

Modelaje Bayesiano espacio-temporal de factores asociados con la incidencia del dengue en el área metropolitana de Maracay, Venezuela

Nora C. Monsalve¹, Yasmín Rubio-Palis^{*2,3} & María E. Pérez⁴

El dengue es uno de los mayores problemas de salud pública en el estado Aragua. La situación se ha deteriorado en los últimos años, reportándose la mayor epidemia durante el año 2001. En los años 2002 y 2003 las tasas de exposición y riesgos relativos en municipios que conforman al estado Aragua, muestran que el área metropolitana de Maracay concentra riesgos importantes. Los municipios Girardot (capital), Francisco Linares Alcántara y Santiago Mariño, son los que concentraron los mayores riesgos. Durante ese período el número de nuevos casos de dengue aumentó especialmente durante la época de lluvias, evidenciándose la existencia de un patrón estacional. Este trabajo propone Modelos Bayesianos Jerárquicos con estructura espacio temporal que incluye variables climáticas y socio-demográficas con las cuales se identificaron factores de mayor influencia en la incidencia del dengue y se determinaron las parroquias con mayores riesgos. Los ajustes de los modelos resultantes se obtuvieron mediante técnicas con cadenas Markov Monte Carlo (MCMC) y se compararon con el criterio de información de deviancia (DIC). Estos modelos constituyen una herramienta importante que expertos en epidemiología y miembros del sector de salud pública deben considerar para el control del vector *Aedes aegypti* Linnaeus en el estado Aragua.

Palabras clave: Modelo Jerárquico Bayesiano, estructura de vecindad, cadenas Markov Monte Carlo (MCMC), criterio de deviancia (DIC), riesgo relativo, dengue, *Aedes aegypti*.

INTRODUCCIÓN

La situación del dengue en América Latina y el Caribe se ha agravado considerablemente durante los últimos 20 años, incrementando abruptamente la incidencia de la fiebre del dengue (FD) y del dengue hemorrágico (FHD) a partir de 1995, representando un serio problema de salud pública (OPS, 2007). Esta expansión está asociada a la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus (Gubler, 1997), a

la introducción de nuevas variantes genéticas de mayor patogenicidad (Rico-Hesse *et al.*, 1997) y al aumento de la abundancia y extensión geográfica de *Aedes aegypti*, vector principal del dengue (Gubler & Clark, 1995). En Venezuela, el sector salud ha manifestado una seria crisis en los últimos años, debido a limitaciones administrativas y técnicas, que se han traducido en un incremento marcado en la casuística. Por otra parte, el control de *Ae. aegypti* se hace difícil no sólo por la limitación de recursos, sino también por la gran extensión y heterogeneidad en las zonas urbanas y por la deficiencia en el suministro de servicios públicos como los de recolección de desechos sólidos, suministro de agua potable y atención médica (Barrera *et al.*, 2000). En Venezuela, así como en otras regiones del mundo, el acelerado crecimiento de los centros urbanos sin planificación, la falta de servicios sanitarios adecuados, el intercambio de individuos entre áreas geográficas diferentes que posibilitan el intercambio

¹ Departamento de Investigación de Operaciones. Decanato de Ciencias y Tecnología. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto.

² BIOMED, Universidad de Carabobo.

³ Laboratorio de Ecología de Vectores, Dirección de Control de Vectores, MPPS, Maracay.

⁴ Centro Estadístico y Matemático (CESMA). Universidad Simón Bolívar. Caracas.

*Autor de correspondencia: rubiopalis@gmail.com

del virus, la falta de programas de prevención y la crisis administrativa constituyen retos para cualquier iniciativa destinada a controlar el dengue.

En nuestro país para febrero de 1998 se había registrado 52,5% de los casos de dengue y 36% de las muertes ocurridas en el continente americano (Pinheiro & Chuit, 1998), registrándose un marcado incremento de la casuística en la última década (MPPS, 2008). Se desconoce cuáles localidades están infectadas con *Aedes aegypti*, pero se sospecha que está presente en todos los centros urbanos ubicados por debajo de 2000 metros sobre el nivel del mar (Barrera *et al.*, 2000). Se ha demostrado la circulación simultánea de dos o más serotipos del virus dengue en Venezuela (Salas *et al.*, 1998), lo cual evidencia el carácter hiperendémico de la transmisión, especialmente en el estado Aragua y específicamente se considera como crítica la ciudad de Maracay (zona metropolitana) (Camacho *et al.*, 2003). Esta ciudad fue la primera en Venezuela donde se reconoció la emergencia de esta enfermedad, siendo endemoepidémica desde 1989 y donde cada año se produce un importante número de casos (MPPS, 2008). Debido a la dificultad en el control del vector transmisor y a la falta de recursos, se hace necesario contar con herramientas que apoyen el sistema de vigilancia epidemiológico y con las cuales se pueda determinar las áreas urbanas de mayor prioridad para implementar medidas de prevención y control vectorial oportunas.

