la observación de las series temporales de ambos eventos (Scanlon 1966b; Moore et al. 1978; Cunha et al. 1997; Pontes et al. 2000, Katyal et al. 2003; Ooi et al. 2006; Chadde et al. 2007; Chaikoolvatana et al. 2007; Dibo et al. 2008; Lin et al. 2012). Posteriormente, a las series temporales de ambos eventos, agregados a diferentes escalas espaciales (colonias, ciudades, regiones o países) se les ha aplicado una análisis de correlación (Pearson o Sperman) (Sulaiman et al. 1996; Hopp y Foley 2003; Romero-Vivas et al. 2005; Fernández et al. 2005; Ho et al. 2005; Lian et al. 2006; Coelho et al. 2008; Rubio-Palis et al. 20011; Barrea et al. 2011; Wu et al. 2013; Degener et al. 2014; Pessanha et al. 2014; Vargas et al. 2015; Chiaravalloti et al. 2015; Udayanga et al. 2018; Ong et al. 2019) o un análisis de regresión (Thammapalo et al. 2008; Egger et al. 2008; Lin et al. 2011; Pham et al. 2011; Lau et al. 2015; Arboleda et al. 2012; Pepin et al. 2015; Cruz-Ferreira et al. 2017; Lau et al. 2017; Betanzos-Reyes et al. 2018 MacCormack et al. 2020).

En la definición de la relación entre el vector y los casos, también se ha usado el diseño de casos y controles desde los mediados de los 90s hasta el presente año (Rodríguez-Figueroa et al. 1995; Ali et al. 2003; Chadee et al. 2005; Sanchez et al. 2006; Mammen et al. 2008; Honorio et al. 2009; Sanchez et al. 2010; Cordeiro et al. 2011; Yoon

et al. 2012; Barbosa et al. 2014; Chiaravalloti et al. 2015; Cromwell et al. 2017; Kwan et al. 2017; Albuquerque et al. 2018; Pereira-Parra et al. 2018; Anderson et al. 2020).

Con la finalidad de explorar la relación entre los casos de dengue y el número de huevos de *Ae. aegypti* el presente capítulo de la tesis doctoral, se realizó un estudio de casos y controles para responder la pregunta si la abundancia de huevos es mayor en las casas alrededor de los casos confirmados (positivos) que en las casas de los casos descartados (negativos).

3.3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.3.1. Diseño de estudio

Para responder la pregunta **“si las abundancia de huevos del vector del dengue (*Ae. aegypti*) es diferente entre las casas alrededor de los casos confirmados (positivos) y las casas alrededor de los casos descartados (negativos) de dengue (DENV)”** y **calcular la probabilidad de ser caso positivo asociado con el número de huevos de *Ae. aegypti*** un diseño de casos y controles retrospectivo fue utilizado. Los casos fueron definidos como los casos clínicos confirmados por un diagnóstico de laboratorio oficial en el sistema de salud mexicano y los controles fueron definidos como aquellos casos descartados por un diagnóstico de laboratorio negativo y/o un diagnóstico de otro padecimiento.

3.3.2. Manejo de la base de datos

Para poder desarrollar el diseño del estudio de casos y controles, como primer paso se acceso a la base de datos de DENV del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaria de Salud (<http://www.sinave.gob.mx/>). Esta base contiene información individual epidemiológica de los pacientes del 2008 al 2019. Una versión reducida de esta base que incluye variables como el estatus del paciente (probable, descartado o positivo), domicilio y la edad, fueron utilizadas. La base de los casos y controles incluyó solo casos confirmados (casos) y casos descartados (controles) de los grupos etarios de menor movilidad (edad \leq 12 años y edad \geq 65 años) del área metropolitana de la ciudad de Veracruz. Posteriormente, la dirección de los domicilios de los casos y controles fueron

geocodificados (transformar las direcciones de los domicilios a coordenadas geográficas, latitud y longitud) a través del servicio de Geocoding API de Google. La serie de tiempo analizada incluyó los años del 2012, 2013, 2014 y 2019, basado en el hecho que en estos años es cuando se han presentado la mayor carga de la enfermedad en el área de estudio (Figura 18). En este paso se aseguró que el tamaño de muestra de los casos positivos y negativos por semana y año sea igual.

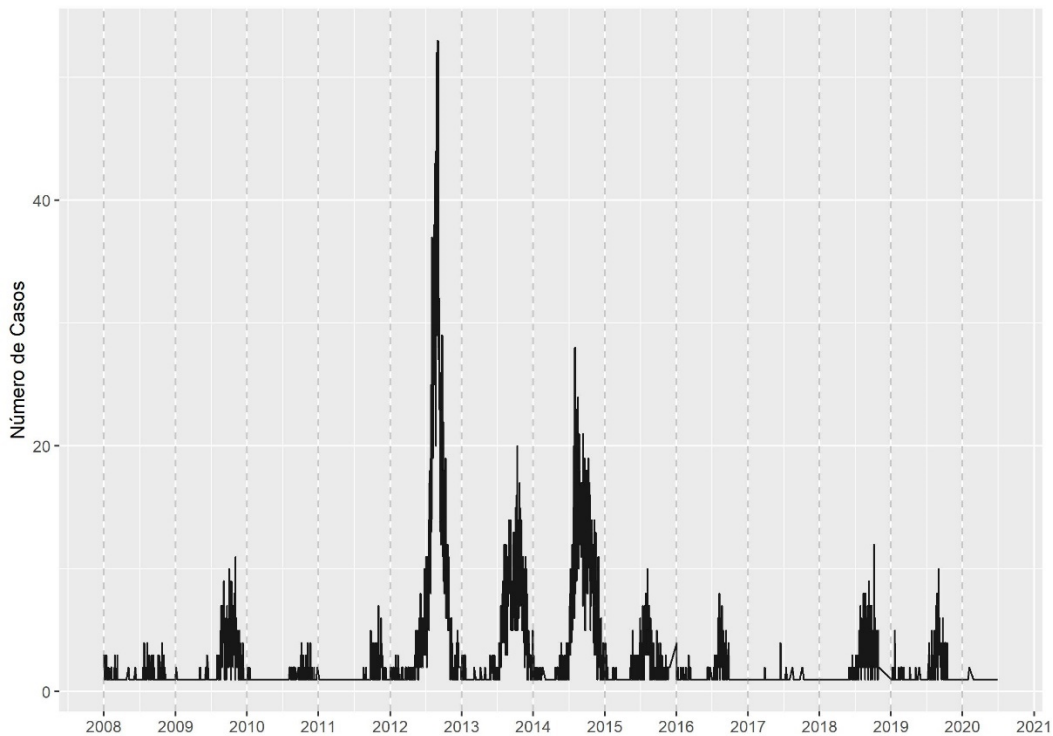


Figura 18. Número de casos de dengue por año en el área metropolitana de la Ciudad de Veracruz.

Como segundo paso se acceso a la información entomológica de huevos en el módulo de Vigilancia Entomológica y Control Integral del Vector (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/EntomologiayControlIntegral/login.aspx>) del Subsistema Información Para la Vigilancia del Dengue (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV/Home/Dengue>) del Sistema de Monitoreo Integral de Vectores (<http://kin.insp.mx/aplicaciones/SisMV>). En este módulo se obtuvieron dos bases de datos; una base de datos que contiene información de los datos de huevos y una base que incluye los datos de las coordenadas geográficas. La unión de ambas bases fue realizada con las claves de las ovitrampas.

Como tercer paso, ambas bases de datos (casos-contróles y ovitrampas) fueron transformados a bases de datos espaciales a través de las coordenadas geográficas. La base de datos de los casos y contróles se convirtió en una base de datos espaciales de patrón de puntos (point pattern) y la base de datos de ovitrampas se convirtió en una base de datos geoestadísticos (geostatistical data). A la base de datos de patrón de puntos de los casos y contróles se le aplicó la operación geométrica de un buffer de 100-500 metros y a ambas bases de datos espaciales se les realizó la operación geométrica de intersección (intersection). Esta operación geométrica regresa una base de datos donde ambas bases se intersectan produciendo una base de datos geoestadística con los atributos de ambas bases de datos. En otras palabras, esta operación geométrica obtiene para los casos y contróles, las ovitrampas ubicadas dentro del buffer de 100 a 500 metros. Los casos y/o contróles que no tuvieron ovitrampas fueron eliminados junto con su contraparte y se aseguró que el tamaño de muestra de los casos y el tamaño de muestra de las ovitrampas fuera similar por año y semana.

Como cuarto paso se calcularon los lags (Lag 0 a Lag 4) siguiendo el proceso que a continuación se describe. Lag0 es definido cuando la ocurrencia del evento (caso o control) es igual a la semana de la lectura de las ovitrampas, el Lag1 es definido cuando la ocurrencia del evento (caso o control) es menos una semana de la lectura de las ovitrampas, el Lag2 es definido cuando la ocurrencia del evento (caso o control) es menos dos semanas de la lectura de las ovitrampas, el Lag3 es definido cuando la ocurrencia del evento (caso o control) es tres semanas menos que la semana de la lectura de las ovitrampas, y el Lag4 es definido cuando la ocurrencia del evento (caso o control) es menos cuatro semanas que la semana de la lectura de las ovitrampas. Como quinto paso se realizó el análisis de regresión logística.