Existen dos factores fundamentales que regulan las poblaciones de *Ae. aegypti*: el clima y la disponibilidad de recipientes artificiales donde las hembras depositan sus huevos (Rodhain & Rosen, 1997). Por tanto, factores climáticos determinan fuertemente la biología del mosquito vector, así como la infectividad de los mismos ya que afectan la replicación del virus, la maduración y el período de infectividad (Patz *et al.*, 1996; Watts *et al.*, 1987).

Este trabajo pretende contribuir al mejoramiento de las condiciones sociales de los habitantes del país, al poner a disposición de las autoridades competentes una herramienta con la que se puedan vigilar los factores espaciales, temporales, climáticos y sociodemográficos que inciden tanto en la aparición de nuevos casos de dengue como en el aumento del número de muertes causadas por la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de shock por dengue.

METODOLOGÍA

Descripción de los datos y software usado

El conjunto de datos analizados incluye no sólo el número semanal de casos acumulado por años, de dengue presentes en los 18 municipios que conforman al estado Aragua durante los años 1997 a 2003, sino los casos de dengue confirmados en las 21 parroquias del área metropolitana de Maracay, así como datos climáticos y sociodemográficos. Los datos epidemiológicos fueron suministrados por el Laboratorio Regional del Dengue y otras Enfermedades Virales (LARDIDEV), los datos climatológicos se obtuvieron de la Fuerza Aérea Venezolana (FAV), estación Palo Negro y del Servicio de Climatología Agrícola-Estación Maracay de la Facultad de Agronomía, Universidad Central de Venezuela y la información sociodemográfica se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística (INE). Con la población humana y el número de casos de dengue en cada parroquia, se determinó la tasa de incidencia a partir de la cual se calculó el riesgo relativo (RR). La tasa de incidencia se define como el cociente entre el número de casos observado y el número de habitantes por cada 100.000 habitantes. Mientras que el riesgo relativo o razón de incidencias, es el cociente entre la tasa de incidencia de la parroquia y la tasa de incidencia global del área metropolitana. Para el ajuste de los modelos y las estimaciones de los parámetros de interés se emplearon los datos suministrados por las fuentes mencionadas. Para el procesamiento de los datos y el desarrollo de algoritmos se empleó el paquete estadístico R y el programa BOA (Bayesian Output Analysis) (Best *et al.*, 2005) para determinar la convergencia de las cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC).

Indicadores sociales y climáticos

Como se mencionó previamente, las poblaciones de *Ae. aegypti* se encuentran altamente reguladas por el clima y condiciones ambientales influenciadas por la pobreza. En efecto, estudios previos han demostrado que deficiencias en el suministro de servicios públicos (incremento en las fuentes de criadero del mosquito) y condiciones de pobreza están asociadas a la persistencia e incremento en la casuística de dengue (Barrera *et al.*, 1996; Barrera *et al.*, 2000; Castro *et al.*, 2007; Gubler, 1997; OPS, 2003).

A continuación se muestran los indicadores sociales considerados por parroquia tomados del Censo 2001 (INE, 2005), incluidos en el modelo propuesto y referidos a las 21 parroquias que conforman el área metropolitana de Maracay.

- $x_{1_i}^s$: Tasa de analfabetismo.
- $x_{2_i}^s$: Porcentaje de personas servidas con acueducto.
- $x_{3_i}^s$: Porcentaje de personas con el servicio de aseo urbano.
- $x_{4_i}^s$: Porcentaje de personas que recogen basura en container.
- $x_{5_i}^s$: Porcentaje de personas sin el servicio de aseo urbano.

Estos indicadores fueron tomados por parroquia i ($i = 1, \dots, 21$) y se consideraron fijos en los años 1997 a 2003 ($t = 1, \dots, 7$)

Además de las variables sociales mencionadas, se estudiaron variables climáticas como precipitación acumulada anual x_{1t}^c y temperatura mínima acumulada anual x_{2t}^c . Estas variables se denotan con el superíndice C.