3.3.3. Modelo de regresión logística

Para probar la hipótesis “la abundancia de huevos de *Ae. aegypti* es mayor en las casas de los casos confirmados (casos) que en las casas de los casos negativos (contróles)” y calcular la probabilidad de ser caso asociado al número de huevos, modelos lineales generalizados mixtos (GLMM) binomiales fueron aplicado a la base de datos.

Las regresiones del número de huevos sobre los casos y controles fueron modelada usando la ecuación $y_i = \beta_0 + \beta_1 x + a_i + \varepsilon_{ij}$, donde y_i representa la variable dependiente (caso =1 y control = 0), β_0 es el intercepto de la formula y representa el valor de la ecuación cuando el número de huevos es cero. La pendiente de la ecuación $\beta_1 x$ es el coeficiente de la variable independiente (número de huevos), representa la diferencia entre las abundancia de huevos entre los casos y controles y la tasa de cambio en y_i basado en una unidad de cambio en x .

Los modelos incorporan efectos de intercepto aleatorios (a_i) y estos efectos anidan las observaciones de las ovitrampas para cada caso o control por $id(a_{index})$, a nivel de manzana ($a_{manzana}$), sector (a_{sector}), localidad ($a_{localidad}$), municipio ($a_{municipio}$) y semana (a_{semana}). y ε_{ij} representan el error, el cual incorpora la variabilidad natural del sistema biológico y el error observacional o de medición. Los modelos fueron implementados para cada combinación de año, lags (lags0 a lags4) y buffers (100-500 metros).

3.3.4. Interpretación de los coeficientes de regresión

Los coeficientes ($\beta_1 x$) de los modelos fueron exponentiados a Odds Ratio (OR) para facilitar su interpretación. Los OR diferentes a la unidad fueron interpretados como significativos cuando su intervalo creíble no incluyó a la unidad. Los valores OR mayores a la unidad significativos permiten interpretar que existe una relación entre los casos y el número de huevos, que existe mayor riesgo entomológico y que el número de huevos en las casas de los casos confirmados es mayor que en las casas de los casos negativos (controles), soportando de esta manera la hipótesis central del estudio. Así mismo la ecuación permite en caso de que los coeficientes fueran significativos, calcular la probabilidad de ser caso asociado al número de mosquitos alrededor de la casa mediante la siguiente formula $1/1 + \exp(-\beta_0 + \beta_1 x + a_i + \varepsilon_{ij})$.

3.3.5. Programa y paquetes utilizados

La manipulación de datos, los análisis exploratorios y los modelos geoestadísticos fueron realizado en R versión 4.0.0 (2020-04-24, “Arbor Day”) (<https://www.r-project.org>) y RStudio versión 1.1.453 (<https://www.rstudio.com/>) usando los paquetes

data.table (Dowle & Srinivasan, 2020), INLA (Rue et al. 2009; Martins et al. 2013), dplyr (Wickham et al. 2020), tidyr (Wickham & Henry, 2020), purrr (Henry & Wickham, 2017), sf (Pebesma, 2018) y furr (Vaughan & Dancho, 2018). Todas las gráficas fueron elaboradas con el paquete ggplot2 (Wickham. 2016).

3.3.6. Códigos usados

Con la finalidad de compartir los códigos que se usaron para la generación de las gráficas proporcionadas en el apartado de los resultados se proporcionan los script en la página de github (https://github.com/fdzul/phd_code_FADM/tree/master/Chapter_3) y así mismo se desarrolló un paquete **phdfadm3** (<https://github.com/fdzul/phdfadm3>) en R que contiene las funciones que se usaron para muestrear los casos (*sample_cases*), muestrear las ovitrampas (*sample_index*), correr los modelos de regresión (*glmm_binary*) y una función para extraer los coeficiente de la regresión (*extract_betas*).

3.4. RESULTADOS

En el área metropolitana de la ciudad de Veracruz se reportaron en total 780 casos confirmados y 1228 casos negativos en los años considerados en el estudio (Tabla 11) y el total de casos fueron geocodificados. Sin embargo, debido a información incompleta en las direcciones (falta de calle, número casa, código postal, colonia, etc.) solo el 81.2 % de los casos geocodificados se ubicaron correctamente en el área de estudio (690 casos positivos y 941 casos negativos) y solo el 62 % de los casos fueron seleccionados para el estudio (504 casos positivos y negativos) después de garantizar el mismo tamaño de muestra por semana (Tabla 11, Figura 19). El tamaño de muestra por caso y control y el número de ovitrampas en todas las semanas fueron equilibrados (Figura 20).

Tabla 11. Casos positivos y negativos reportados, geocodificados y muestreados en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

Año	Localidad		Geocodificados				Muestreados	
			Total		Área de estudio			
	-	+	-	+	-	+	-	+
2019	262	189	262	189	255	146	109	109
2014	180	264	180	264	150	217	102	102
2013	88	189	88	189	77	170	59	59
2012	250	486	250	486	208	408	168	168
	780	1228	780	1228	690	941	504	504

Los resultados de los modelos lineales generalizados mixtos (GLMM) binomiales son proporcionados en la Figura 21. Los Odds Ratio para todos los lags (lags0 a lags 4), años (2012, 2013, 2014 y 2019) y buffers (Buffer de 100 m, Buffer de 200 m, Buffer del 300 m, Buffer de 400 m y Buffer de 500 m) no fueron significativos (los intervalos creíbles incluyen la unidad) (Figura 21), sugiriendo que no existe relación entre los casos y el número de huevos o que la abundancia de huevos de *Ae. aegypti* entre las casas alrededor de los casos positivos y las abundancia de huevos de *Ae. aegypti* en las casas alrededor de los casos negativos son similares.

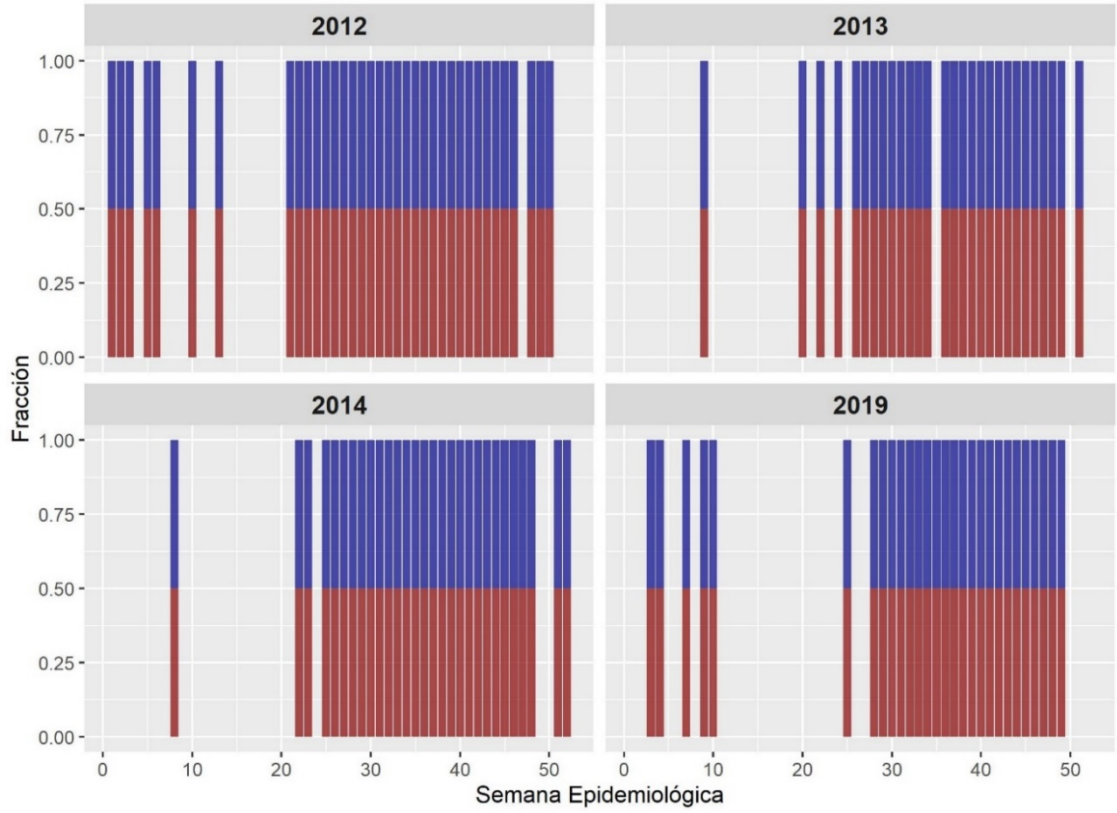


Figura 19. Porcentaje del tamaño de muestra de los casos positivos y negativos por año en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