Estructura jerárquica para estimar la incidencia del dengue

A continuación se describen los modelos jerárquicos bayesianos que se utilizaron para analizar la incidencia del dengue en los años de estudio (Tabla I). El número de casos de dengue registrados en las parroquias del área metropolitana de Maracay para el período 1997-2003 se representa por la variable Y_{it} . Las parroquias Alfredo Pacheco y Samán de Güere se consideran como una sola, ya que en las proyecciones poblacionales registradas para cada una, se observa que mientras en Alfredo Pacheco la población aumentaba en Samán de Güere disminuía o viceversa. Esto unido al hecho de su cercanía, nos llevó a considerar ambas parroquias como una sola entidad geográfica.

La variable Y_{it} , con $i = 1, \dots, 21$ y $t = 1, \dots, 7$ se modela usando una distribución de Poisson dada por:

$$Y_{it} \sim Poiss(E_{it}\psi_{it}) \tag{1}$$

El parámetro de la Poisson, $E_{it}\psi_{it}$ es definido como sigue:

$$\psi_{it} = \frac{P_{it}}{P_i^*}$$

donde, ψ_{it} es el riesgo relativo de contraer la enfermedad en la parroquia i y tiempo t y P_{it} es la probabilidad de contraer la enfermedad en la parroquia i y tiempo t .

E_{it} : es el número esperado de casos en la parroquia i y tiempo t si la probabilidad de contraer la enfermedad es la misma en cada parroquia i . Se define de la siguiente manera:

$$E_{it} = p_{it}P_i^*$$

donde,

$$P_i^* = \frac{\sum_{t=1}^{21} Y_{it}}{\sum_{t=1}^{21} P_{it}} \text{ y } P_{it} \text{ es la población en la parroquia } i \text{ en el año } t.$$

Los E_{it} se consideran conocidos y los ψ_{it} serán los parámetros del modelo. Para definir una previa para los ψ_{it} , se toma la transformación $\mu_{it} = \log(\psi_{it})$ y a su vez se asigna a μ_{it} la siguiente estructura:

$$\mu_{it} = \sum_{k=1}^2 \beta_{k_i}^c x_{k_i}^c + \sum_{l=1}^5 \beta_l^s x_l^s + \theta_i + \phi_i \tag{2}$$

donde, $\beta_{k_i}^c$ son los coeficientes para las variables climáticas (componente auto-regresivo) y β_l^s son los coeficientes para las variables sociales. Además, el modelo incluye los efectos principales regionales para la correlación espacial de las parroquias (θ_i), mas los efectos espaciales regionales (ϕ_i) en el que se define una estructura de vecindad, la cual es equivalente a un modelo con una previa "intrínseca". Para completar la definición del modelo, se asignaron las siguientes previas:

$$\theta_i \sim N(\alpha_0, \upsilon) \tag{3}$$

$$\alpha_0 \sim N(0, 1000) \tag{4}$$

$$\upsilon \sim \text{Gamma}(0.5, 0.0005) \tag{5}$$

donde, υ es la precisión (inverso de la varianza).

Para variables climáticas se considera un paseo aleatorio (estructura autoregresiva).

$$\beta_{k_t}^c = \beta_{k_t}^c + W_{k_t} \quad (6)$$

$$W_{k_t} \sim N(0, \frac{1}{\tau_{w_k}}) \quad (7)$$

$$\tau_{w_k} \sim \text{Gamma}(0.5, 0.0005) \quad (8)$$

donde, τ_{w_k} es la precisión (inverso de la varianza) y los parámetros para las precisiones se tomaron después de varias pruebas y corridas como 0.5, 0.0005 por ser los valores que mejores ajustes presentaron. Para las variables sociales se considera:

$$\beta_l^s \sim N(0, 1000) \quad (9)$$

El modelo introduce asociación espacial entre las parroquias a través del vector de parámetros $\phi = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_{21})$, el cual es modelado usando un Modelo Condicional Autoregresivo (CAR). Un modelo CAR supone que la densidad condicional $\phi_i | \phi_{j \neq i}$ es proporcional a

$$\exp\left\{-\frac{\lambda}{2} \left(a_i \phi_i - \sum_{j \neq i} w_{ij} \phi_j\right)^2\right\} \quad (10)$$

donde, $w_{ij} \geq 0$, es un peso que refleja la influencia de ϕ_j en la esperanza de ϕ_i y a_i es tomado como el tamaño muestral asociado con la parroquia i .