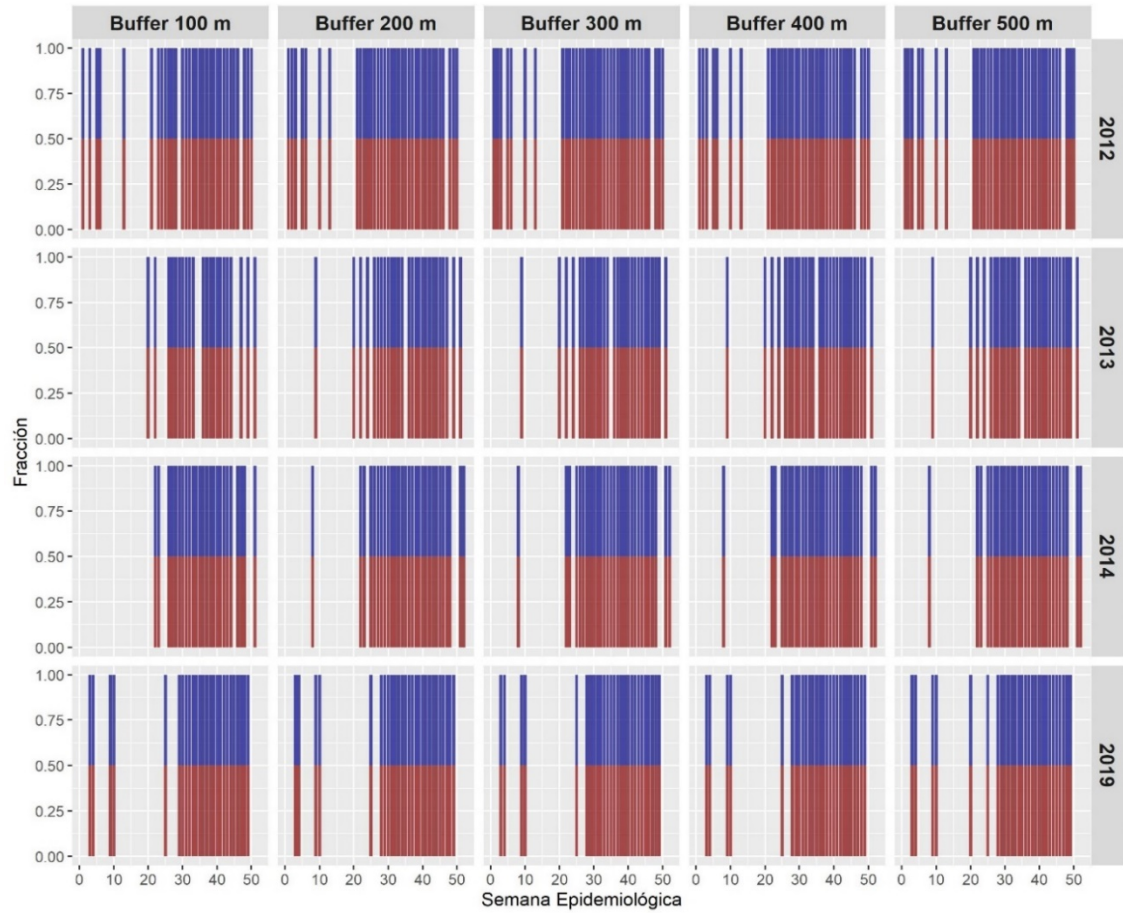


Figura 20. Porcentaje del tamaño de muestra del número ovitrampas por semana, buffer y año en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

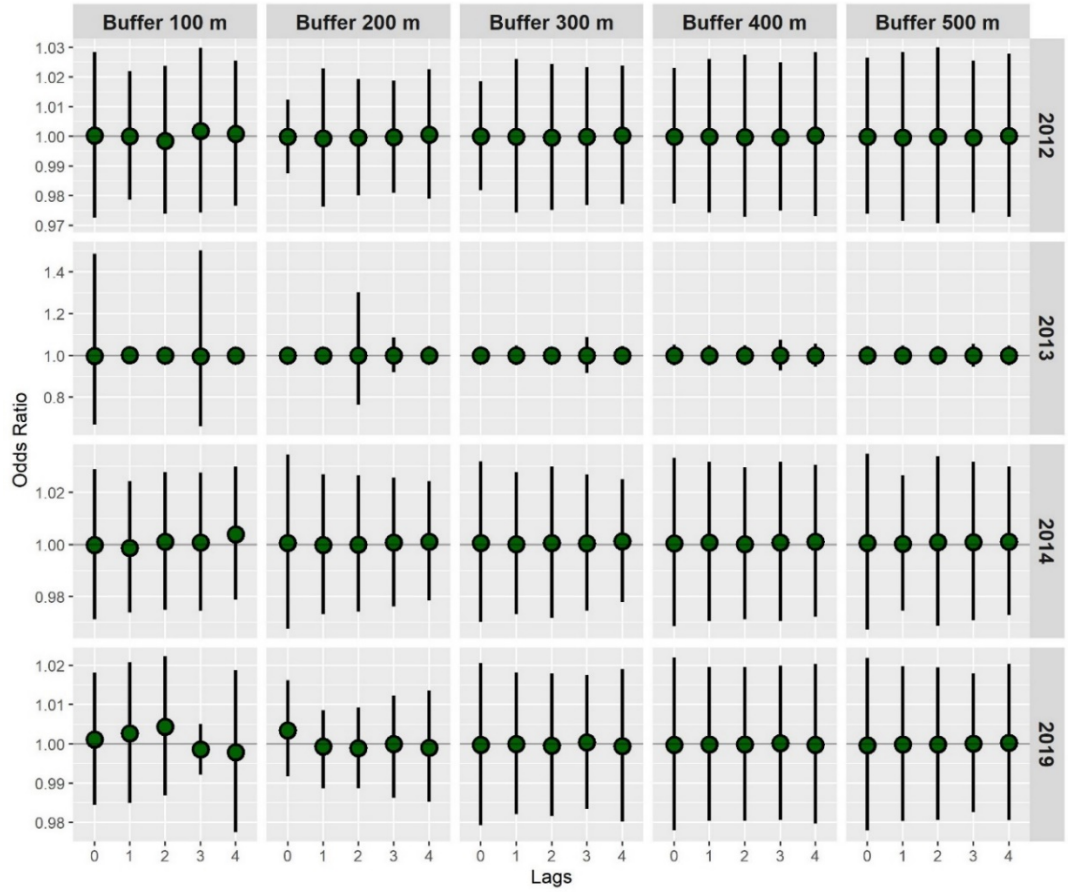


Figura 21. Odds Ratio por año, lags y buffer de los modelos de regresión en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz.

3.5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizó el diseño de casos y controles para responder la pregunta si la abundancia de huevos es mayor en las casas alrededor de los casos confirmados que en las casas de los casos descartados. Actualmente existen reportados 15 estudios de casos y controles relacionados con el tema de asociación de *Ae. aegypti* y los casos de dengue. Estos estudios fueron realizados en diferentes países (Bangladesh, Brasil, China, Cuba, Ecuador, Perú, Puerto Rico, Tailandia y Trinidad) usando escalas espaciales (Países, Ciudad, Distrito, Colonias, Sectores), unidades espaciales (house, blocks, cluster y grids) e indicadores entomológicos (huevo, larva, pupa y adultos) diferentes. En general solo en el 33 % de los 15 trabajos no se ha observado una relación significativa entre el vector y los casos de dengue (Mammen et al. 2008; Honorio et al. 2009; Barbosa et al. 2014; Kwan et al. 2017; Anderson et al. 2020).

De los 15 estudios solo en tres (20%) se ha explorado la relación entre los casos de dengue y los huevos del vector (dos estudios con *Ae. aegypti* (Barbosa et al. 2014; Albuquerque et al. 2018) y uno con *Ae. albopictus* (Kwan et al. 2017)). El primer estudio (Barbosa et al. 2012) realizado en ciudad de Sumarare (65 census tracts & 51,253 habitantes) ubicado en el estado de Sao Paulo en Brasil en el año 2011 donde se definieron a los casos como todos lo confirmados por diagnóstico de laboratorio (pruebas serológicas y moleculares, n = 195) y asociación clínico/epidemiológica; y los controles fueron 100 puntos generados aleatoriamente en el área habitable del sitio de estudio. Las colectas entomológicas de las cuatro etapas del ciclo biológico de *Ae. aegypti* (huevo, larva, pupa y adultos) fueron realizadas de manera mensual en 14 puntos de colecta y agregados cuatrimestralmente por block. Con estos indicadores se construyeron mapas interpolados con la técnica Ordinary Kriging y con las coordenadas de los casos y controles se extrajeron los valores de las variables entomológicas.

El análisis realizado consistió en una regresión logística con un modelo aditivo generalizado (generalized additive model (GAM) donde las variables de respuesta utilizada fue la variable caso/control y la variable independiente el indicador entomológico y ambas variables fueron ajustadas por las coordenadas geográficas de la variable dependiente a través de una función suavizada (smoothing function) con un ancho de banda (bandwidth) de 200 metros correspondiendo al vuelo del mosquito. Los

principales resultados indican: 1) que no hay concordancia espacial entre la incidencia de dengue y la intensidad de los indicadores entomológicos; 2) específicamente para el número de huevos los Odds Ratio (OR) obtenidos de la regresión logística con GAM no fueron significativos en ningún cuatrimestre (OR alrededor de 1 y el intervalo de confianza incluye la unidad) y 3) los mapas resultado de los modelos crudos (coordenadas) y los modelos ajustados (coordenadas + indicador entomológico) presentan patrón similar en sus valores de los OR, indicando la falta de efecto de los indicadores entomológicos en el riesgo de los casos.

En un segundo trabajo llevado a cabo en la Ciudad Hong Kong, China en el 2014 se usó dos unidades espaciales (casa de los donadores y subdistrito) y se definieron los casos como aquellos individuos que resultaron positivos a la prueba serológica de IgG en el centro de transfusiones de la Cruz Roja y los voluntarios donadores negativos a la misma prueba que los controles. Se concluyó que no existe una relación significativa entre el estatus del donador a IgG (+ o -), el estatus del subdistrito a IgG (+ o -) y el número de huevos de *Ae. albopictus* (donador positivo (n = 86, mediana = 2.9 y IQR = 0-3.6) y donador negativo (n = 374, mediana = 1.9 y IQR = 0-3.5), p-value = 0.24; subdistrito positivo (n = 72, mediana = 2 y IQR = 0-4) y subdistrito negativo (n = 338, mediana = 2, y IQR = 0-4), p-value = 0.4, Mann-Whitney U-test) (Kwan et al. 2017).