Besag *et al.* (1974) demostraron que la densidad conjunta del vector de efectos espaciales ϕ es proporcional a

$$\exp\left\{-\frac{\lambda}{2} \phi^T B \phi\right\} \quad (11)$$

donde, $B_{ii} = a_i$ y $B_{ij} = -a_i w_{ij}$. Esta forma corresponde a una densidad normal multivariada con media 0 y matriz de covarianza B^{-1} , si B es una matriz simétrica y semi-definida positiva. Usualmente a λ se le asigna una previa gamma. Una aproximación para esta función es definida por Besag *et al.* (1991), definiendo un conjunto δ_i de vecinos de la i -ésima parroquia. Tales vecinos pueden ser definidos como parroquias adyacentes a la parroquia i o quizás como parroquias con una densidad poblacional prescrita por la parroquia i . Sea n_i el número de vecinos de la parroquia i y sea $w_{ij} = 1/n_i$ si $j \in \delta_i$, y 0 en cualquier otro caso. Por lo tanto, si $a_i = n_i$, si B es simétrica. Es fácil establecer que:

$$\phi_i | \phi_{j \neq i} \sim N(\bar{\phi}_i, \frac{1}{\lambda n_i}) \quad (12)$$

donde $\bar{\phi}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j \in \text{vecino}(i)} \phi_j$

Es claro que B es singular, ya que la suma de todas las filas o todas las columnas es 0. Así, la densidad conjunta es impropia.

Funciones de vecindad consideradas en el modelo

Se proponen dos funciones de vecindad:

1. La vecindad simple, se hizo tomando la media como el promedio de los vecinos de cada parroquia con respecto a la parroquia i y se tomó como varianza el número de vecinos de la parroquia i . Se considera que los parámetros ϕ_i (efectos espaciales del modelo), vienen dados por la siguiente función:

$$\phi_i \sim N(\bar{\phi}_i, \frac{1}{\lambda n_i}) \quad (13)$$

2. La vecindad propuesta, intenta introducir en el modelo la densidad poblacional de cada parroquia, debido a la gran heterogeneidad que existe entre ellas y porque se sabe que el comportamiento del vector *Ae. aegypti* se ve altamente afectado por la actividad humana. Además, se cree que a medida que las poblaciones son mayores, también es mayor la probabilidad de contraer la enfermedad. A través de esta vecindad se determinó la influencia epidemiológica que puede ejercer una parroquia sobre el resto.

La modificación en el criterio de vecindad para los parámetros se hizo tomando como media a priori para ϕ_i el promedio ponderado de los ϕ_i correspondientes a las parroquias vecinas de i , y como varianza el inverso de la suma de las densidades poblacionales de las parroquias vecinas de i , como se describe a continuación:

$$\phi_i \sim N\left(\frac{\sum d_j \phi_j}{\sum d_j}, \frac{1}{\lambda \sum d_j}\right) \quad (14)$$

donde, d_j es la densidad poblacional de la parroquia j vecina de la parroquia i y λ será un parámetro de precisión con distribución a priori “no informativa” dada por: $\lambda \propto \text{constante}$. La selección de la varianza se hizo considerando el siguiente criterio: Se le

asigna menor variabilidad a aquellas parroquias con poblaciones mayores.

Después de haber definido las estructuras probabilísticas involucradas en este estudio y siguiendo el enfoque bayesiano, la distribución posterior conjunta para el modelo:

$$\mu_{it} = \sum_{k=1}^2 \beta_{k_t}^C x_{k_t}^C \sum_{l=1}^5 \beta_{l_t}^S x_{l_t}^S + \theta_{it} + \phi_{it}$$

es proporcional al producto de la verosimilitud y la previa:

$$p(\xi | y_{it}) \propto p(y_{it} | \xi) p(\xi) \quad (15)$$

Debido a la dificultad de muestrear de la distribución posterior por su multidimensionalidad, se empleó el muestreador de Gibbs (Gelfand & Smith, 1990) basado en las distribuciones condicionales completas para estimar los parámetros de interés (Roberts & Smith, 1994).