En el tercer artículo donde se explora la relación de los huevos de *Ae. aegypti* y los casos de dengue fue realizado en el 2016 en las áreas urbanas de los municipios Itacoatiara y Tabatinga ubicados en el estado de Amazonas en Brasil (Albuquerque et al. 2018), los casos fueron definidos como aquellos casos probables confirmados por diagnóstico de laboratorio y los controles fueron definidos como 1) casos probables descartados por el diagnóstico de laboratorio (Control 1), 2) casos de otras enfermedades no transmitidas por vectores (casos de tuberculosis, lepra, hepatitis, etc.) (Control 2). La colecta entomológica de los huevos fue realizada semanalmente a través de la instalación de 80 y 90 ovitrampas (distribuidas aproximadamente 500 metros entre sí) en las ciudades Itacoatiara y Tabatinga, respectivamente. Los datos de positividad y densidad de los huevos fueron extraídos para cada caso y control usando dos técnicas espaciales (nearest neighborhood & buffer) y se calcularon lag temporales (Lag1 a Lag5 corresponde al desfase temporal

de una a cinco semanas). Con los datos de positividad y densidad se calculó ratios de las probabilidades y sus intervalos de confianza (CI) de ambos indicadores.

Los principales resultados de este estudio indican: 1) en Tabatinga la positividad de huevos fue asociada con los casos de dengue solo con el Control 1 (casos descartados) en las dos técnicas espaciales (nearest neighborhood & buffer) y la densidad de huevos no fue asociada a los casos en ningún control (casos descartados y en otras enfermedades diferentes a las transmitidas por vector) y en ninguna de las dos técnicas espaciales; 2) en Itacoatiara en ambos indicadores no fue asociada a los casos de dengue en el Control 1 con ambas técnicas espaciales, la positividad en el Control 2 fue asociada solo en el Lag2 y el Lag4 de la técnica de nearest neighborhood y la densidad de huevos fue asociada a los casos en el Lag2 de técnica de nearest neighborhood y en el Lag2 y Lag5 de la técnica de buffer en el Control 2.

En los primeros dos estudios (Barbosa et al. 2014; Kwan et al. 2017) la conclusión general fue que el número de huevos no fue asociado con los casos de dengue interpretado a través del OR y su el intervalo de confianza (el IC incluye la unidad) y el valor de p (el valor de p en la escala donadores fue de 0.24 y en la escala de subdistrito el valor de p fue de 0.23 para la prueba de Mann-Whitney U), para ambos estudios respectivamente. La traducción en el lenguaje entomológico más que médico o epidemiológico, significa en otras palabras, que las abundancia o las densidades de huevos no fueron significativamente diferentes entre los casos y controles, ya que estos estudios retan la siguiente la hipótesis nula **“la abundancia de mosquitos entre los casos y los controles son similares”**, hipótesis central en el presente estudio.

En el tercer estudio (Albuquerque et al. 2018) los resultados centrales muestran inconsistencia entre ambas localidades lo cual no permite realizar una conclusión aplicable y generalizable en ambas localidades o a más localidades, por lo que este estudio también parece no soportar la hipótesis alternativa **“La abundancia de huevos es mayor en las casas alrededor de casos positivos a dengue que en las casas alrededor de las casas donde vive un caso control”**.

La hipótesis nula y central de la presente tesis doctoral fue similar a los tres estudios referidos en los párrafos precedentes con ligeras diferencias principalmente en el tamaño de muestra (4 años de muestreos semanales de ovitrampas, y ovitrampas en una

de cada cuatro manzanas). La conclusión sugerida por los análisis y los resultados es que, en ningún lag, buffer y año se observaron diferencias significativas (el valor del intervalo creíble incluye la unidad), es decir, que la abundancia de los huevos en las casas de los casos (casos confirmados) y en las casas de los controles (casos negativos) son similares. Los resultados son similares a los resultados alcanzados por los tres estudios analizados (Barbosa et al. 2014; Albuquerque et al. 2017; Kwan et al. 2017), a pesar de diferencias en varios aspectos. Esta conclusión podría parecer prematura, sin embargo, favorece y encaja con la conclusión alcanzada en la más reciente revisión sistemática de la relación entre los índices entomológicos y la transmisión de dengue que es la siguiente “hay poca evidencia de una cuantificable asociación entre los índices vectoriales y la transmisión de dengue...” (Bowman et al. 2014). El desarrollo de la presente tesis doctoral contribuye a acumular información a la creciente evidencia sobre la relación entre la abundancia y los casos de dengue que soporte la hipótesis nula o la hipótesis alternativa.

A pesar de las conclusiones alcanzadas, es importante compartir y expresar las limitaciones asociadas a la relación entre el vector y los casos de dengue usando datos retrospectivos epidemiológicos y entomológicos en un diseño de casos y controles. Primero, en la definición de casos (casos con diagnóstico de laboratorio) y controles (casos descartados) se asumió que en los buffers analizados ignora la presencia de otros casos que no acudieron a los centros de salud para el diagnóstico y la presencia de casos asintomáticos. Segundo, el modelo conceptual utilizado asume que la transmisión solo ocurre en el domicilio y sus alrededores. Tercero, cuando se usan datos de los sistemas de salud es común no incluir en el diseño de estudio el efecto de la movilidad, debido a que, las direcciones del domicilio del caso no representan necesariamente el lugar o sitio de transmisión (el caso pudo infectarse en otro domicilio o lugar público). Cuarto, los casos fueron pareados temporalmente y espacialmente, pero no por sexo y edad debido a que se asumió que las conductas, susceptibilidad a los virus y los patrones de movimiento son similares en ambos sexos y por grupo de edad. Quinto, el estudio no considero el efecto de la inmunidad. Sexto, en la generación de los datos entomológicos se desconoce si existen controles de calidad para garantizar información fidedigna del número de huevos.

Cuando se usan datos epidemiológicos captados por el sistema de salud en zonas urbanas endémicas como las del presente estudio es común que las personas adultas por

lo general no acudan a los servicios de salud, debido a que se ha socializado los síntomas de la enfermedad y los tratamientos paliativos para hacerle frente al cuadro clínico de dengue. Este limitante junto con los asintomáticos solo puede solventarse con estudios de seroprevalencia, lo cual no fue factible para este estudio. Con respecto al efecto de la movilidad en los resultados, en el presente estudio el grupo de edad utilizado en la definición de los casos y controles fueron menores de 12 y mayores de 65 años, ya que se consideró que este grupo de edad presenta menor movilidad y se consideró que la transmisión ocurre en la casa o los alrededores. Así mismo, en este grupo de edad se asume que las diferencias de susceptibilidad y movimiento son similares

Con respecto a las limitaciones entomológicas se asumió que la información entomológica utilizada en la presente tesis es fidedigna y los métodos para la implementación de la vigilancia con ovitrampas, el conteo de huevos y el reporte se adhieren a las normas de los programas de prevención y control de dengue.

CONCLUSIONES

Las estrategias del control integrado de las enfermedades transmitidas por *Ae. aegypti* basan la toma de decisiones en la vigilancia epidemiológica y entomológica, para identificar las áreas de mayor riesgo epidemiológico y entomológico.

La identificación de los hotspots como proxy del riesgo epidemiológico en las áreas urbanas donde el dengue es endémico es una prioridad para los programas de prevención y control de las arbovirosis transmitidas por *Ae. aegypti*. Los resultados de la presente tesis doctoral demostraron la amplia factibilidad de la identificación de los hotspots de dengue en las áreas urbanas de dengue en México con la potencial aplicación en otros países y otras enfermedades. Los hotspots de transmisión de dengue presentaron concordancia espacial con los hotspots de chikungunya y Zika.

El sistema de vigilancia entomológica con ovitrampas del Sistema Nacional de Salud de México basa su muestro en la instalación de cuatro ovitrampas por manzana, los resultados de los análisis sugieren que muestrear una ovitrampa, dos ovitrampas o tres ovitrampas por manzana proporciona los mismos resultados que muestrear cuatro ovitrampas por manzana.

Determinar la relación entre el vector y la transmisión es una prioridad de investigación compleja y que ha generado interés en los grupos académicos. Los resultados de los análisis indican que la abundancia de huevos de *Ae. aegypti* en las casas alrededor de los casos (casos positivos) y la abundancia de los huevos de *Ae. aegypti* en las casas alrededor de los controles son similares (casos negativos).

PERSPECTIVAS

La identificación de los hotspots en las áreas urbanas donde el dengue constituye una herramienta poderosa en la estratificación de riesgo y focalización de las acciones antivectoriales. Los programas de prevención y control del dengue deberían implementarlo de manera rutinaria y se espera que los resultados de la presente investigación generen una política de salud pública en el área de vectores de tal forma que los hotspots sean un lineamiento y una directriz en los programas de prevención y control del dengue.

Aunque los resultados del efecto del tamaño de muestra y la relación de casos con la abundancia de huevos fueron realizados en el área metropolitana de la ciudad de Veracruz, constituyen una muestra y con el desarrollo de los paquetes/códigos disponibles en github (https://github.com/fdzul/phd_code_FADM) con la disponibilidad de la infraestructura computacional de Google Cloud Platform⁴ (AI engine, Computing Engine, Bigquery, etc.) se esperaría que en un futuro cercano estos códigos se aplique masivamente a todas las localidades urbanas endémicas de dengue que son prioritaria para el programa de dengue de México u otros países y los resultado generen políticas de salud pública para el programa de prevención y control del dengue.

⁴<https://cloud.google.com/>

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad Qureshi EM, Tabinda AB, Vehra S. 2017. Seasonal and spatial quantitative changes in *Aedes aegypti* under distinctly different ecological areas of Lahore, Pakistan. *Journal of the Medical Association* 67(12):1797-1802.
- Alaniz AJ, Carvajal MA, Bacigalupo A, Cattán PE. 2018. Global spatial assessment of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*: scenario of zika virus exposure. *Epidemiology & Infection* 26:1-11.
- Albuquerque BC, Pinto RC, Sadahiro M, Sampaio VS, Castro DB, Terrazas WCM, Mustafa LM, Costa CF, Dos Passos RA, Pereira-Lima JB, Braga JU. 2018. Relationship between local presence and density of *Aedes aegypti* eggs with dengue cases: a spatial analysis approach. *Tropical Medicine and International Health* 23(11):1269-1279.
- Ali M, Wagatsuma Y, Emch M, Breiman RF. Use of a geographic information system for defining spatial risk for dengue transmission in Bangladesh: role for *Aedes albopictus* in an urban outbreak. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 69(6): 634-640.
- Anderson KB, Stewart-Ibarra AM, Buddhari D, Ayala EFB, Sippy RJ, Iamsirithaworn S, Ryan SJ, Fernandez S, Jarman RG, Thomas SJ, Endy TP. 2020. Key Findings and Comparisons From Analogous Case-Cluster Studies for Dengue Virus Infection Conducted in Machala, Ecuador, and Kamphaeng Phet, Thailand. *Frontiers in Public Health* 8(2):1-12
- Arboleda S, Jaramillo-O N, Townsend-Peterson A. 2012. Spatial and temporal dynamics of *Aedes aegypti* larval sites in Bello, Colombia. *Journal of Vector Ecology* 37(1): 37-48.
- Banu S, Hu W, Hurst C, Guo Y, Islam MZ, Tong S. 2012. Space-time clusters of dengue fever in Bangladesh. *Tropical Medicine & International Health* 17(9):1086-1091.
- Barbosa GL, Donalísio MR, Stephan C, Lourenço RW, Andrade VR, Arduino MB, de Lima VLC. 2014. Spatial distribution of the risk of dengue and the entomological indicators in Sumaré, state of São Paulo, Brazil. *Plos Neglected Tropical Diseases* 8(75): e2873.

- Bardach AB, García-Perdomo HA, Alcaraz A, López ET, Gándara RAR, Ruvinsky S, Ciapponi A. 2019. Interventions for the control of *Aedes aegypti* in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health* 24(5): 520-552.
- Barrera R, Amador M, MacKay AJ. 2011. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. *Plos Neglected Tropical Diseases* 5(12): e1378.
- Barrera R, Delgado N, Jiménez M, Villalobos I, Romero I. 2000. Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Revista Panamericana de Salud Pública* 8(4): 225-233.
- Betanzos-Reyes AF, Rodríguez MH, Romero-Martínez M, Sesma-Medrano E, Rangel-Flores H, Santos-Luna R. 2018. Association of dengue fever with *Aedes* spp. abundance and climatological effects. *Salud Pública de México* 60(1):12-20.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496: 504-507.
- Bisanzio D, Dzul-Manzanilla F, Gomez-Dantés H, Pavia-Ruz N, Hladish TJ, Lenhart A, Palacio-Vargas J, González Roldan JF, Correa-Morales F, Sánchez-Tejeda G, Kuri Morales P, Manrique-Saide P, Longini IM, Halloran ME, Vazquez-Prokopec GM. 2018. Spatio-temporal coherence of dengue, chikungunya and zika outbreaks in Merida, Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(3): e0006298.
- Bivand RS, Pebesma E, Gomez-Rubio V. 2013. *Applied spatial data analysis with R*, Second edition. Springer, NY. <http://www.asdar-book.org/>.
- Bivand RS, Wong DW. S. 2018. Comparing implementations of global and local indicators of spatial association. *TEST* 27(3):716-748. <https://doi.org/10.1007/s11749-018-0599-x>.
- Bouزيد M, Brainard J, Hooper L, Hunter PR. 2016. Public Health Interventions for *Aedes* Control in the Time of Zikavirus- A Meta-Review on Effectiveness of Vector Control Strategies. *Plos Neglected Tropical Diseases* 10(12): e0005176.

- Bowman RL, Runge-Ranzinger S, McCall PJ. 2016. Assessing the relationship between vector indices and dengue transmission: a systematic review of the evidence. *Plos Neglected Tropical Diseases* 8(5): e2848.
- Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, Moyes CL, Farlow AW, Scott TW, Hay SI. 2012. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6(8): e1760.
- Buonaccorsi JP, Elkinton JS, Evans SR, Liebhold AM. 2001. Measuring and testing for spatial synchrony. *Ecology* 82:1668-1679.
- Chadee DD, Shivnauth B, Rawlins SC, Chen AA. Climate, mosquito indices and the epidemiology of dengue fever in Trinidad (2002-2004). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 101(1): 69-77.
- Chadee DD, Williams FLR, Kitron UD. 2005. Impact of vector control on a dengue fever outbreak in Trinidad, West Indies, in 1998. *Tropical Medicine and International Health* 10(8): 748-754.
- Chadee DD. 2009. Oviposition strategies adopted by gravid *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) as detected by ovitraps in Trinidad, West Indies (2002-2006). *Acta Tropica* 111(3): 279-283.
- Chaikoolvatana A, Singhasivanon P, Haddawy P. 2007. Utilization of a geographical information system for surveillance of *Aedes aegypti* and dengue haemorrhagic fever in north-eastern Thailand. *Dengue Bulletin* 31:75-82.
- Chiaravalloti-Neto F, Pereira M, Fávares EA, Dibo MR, Mondini A, Rodrigues-Junior AL, Chierotti AP, Nogueira ML. 2015. Assessment of the relationship between entomologic indicators of *Aedes aegypti* and the epidemic occurrence of dengue virus 3 in a susceptible population, São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Acta Tropica* 142: 167-177.
- Codeço CT, Lima AW, Araújo SC, Lima JB, Maciel-de-Freitas R, Honório NA, Galardo AK, Braga IA, Coelho GE, Valle D. 2015. Surveillance of *Aedes aegypti*: comparison of house index with four alternative traps. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9(2): e0003475.

- Coelho GE, Burattini MN, Teixeira MG, Coutinho FAB, Massad E. 2008. Dynamics of the 2006/2007 dengue outbreak in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 103(6): 535-539.
- Cordeiro R, Donalisio MR, Andrade VR, Mafra ACN, Nucci LB, Brown JC, Stephan C. 2011. Spatial distribution of the risk of dengue fever in southeast Brazil, 2006-2007. *BMC Public Health* 11:355.
- Costa AC, Codeço CT, Honório NA, Pereira GR, N Pinheiro CF, Nobre AA. 2015. Surveillance of dengue vectors using spatio-temporal Bayesian modeling. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 15:93.
- Cromwell EA, Stoddard ST, Barker CM, Van Rie A, Messer WB, Meshnick SR, Morrison AC, Scott TW. 2017. The relationship between entomological indicators of *Aedes aegypti* abundance and dengue virus infection. *Plos Neglected Tropical Diseases* 11(3): e0005429.
- Cruz-Ferreira DA, Degener CM, Marques-Toledo CA, Bendati MM, Fetzer LO, Teixeira CP, Eiras AE. 2017. Meteorological variables and mosquito monitoring are good predictors for infestation trends of *Aedes aegypti*, the vector of dengue, chikungunya and Zika. *Parasite & Vectors* 10(1): 78.
- Cunha RV, Maspero RC, Miagostovich MP, Araújo ES, Luz DC, Nogueira RM, Schatzmayr HG. 1997. Dengue infection in Paracambi, State of Rio de Janeiro, 1990-1995. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical* 39(5): 379-383.
- Custódio JMO, Nogueira LMS, Souza DA, Fernandes MF, Oshiro ET, Oliveira EF, Piranda EM, Oliveira AG. 2019. Abiotic factors and population dynamic of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in an endemic area of dengue in Brazil. *Journal of the Sao Paulo Institute of the Tropical Medicine*. 61:e18.
- Degener CM, Ázara TMF, Roque RA, Codeco CT, Nobre AA, Ohly JJ, Geier M, Eiras AE. 2014. Temporal abundance of *Aedes aegypti* in Manaus, Brazil, measured by two trap types for adult mosquitoes. *Memorias do Oswaldo Cruz* 109(8): 1030-1040.
- Delmelle E, Casas I, Rojas JH, Varela A. 2013. Spatio-Temporal patterns of dengue fever in Cali, Colombia. *International Journal of Applied Geospatial Research* 4(4): 58-75.