Ajuste del modelo

Breslow & Clayton (1993) consideran un modelo Poisson con efectos aleatorios permitiendo la sobredispersión y la correlación espacial. Este modelo y el modelo condicional autoregresivo (CAR) de Besag *et al.* (1974) se consideraron al obtener la distribución posterior conjunta. La distribución posterior se obtuvo considerando la estructura jerárquica propuesta y descrita por las ecuaciones (1) a (14), definida como el producto de la verosimilitud y la previa (15).

Para comparar modelos jerárquicos complejos en los cuales el número de parámetros no está claramente definido, se utilizó el Criterio de Información de la Deviancia (DIC). El cual se basa en la distribución posterior de la deviancia (-2 log-verosimilitud + algún factor de estandarización) de cada modelo (Dempster, 1974). Se identificó “el ajuste” como la media posterior de la deviancia, y la “complejidad” (es decir, el número efectivo de parámetros p_D) como la diferencia entre la media posterior de la deviancia y la deviancia basada en las medias posteriores de los parámetros. Estas cantidades pueden ser obtenidas del análisis de las cadenas de Markov Monte Carlo (MCMC).

El ajuste y la complejidad son sumadas en el Criterio de Información de la Deviancia (DIC), el cual puede ser usado para la comparación del modelo

(Spiegelhalter *et al.*, 2002). Dempster (1974) sugirió directamente la consideración de la distribución posterior de la log-verosimilitud de los datos, lo cual equivale a examinar la distribución posterior de:

$$D(\theta) = -2\log p(y|\theta) + 2\log f(y)$$

Donde $f(y)$ es algún término estandarizado y completamente especificado, el cual es una función de los datos solamente y por lo tanto no afecta la comparación de los modelos. Se denomina a $D(\theta)$ la “Deviancia Bayesiana” la cual introduce dos estandarizaciones específicas: la primera, la estandarización nula $D_0(\theta) = -2\log(\text{verosimilitud})$ obtenida al suponer que $f(y)$ es el predictor que da probabilidad 1 a cada observación, y el segundo, para los miembros del parámetro en la familia exponencial con $E(Y) = \mu(\theta)$. La deviancia saturada $D_s(\theta)$ es obtenida de $f(y) = p(y|\mu(\theta) = y)$. La distribución posterior de D esta basada en $p(y|\theta)$, donde $p(y|\theta) \propto p(y|\theta) p(\theta)$, y $\int p(\theta, y) p(\psi) d\psi$. Se resume “el ajuste” del modelo por la esperanza posterior de la deviancia:

$$\bar{D} = E_{\theta|y}[D]$$

La medida de la “complejidad” de un modelo se resume por el número efectivo de parámetro p_D , definido como la deviancia esperada menos la deviancia evaluada esperada a posteriori:

$$p_D = E_{\theta|y}[D] - D(E_{\theta|y}[\theta]) = \bar{D} - D(\bar{\theta})$$

Finalmente, los modelos pueden ser comparados usando el Criterio de la Información de la Deviancia (DIC) definido como:

$$DIC = \bar{D} + p_D = D(\bar{\theta}) + 2p_D$$

Valores pequeños del DIC indican un modelo mejor ajustado. El DIC consta de dos términos, uno que representa la bondad del ajuste, y el otro una penalidad por incrementar la complejidad del modelo. En este trabajo se usó este criterio para el ajuste y la comparación de los modelos estudiados.

Para la distribución Poisson se usó la expresión de la deviancia Bayesiana saturada (McCullagh & Nelder, 1989) cuya expresión es la siguiente:

$$D(\bar{\theta}) = 2(\sum (y_{it} \log(y_{it}/\exp(\bar{\theta})E_{it})) - (y_{it} - (\exp(\bar{\theta})E_{it}))) \quad (16)$$

$$D(\bar{\theta}) = 2 \sum (y_{it} \log(y_{it} / \exp(\bar{\theta}) E_{it}) - (y_{it} - (\exp(\bar{\theta}) E_{it}))) + \text{factor conocido} \quad (17)$$

$$p_D = D - D(\bar{\theta}) \quad (18)$$

$$DIC = D(\bar{\theta}) + 2p_D \quad (19)$$

Monitoreo de los modelos propuestos

La convergencia de las cadenas obtenidas con el muestreador de Gibbs se determinó gráficamente y para el monitoreo de las cadenas se empleó el programa Bayesian Output Analysis (BOA) (Smith, 2005). Se observaron las trayectorias de las cadenas de los parámetros de interés después de 1500 iteraciones en dos y más cadenas paralelas, se quemaron las 100 primeras iteraciones de la cadena y se monitoreó el comportamiento de las trayectorias de las cadenas resultantes. El comportamiento típico de las cadenas obtenidas se presenta en la Fig. 1.

Las trazas de algunos de los parámetros del modelo para dos cadenas paralelas comenzando en puntos diferentes evidenciaron la convergencia de la cadena después de las 1000 iteraciones (Fig. 2). Similares comportamientos se observaron en las gráficas para el resto de las cadenas de los otros parámetros de interés.

RESULTADOS

En la Tabla II se presenta el resumen con las deviancias (criterio de ajuste) para los modelos estudiados. Se tiene para cada modelo que \bar{D} es la media de las muestras de la posterior de \bar{D} y $D(\bar{\theta})$ es calculada sustituyendo las medias de los parámetros de interés: $\beta_{kt}^c, \beta_1^s, \dots, \beta_l^s, w_{1t}, \dots, w_{kt}, \tau_{w_1}, \dots, \tau_{w_k}, \theta_i, \nu$ en la expresión de D , como se indicó en las fórmulas (16) - (19). Es importante resaltar, que pese a la complejidad de los modelos, el número efectivo de parámetros (p_D) para los modelos es bastante similar,

Fig. 1. Trayectorias del parámetro β_{it}^c hasta obtener la convergencia.

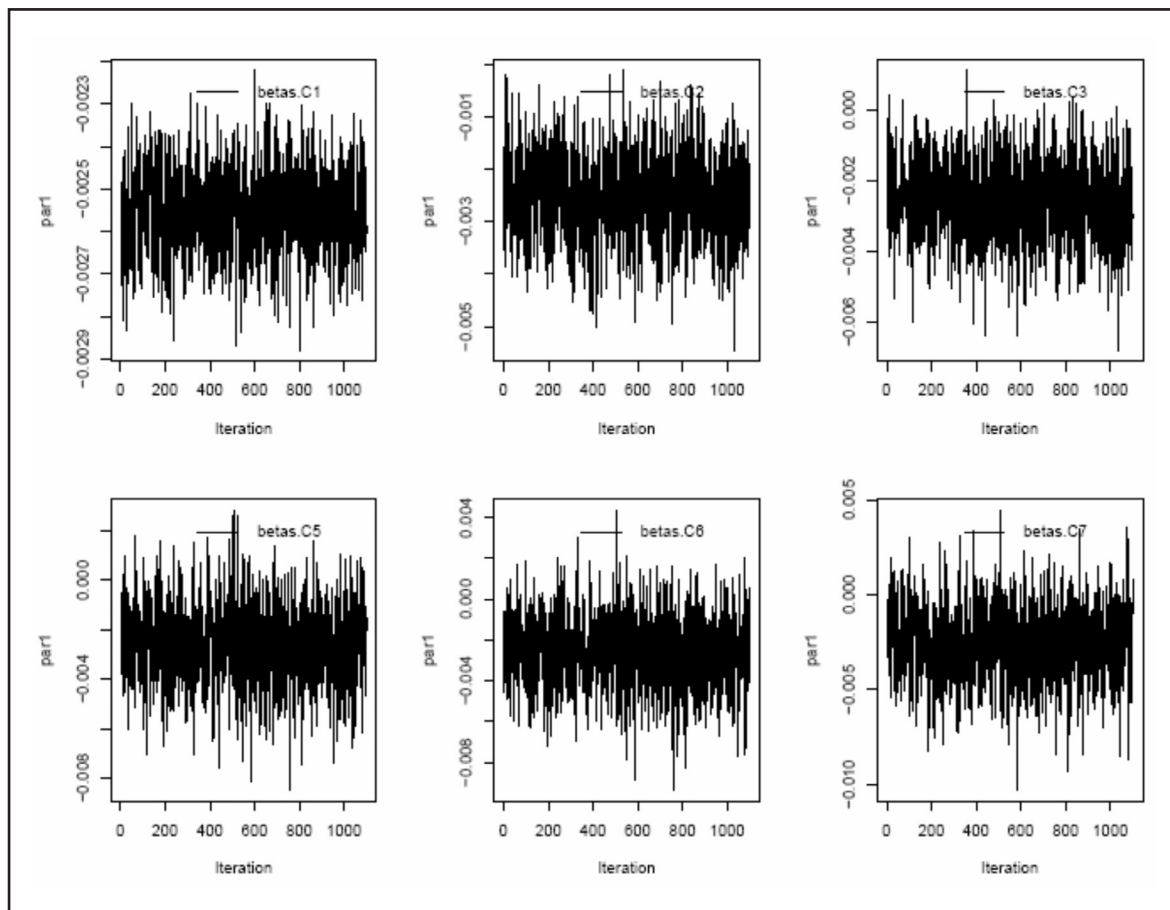


Tabla I. Modelos ajustados para el estudio del dengue en el área metropolitana de Maracay.