- Díaz-Quiñonez JA, López-Martínez I, Torres-Longoria B, Vázquez-Pichardo M, Cruz-Ramírez E, Ramírez-González JE, Ruiz-Matus C, Kuri-Morales P. 2016. Evidence of the presence of the Zika virus in Mexico since early 2015. *Virus Genes* 52(6): 855-857.
- Dibo MR, Chierotti AP, Ferrari MS, Mendonça AL, Chiaravalloti-Neto F. 2008. Study of the relationship between *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of São Paulo, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 103(6): 554-560.
- Dunbar MW, Correa-Morales F, Dzul-Manzanilla F, Medina-Barreiro A, Bibiano-Marín W, Morales-Ríos E, Vadillo-Sánchez J, López-Monroy B, Ritchie SA, Lenhart A, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec GM. 2019. Efficacy of novel indoor residual spraying methods targeting pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* within experimental houses. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 13(2): e0007203
- Egger JR, Ooi EE, Kelly DW, Woolhouse ME, Davies CR, Coleman PG. 2008. Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bulletin of World Health Organization* 86(3): 187-196.
- Estallo EL, Ludueña-Almeida FF, Introini MV, Zaidenberg M, Almirón WR. 2015. Weather Variability Associated with *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Dengue Vector) Oviposition Dynamics in Northwestern Argentina. *PLoS One* 10(5):e0127820.
- Estallo EL, Más G, Vergara-Cid C, Lanfri MA, Ludueña-Almeida F, Scavuzzo CM, Introini MV, Zaidenberg M, Almirón WR. 2013. Spatial patterns of high *Aedes aegypti* oviposition activity in northwestern Argentina. *PLoS One* 8(1):e54167.
- Fávaro EA, Mondini A, Dibo MR, Barbosa AA, Eiras AE, Neto FC. 2008. Assessment of entomological indicators of *Aedes aegypti* (L.) from adult and egg collections in São Paulo, Brazil. *Journal of Vector Ecology* 33(1): 8-16.
- Fernández RW, Iannacone JO, Rodríguez EP, Salazar NC, Valderrama BR, Morales AMA. 2005. Comportamiento poblacional de larvas de *Aedes aegypti* para estimar los casos de dengue en Yurimaguas, Perú, 2000-2004. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 22(3):

- Fischer S, De Majo MS, Quiroga L, Paez M, Schweigmann N. 2017. Long-term spatio-temporal dynamics of the mosquito *Aedes aegypti* in temperate Argentina. *Bulletin of Entomological Research* 107(2): 255-233.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL. 2018. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 392(10159): 2052-2090.
- Fournet F, Jourdain F, Bonnet E, Degroote S, Ridde V. 2018. Effective surveillance systems for vector-borne diseases in a urban settings and translation of the data into action: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty* 7:99.
- Getis A, Ord KJ. 1992. The analysis of the spatial association by use of distance statistics. *Geographical Analysis* 24(3):189-206.
- Getis A, Ord KJ. Local spatial autocorrelation statistics: 1995. Distributional issues and an applications. *Geographical Analysis* 27(4):286-306.
- Gómez-Dantés H, Farfan-Ale JA, Sarti E. 2014. Epidemiological trends of dengue disease in Mexico (2000-2011): A systematic literature search and analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8(11): e3158.
- Gouhier TC, Guichard F. 2014. Synchrony: quantifying variability in space and time. *Methods in Ecology and Evolution* 5:524-533.
- Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, Ou M, Han Y, Huang S, Liu D, Ye X, Zou X, Wu J, Wang H, Zeng EY, Jing C, Yang G. 2017. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 7:317
- Halsted SB. 2008. Dengue Virus-Mosquito Interactions. *Annual Review Entomology* 53: 273-291.

- Harrington J, Kroeger A, Runge-Ranzinger S, O'Dempsey T. 2013. Detecting and responding to a dengue outbreak: Evaluation of existing strategies in country outbreak response planning. *Journal of Tropical Medicine*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/756832>.
- Henry L, Hadley Wickham H. 2020. purrr: Functional Programming Tools. R package version 0.3.4. <https://CRAN.R-project.org/package=purrr>.
- Hernández-Ávila JE, Rodríguez MH, Santos-Luna R, Sánchez-Castañeda V, Román-Pérez S, Ríos-Salgado VH, Salas-Sarmiento JA. 2013. Nation-wide, web-based, geographic information system for the integrated surveillance and control of dengue fever in Mexico. *PLoS One* 8(8):e70231.
- Hernández-Gaytán SI, Díaz-Vásquez FJ, Duran-Arenas LG, López Cervantes M, Rothenberg SJ. 2017. 20 Years Spatial-Temporal Analysis of Dengue Fever and Hemorrhagic Fever in Mexico. *Archives of Medical Research* 48: 653-662.
- Hernández-Rodríguez JL, Perez-Pacheco R, Vásquez-López A, Mejenes-Hernández MC, Granados-Echegoyen CA, Arcos-Cordova IDR, Pérez-Rentería C, Benítez-Alva JI, Manrique-Saide P, Huerta H. 2020. Asian Tiger Mosquito in Yucatan Peninsula: First Record of *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Diptera: Culicidae) in Campeche, Mexico. *Journal of Medical Entomology* 5;tjaa133.
- Hladish TJ, Pearson CAB, Patricia Rojas D, Gomez-Dantes H, Halloran ME, Vazquez-Prokopec GM, Longini IM. 2018. Forecasting the effectiveness of indoor residual spraying for reducing dengue burden. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(6): e0006570.
- Ho CH, Lin MW, Teng HC, Lai MH, Lin TS, Hsu EL, Wu SC, Pai HH, Yin CM. 2005. Surveillance for dengue fever vector using ovitraps at Kaohsiung and Tainan in Taiwan. *Formosan Entomologis* 25:159-174.
- Honório NA, Codeço CT, Alves FC, Magalhães MA, Lourenço-De-Oliveira R. 2009a. Temporal distribution of *Aedes aegypti* in different districts of Rio de Janeiro, Brazil, measured by two types of traps. *Journal of Medical Entomology* 46(5):1001-1014.
- Honório NA, Nogueira RM, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães Mde A, de Araújo JM, de Araújo ES, Gomes MQ, Pinheiro LS, da Silva Pinel C, Lourenço-de-Oliveira R. 2009. Spatial evaluation and modeling of Dengue seroprevalence and

- vector density in Rio de Janeiro, Brazil. 2009b. PLoS Neglected Tropical Diseases 3(11): 3545.
- Honório NA, Nogueira RMR, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães MAFM, Araújo JMG, Araújo ESM, Gomes MQ, Pinheiro LS, Pinel CS, Lourenço-de-Oliveira R. 2009. Spatial evaluation and modeling of Dengue seroprevalence and vector density in Rio de Janeiro, Brazil. Plos Neglected Tropical Diseases 3(11): e545.
- Hopp MJ, Foley JA. 2002. Worldwide fluctuations in dengue fever cases related to climate variability. Climate Research 25:85-94.
- Horstick O, Ross Boyce R, Runge-Ranzinger S. 2018. Building the evidence base for dengue vector control: searching for certainty in an uncertain world. Pathogens and Global Health 112(8): 395-403.
- Horstick O, Runge-Ranzinger S. 2017. Protection of the house against Chagas disease, dengue, leishmaniasis, and lymphatic filariasis: a systematic review. Lancet Infectious Diseases 18(5): e147-e158.
- Instituto Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). 2019. Lineamiento de Vigilancia por Laboratorio del Dengue y otras arbovirosis. Instituto De Diagnóstico Y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez” Francisco P Miranda 177, Col. Lomas De Plateros, Del. Álvaro Obregón, C. P. 01480, México, D. F. www.Gob.Mx/Salud.
- Izquierdo-Suzán M, Zárate S, Torres-Flores J, Correa-Morales F, González-Acosta C, Sevilla-Reyes EE, Lira R, Alcaraz-Estrada SL, Yocupicio-Monroy M. 2019. Natural Vertical Transmission of Zika Virus in Larval *Aedes aegypti* Populations, Morelos, Mexico. Emerging Infectious Diseases 25(8):1477-1484.
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, CN Abbafati, Abbasi. 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 392(10159):1789–858.
- Jeefoo P, Tripathi NK, Souris M. 2011. Spatio-temporal diffusion pattern and hotspot detection of dengue in Chachoengsao province, Thailand. International Journal of Enviromental Research and Public Health 8(1): 51-74

- Katyal R, Kumar K, Gill LS, Sharma RS. Impact of Intervention Measures on DF/DHF Cases and *Aedes aegypti* Indices in Delhi, India: An Update, 2001. *Dengue Bulletin* 27: 163:168.
- Kuhn M. 2020. caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-86. <https://CRAN.R-project.org/package=caret>.
- Kuri-Morales P, Correa-Morales F, González-Acosta C, Sánchez-Tejeda G, Dávalos-Becerril E, Fernanda Juárez-Franco M, Díaz-Quñonez A, Huerta-Jiménez H, Mejía-Guevara MD, Moreno-García M, González-Roldán JF. 2017. First report of *Stegomyia aegypti* (= *Aedes aegypti*) in Mexico City, Mexico. *Medical Veterinary Entomology* 31(2):240-242.
- Kuri-Morales PA, Correa-Morales F, González-Acosta C, Moreno-Garcia M, Santos-Luna R, Román-Pérez S, Salazar-Penagos F, Lombera-González M, Sánchez-Tejeda G, González-Roldán JF. 2018. Insecticide susceptibility status in Mexican populations of *Stegomyia aegypti* (= *Aedes aegypti*): a nationwide assessment. *Medical Veterinary Entomology* 32(2):162-174.
- Kuri-Morales PA, Correa-Morales F, González-Acosta C, Moreno-Garcia M, Dávalos-Becerril E, Benitez-Alva JI, Peralta-Rodriguez J, Salazar-Bueyes V, González-Roldán JF. 2018. Efficacy of 13 Commercial Household Aerosol Insecticides Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) From Morelos, Mexico. *Journal of Medical Entomology* 55(2): 416-422.
- Kuri-Morales PA, Correa-Morales F, González-Acosta C, Sánchez-Tejeda G, Moreno-Garcia M, Dávalos-Becerril E, Juárez-Franco MF, Benitez-Alva JI, González-Roldán JF. 2017. Repellency of 29 Synthetic and Natural Commercial Topical Insect Repellents Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Central Mexico. *Journal of Medical Entomology* 54(5):1305-1311.
- Kwan TH, Lee SS, Chan DPC, Cheung M, Kam KM. 2017. Assessing the risk of dengue virus transmission in a non-endemic city surrounded by endemic and hyperendemic areas. *International Journal of Infectious Diseases* 55: 99-101.
- Lau SM, Chua TH, Sulaiman WY, Joanne S, Lim YA, Sekaran SD, Chinna K, Venugopalan B, Vythilingam I. A new paradigm for *Aedes* spp. surveillance using gravid ovipositing sticky trap and NS1 antigen test kit. *Parasite & Vectors* 10(1):151.

- Lau SM, Vythilingam I, Doss JI, Sekaran SD, Chua TH, Sulaiman WYW, Chinna K, Lim YA, Venugopalan B. 2015. Surveillance of adult *Aedes* mosquitoes in Selangor, Malaysia. *Tropical Medicine and International Health* 20(10): 1271-1280.
- Legendre P. 2010. Coefficient of concordance. In *Encyclopedia of Research Design*, Vol 1, Salking NJ (edit), SAGE Publications Inc. Los Angeles, California, USA. 1776pp.
- Lian CW, Chang MS, Wang YC. 2006. Spatial, environmental and entomological risk factors analysis on a rural dengue outbreak in Lundu District in Sarawak, Malaysia. *Tropical Biomedicine* 23(1): 85-96.
- Lin CH, Schiøler KL, Jepsen MR, Ho CK, Li SH, Konradsen F. 2012. Dengue outbreaks in high-income area, Kaohsiung City, Taiwan, 2003-2009. *Emerging Infectious Diseases* 18(10): 1603-1611.
- Lin CH, Wen TH. 2011. Using geographically weighted regression (GWR) to explore spatial varying relationships of immature mosquitoes and human densities with the incidence of dengue. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8:2798-2815.
- MacCormack-Gelles B, Lima-Neto AS, Sousa GS, Nascimento OS, Castro MC. 2020. Evaluation of the usefulness of *Aedes aegypti* rapid larval surveys to anticipate seasonal dengue transmission between 2012-2015 in Fortaleza, Brazil. *Acta Tropica* 105:105391.
- Mammen MP, Pimgate C, Koenraadt CJM, Rothman AL, Aldstadt J, Nisalak A, Jarman RG, Jones JW, Srikiatkachorn A, Ypil-Butac CA, Getis A, Thammapalo S, Morrison AC, Libraty DH, Green S, Scott TW. 2008. Spatial and temporal clustering of dengue virus transmission in Thai villages. *Plos Medicie* 5(1): 2205.
- Martins TG, Simpson D, Lindgren F, Rue H. 2013. Bayesian computing with INLA: New features. *Computational Statistics and Data Analysis* 67(2013) 68-83.
- Matt Dowle and Arun Srinivasan. 2019. data.table: Extension of data.frame. R package version 1.12.8. <https://CRAN.R-project.org/package=data.table>.
- Moore CG, Cline BL, Ruiz-Tibén E, Lee D, Romney-Joseph H, Rivera-Correa E. 1978. *Aedes aegypti* in Puerto Rico: environmental determinants of larval abundance and relation to dengue virus transmission. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 27(6): 1225-1231.

- National Academies of Sciences. 2016. Big data and analytics for infectious disease research, operations, and policy: Proceedings of a workshop. Washington, DC. The National Academic Press.
- Olaf Horstick, Silvia Runge-Ranzinger. 2019. Multisectoral approaches for the control of vector-borne diseases, with particular emphasis on dengue and housing. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 113(12): 823-828.
- Olliaro P, Fouque F, Kroeger A, Bowman L, Velayudhan R, Santelli AC, Garcia D, Skewes Ramm R, Sulaiman LH, Tejeda GS, Morales FC, Gozzer E, Garrido CB, Quang LC, Gutierrez G, Yadon ZE, Runge-Ranzinger S. 2018. Improved tools and strategies for the prevention and control of arboviral diseases: a research-to-policy forum. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(2): e0005967.
- Ong J, Liu X, Rajarethinam J, Yap G, Ho D, Ng LC. 2019. A novel entomological index, *Aedes aegypti* Breeding Percentage, reveals the geographical spread of the dengue vector in Singapore and serves as a spatial risk indicator for dengue. *Parasite & Vectors* 11(1):368.
- Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ. 2006. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerging Infectious Diseases* 12(6): 887-893.
- Ord KJ, Getis A. 1995. Local spatial autocorrelation statistics: Distributional issues and an applications. *Geographical Analysis* 27(4):286-306.
- Ortega-Morales AI, Moreno-García M, González-Acosta C, Correa-Morales F. 2018. Mosquito surveillance in México. The use of ovitraps for *Ae. Aegypti*, *Ae. Albopictus* and non-target species. *Florida Entomologist* 101(4): 623-626.
- Oviedo-Pastrana ME, Lage-Brito R, Nicolino RR, Fonseca de Oliveira CS, Amaral-Haddad JP. 2014. Spatial and statistical methodologies to determine the distribution of dengue in Brazilian municipalities and relate incidence with the Health Vulnerability Index. *Spatial and Spatiotemporal Epidemiology* 11:143-151.
- Pan American Health Organization (PAHO). 2019. Technical document for the implementation of interventions based on generic operational scenarios for *Aedes aegypti* control. Washington, D.C.: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/51652>

- Pan American Health Organization (PAHO). Plataforma de Información de la Salud de las Américas (PLISA). 2018. <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-regional/506-dengue-reg-ano-es.html>
- Pan American Health Organization (PAHO). 2020. Plataforma de Información de la Salud de las Américas (PLISA). 2018. <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-regional/506-dengue-reg-ano-es.html>
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Chikungunya: Epidemiological alerts and updates. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=2631&Itemid=40931&lang=en
- Pebesma E. 2018. Simple Features for R: Standardized Support for Spatial Vector Data. The R Journal 10 (1), 439-446. <https://doi.org/10.32614/RJ-2018-009>.
- Pebesma E. 2018. Simple Features for R: Standardized Support for Spatial Vector Data. The R Journal 10 (1), 439-446. <https://doi.org/10.32614/RJ-2018-009>.
- Pepin KM, Leach CB, Marques-Toledo C, Laass KH, Paixao KS, Luis AD, Hayman DTS, Johnson NG, Buhnerkempe MG, Carver S, Grear DA, Tsao K, Eiras AE, Webb CT. 2015. Utility of mosquito surveillance data for spatial prioritization of vector control against dengue viruses in three Brazilian cities. Parasite & Vectors 8: 98.
- Pereira-Parra MC, Fávaro EA, Dibo MR, Mondini A, Eiras AE, Kroon EG, Teixeira MM, Nogueira ML, Chiaravalloti-Neto F. 2018. Using adult *Aedes aegypti* females to predict areas at risk for dengue transmission: A spatial case-control study. Acta Tropica 182:43-53.
- Pessanha JEM, Brandaeo ST, Almeida MCM, Cunha MCM, Sonoda IV, Bessa AMS, Nascimento JC. 2014. Ovitrap surveillance as dengue epidemic predictor in Belo Horizonte City, Brazil. Journal of Health and Biological Sciences 2(2): 51-56.
- Pham HV, Doan HTM, Phan TTT, Minh NNT. 2011. Ecological factors associated with dengue fever in a Central Highlands province, Vietnam. BMC Infectious Diseases 11:172.

- Pontes RJ, Freeman J, Oliveira-Lima JW, Hodgson JC, Spielman A. 2000. Vector densities that potentiate dengue outbreaks in a Brazilian city. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 62(3): 378-383.
- Regis L, Monteiro AM, Melo-Santos MA, Silveira JC Jr, Furtado AF, Acioli RV, Santos GM, Nakazawa M, Carvalho MS, Ribeiro PJ Jr, Souza WV. 2008. Developing new approaches for detecting and preventing *Aedes aegypti* population outbreaks: basis for surveillance, alert and control system. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 103(1): 50-59.
- Resende MC, Silva IM, Ellis BR, Eiras ÁE. 2013. A comparison of larval, ovitrap and MosquiTRAP surveillance for *Aedes (Stegomyia) aegypti*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 108(8): 1024-1030.
- Rivera-Ávila RC. 2014. Fiebre chikungunya en Mexico: caso confirmado y apuntes para la respuesta epidemiológica. *Salud Pública de México* 56(4): 402-404.
- Rivera-Ávila RC. 2014. Fiebre chikungunya en México: caso confirmado y apuntes para la respuesta epidemiológica. *Salud Pública de Mexico* 56(4): 402-404.
- Rodríguez-Figueroa L, Rigau-Perez JG, Suarez EL, Reiter P. 1995. Risk factors for dengue infection during an outbreak in Yanes, Puerto Rico in 1991. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52(6): 496-502.
- Romero-Vivas CME, Falconar AKI. 2005. Investigation of relationship between *Aedes aegypti* eggs, larvae, pupae and adult density indices where their main breeding sites were located indoors. *Journal of the American Mosquito Control Association* 21(1): 15-21.
- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, CN Abbafati, Abbasi. 2018. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392(10159):1736–88.
- Rubio-Palis Y, Pérez-Ybarra LM, Infante-Ruíz M, Comach G, Urdaneta-Márquez L. 2011. Influencia de las variables climáticas en la casuística de dengue y la abundancia de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Maracay, Venezuela. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* LI(2): 145-157.