Modelo ajustado	Descripción del modelo	Variables involucradas	Estructura probabilística considerada
1	Las parroquias tienen el mismo riesgo relativo en el tiempo t. $i = 1, \dots, 21$ y $t = 1, \dots, 7$.		
2	Las parroquias tienen diferentes riesgos relativos en el tiempo t (Modelo Saturado).		
3	El riesgo relativo tiene relación lineal con la variable x_t^c en el tiempo t. La variable se considera igual para cada parroquia en el tiempo t.	x_t^c : precipitación	$\alpha_0 \sim N(0, 1000)$ $\alpha \sim N(0, 1000)$ β_t^c : componente auto-regresivo
4	Considera los efectos o correlaciones regionales en el tiempo t y la influencia de la variable explicativa x_t^c .	x_t^c : precipitación	$\theta \sim N(\alpha_0, \vartheta)$ β_t^c : componente auto-regresivo
5	Considera los efectos espaciales (estructura de vecindad simple) y la influencia de la variable explicativa x_t^c .	x_t^c : precipitación	θ_s^i : estructura de vecindad simple. β_t^c : componente auto-regresivo
6	Considera los efectos aleatorios regionales, los efectos aleatorios espaciales definidos con la estructura de vecindad simple y la influencia de la variable x_t^c .	x_t^c : precipitación	$\theta \sim N(\alpha_0, \vartheta)$ θ_s^i : estructura de vecindad simple. β_t^c : componente auto-regresivo
7	Consideran sólo los efectos espaciales.		$\phi_s^i \sim N(\bar{\phi}_i, n_i)$ $\bar{\phi}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=\text{vecino}(i)} \phi_j$
8	Considera la influencia de la variable x_t^c y los efectos espaciales definidos con el criterio de vecindad simple.	x_t^c : temperatura	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple. β_t^c : componente auto-regresivo.
9	Considera los efectos espaciales definidos con el criterio de vecindad propuesto y la influencia de la variable explicativa x_t^c .	x_t^c : precipitación	$\phi_p^i \sim N\left(\frac{\sum d_j \phi_j}{\sum d}, \frac{1}{\lambda \sum d}\right)$ β_t^c : componente auto-regresivo
10	Considera los efectos espaciales definidos con el criterio de vecindad propuesto y la influencia de la variable x_t^c .	x_t^c : temperatura	$\phi_p^i \sim N\left(\frac{\sum d_j \phi_j}{\sum d}, \frac{1}{\lambda \sum d}\right)$ β_t^c : componente auto-regresivo
11	El riesgo relativo es influenciado por las variables x_{1t}^c y x_{2t}^c . Se consideran los efectos espaciales definidos con el criterio de vecindad simple.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^c : temperatura.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple. β_t^c : componente auto-regresivo.
12	El riesgo relativo es influenciado por las variables x_{1t}^c y x_{2t}^c . Se consideran los efectos espaciales definidos con el criterio de vecindad propuesta.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^c : temperatura.	$\phi_p^i \sim N\left(\frac{\sum d_j \phi_j}{\sum d}, \frac{1}{\lambda \sum d}\right)$ β_t^c : componente auto-regresivo.
13	El riesgo relativo es influenciado por el porcentaje de personas servidas con acueducto.	x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple $\beta_1^s \sim N(0, 1000)$
14	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación y porcentaje de personas servidas con acueducto.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple.

continua...