- Rue H, Martino S, Chopin N. 2009. Approximate Bayesian Inference for Latent Gaussian Models Using Integrated Nested Laplace Approximations (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society B*, 71, 319-392.
- Salerno J, Knoppers BM, Lee LM, Hlaing WM, Goodman KW. 2017. Ethics, big data and computing in epidemiology and public health. *Annals of Epidemiology* 27: 297-301.
- Samuel M, Maoz D, Manrique P, Ward T, Runge-Ranzinger S, Toledo J, Boyce R, Horstick O. 2017. Community effectiveness of indoor spraying as a dengue vector control method: A systematic review. *Plos Neglected Tropical Diseases* 11(8): e0005837.
- Sanchez L, Cortinas J, Pelaez O, Gutierrez H, Concepción D, Van der Stuyft P. 2010. Breteau Index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with low *Aedes* infestation. *Tropical Medicine and International Health* 15(2): 173-175.
- Sanchez L, Vanlerberghe V, Alfonso L, Marquetti MC, Guzman MG, Juan Bisset, van der Stuyft P. *Aedes aegypti* larval indices and risk for dengue epidemics. *Emerging Infectious Diseases* 12(5): 800-806.
- Scanlon JE. 1966a. The Distribution of *Aedes aegypti* in Thailand. *Bulletin of World Health Organization* 35(1): 81-82.
- Scanlon JE. 1966b. Bangkok Hemorrhagic fever investigations: the 1962-63 mosquito collections. *Bulletin of World Health Organization* 35(1): 82-83.
- Secretaría de Salud (SSA). 2014. Programa de Acción Específico. Prevención y Control de Dengue 2013-2018. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Secretaria de Salud. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevencionControlDengue2013_2018.pdf.
- Serpa LL, Monteiro Marques GR, de Lima AP, Voltolini JC, Arduino Mde B, Barbosa GL, Andrade VR, de Lima VL. Study of the distribution and abundance of the eggs of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* according to the habitat and meteorological variables, municipality of São Sebastião, São Paulo State, Brazil. *Parasite Vectors* 6(1):321.
- Sharma KD, Mahabir RS, Curtin KM, Sutherland JM, Agard JB, Chadee DD. 2014. Exploratory space-time analysis of dengue incidence in Trinidad: a retrospective study using travel hubs as dispersal points, 1998-2004. *Parasite & Vectors* 7(341):1-11

- Stewart Ibarra AM, Ryan SJ, Beltrán E, Mejía R, Silva M, Muñoz A. 2013. Dengue vector dynamics (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: implications for targeted control. PLoS One 8(11):e78263.
- Sulaiman S, Pawanchee ZA, Arifin Z, Wahab A. 1996. Relationship between Breteau and House indices and cases of dengue/dengue hemorrhagic fever in Kuala Lumpur, Malaysia. Journal of the American Mosquito Control Association 12(3): 494-496.
- Sun W, Xue L, Xie X. 2017. Spatial-temporal distribution of dengue and climate characteristics for two clusters in Sri Lanka from 2012 to 2016. Science Reports 17(1):12884.
- Taylor RAJ. 2019. Taylor's Power Law. Order and Pattern in Nature. Academic Press, United Kingdom. Pp 629.
- Tennekes M. 2018. "tmap: Thematic Maps in R." _Journal of Statistical Software 84(6); 1-39. doi: 10.18637/jss.v084.i06. <https://doi.org/10.18637/jss.v084.i06>.
- Thammapalo S, Nagao Y, Sakamoto W, Saengtharatip S, Tsujitani M, Nakamura Y, Coleman PG, Davies C. 2008. Relationship between transmission intensity and incidence of dengue hemorrhagic fever in Thailand. Plos Neglected Tropical Diseases 2(7): e263.
- Tiga DC, Undarraga EA, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega RA, Tshampl CA, Shepard DS. 2016. Persistent symptoms of dengue: Estimates of the incremental disease and economic burden in Mexico. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 94(5): 1085-1089.
- Udayanga L, Gunathilaka N, Iqbal MCM, Najim MMM, Pahalagedara K, Abeyewickreme W. 2018. Empirical optimization of risk thresholds for dengue: an approach towards entomological management of *Aedes* mosquitoes based on larval indices in the Kandy District of Sri Lanka. Parasite & Vectors 11(1):368.
- Undarraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega R, Méndez-Galván J, Gubler DJ, Guzmán MG, Halstead SB, Harris E, Kuri-Morales P, Tapia-Conyer R, Shepard DS. 2015. Economic and disease burden of dengue in Mexico. PLoS Neglected Tropical Diseases 9(3): e0003547.
- Vanlerberghe V, Gómez-Dantés H, Vazquez-Prokopec G, Alexander N, Manrique-Saide P, Coelho G, Toledo ME, Ocampo CB, Van der Stuyft P. 2017. Changing paradigms

- in *Aedes* control: considering the spatial heterogeneity of dengue transmission. *Revista Panamericana de Salud Publica* 41: e16.
- Vargas WP, Kawa H, Sabroza PC, Soares VB, Honório NA, Almeida AS. 2015. Association among house infestation index, dengue incidence, and sociodemographic indicators: surveillance using geographic information system. *BMC Public Health* 15: 746.
- Vaughan D, Dancho M. 2018. *furrr*: Apply Mapping Functions in Parallel using Futures. R package version 0.1.0. <https://CRAN.R-project.org/package=furrr>.
- Vazquez-Prokopec GM, Montgomery BL, Horne P, Clennon JA, Ritchie SA. 2017. Combining contact tracing with targeted indoor residual spraying significantly reduces dengue transmission. *Science Advances* 3(2): e1602024.
- Viennet E, Ritchie SA, Williams CR, Faddy HM, Harley D. 2016. Public health response to and challenges for the control of dengue transmission in high-income countries: four case studies. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10(9): e0004943.
- Wickham H, François R, Henry L, Müller K. 2020. *dplyr*: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.1. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
- Wickham H, Henry L. 2020. *tidyr*: Tidy Messy Data. R package version 1.1.0. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.
- Wickham H. 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.
- Wilson AL, Boelaert M, Kleinschmidt I, Pinder M, Scott TW, Tusting LS, Lindsay SW. 2015. Evidence-based vector control? Improving the quality of vector control trials. *Trends Parasitology* 31(8): 380-390.
- Wilson AL, Courtenay O, Kelly-Hope LA, Scott TW, Takken W, Torr SJ, Lindsay SW. 2020. The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14(1):e0007831.
- World Health Organization (WHO). 2009. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. <https://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/>
- World Health Organization (WHO). 2018. *World Malaria Report 2018*. Geneva.

- Wu HH, Wang CY, Teng HJ, Lin C, Lu LC, Jian SW, Chang NT, Wen TH, Wu JW, Liu DP, Lin LJ, Norris DE, Wu HS. 2013. A dengue vector surveillance by human population-stratified ovitrap survey for *Aedes* (Diptera: Culicidae) adult and egg collections in high dengue-risk areas of Taiwan. *Journal of Medical Entomology* 50(2): 261-269.
- Yoon I, Getis A, Aldstadt J, Rothman AL, Tannitisupawong D, Koenraadt CJM, Fansiri T, Jones JW, Morrison AC, Jarman RG, Nisalak A, Mammen MP, Thammapalo S, Srikiatkachorn A, Green S, Libraty DH, Gibbons RV, Endy T, Pimgate C, Scott TW. 2012. Fine scale spatiotemporal clustering of dengue virus transmission in children and *Aedes aegypti* in rural Thai villages. *Plos Neglected Tropical Diseases* 6(7): e1730.
- Zubieta-Zavala A, López-Cervantes M, Salinas-Escudero G, Ramírez-Chaves A, Ramos-Castañeda J, Hernández-Gaytan SI, López-Yescas G, Duran-Arenas L. 2018. Economic impact of dengue in México considering reported cases for 2012 to 2016. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12(12): e0006938.

RESUMEN BIOGRÁFICO

Felipe Antonio Dzul Manzanilla

Candidato para
Grado de
Doctor en Ciencias

Tesis	ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL DE LOS PUNTOS CALIENTES DE TRANSMISIÓN DE LOS VIRUS DEL DENGUE, CHIKUNGUNYA Y ZIKA EN MÉXICO.
Campo de Estudio	Ciencias de la Salud
Datos Personales	Fecha de nacimiento 29/07/1976, email: felipe.dzul.m@gmail.com , teléfono: 2282576620. https://github.com/fdzul .
Educación	Licenciado en Biología (Universidad Autónoma de Yucatán) y Maestro en Ciencias de la Salud (Instituto Nacional de Salud Pública)
Experiencia Profesional	Ha trabajado para el programa de prevención y control de vectores de la secretaria de salud desde el 2003 hasta la presente fecha, ha publicado algunos artículos científicos y actualmente se encuentra desarrollando paquetes en R en github.