15	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación y porcentaje de personas servidas con acueducto.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto.	ϕ_p^i : estructura de vecindad propuesta.
16	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación, temperatura, porcentaje de personas servidas con acueducto, tasa de analfabetismo.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^c : temperatura. x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto. x_{11}^s : Tasa de analfabetismo.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple.
17	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación, temperatura, porcentaje de personas servidas con acueducto, tasa de analfabetismo.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^c : temperatura. x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto. x_{11}^s : Tasa de analfabetismo.	ϕ_s^i : estructura de vecindad propuesta.
18	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación, porcentaje de personas con el servicio de aseo urbano.	x_{1t}^c : precipitación. x_{3t}^s : Porcentaje de personas con el servicio de aseo urbano.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple.
19	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación, porcentaje de personas con el servicio de aseo urbano.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^c : temperatura. x_{3t}^s : Porcentaje de personas con el servicio de aseo urbano.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple.
20	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación y porcentaje de personas que recogen basura en container.	x_{1t}^c : precipitación. x_{4t}^s : Porcentaje de personas que recogen basura en container.	ϕ_s^i : estructura de vecindad simple.
21	El riesgo relativo es influenciado por las variables precipitación, porcentaje de personas servidas con acueducto y porcentaje de personas sin el aseo urbano.	x_{1t}^c : precipitación. x_{2t}^s : Porcentaje de personas servidas con acueducto. x_{5t}^s : Porcentaje de personas sin el servicio de aseo urbano.	

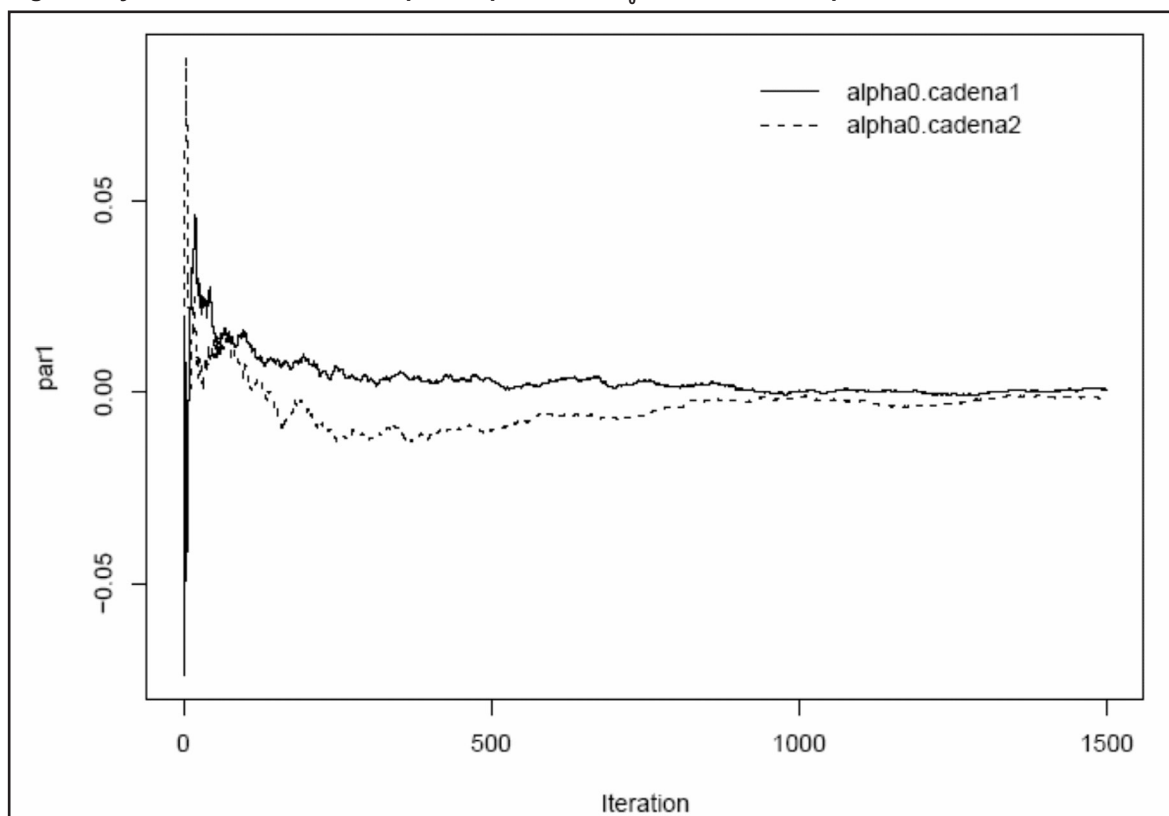
excepto en los modelos 1 y 2 (modelo saturado). Al comparar los DIC de cada modelo, los modelos 3, 5, 8, 10, 18 y 20 son los que presentan las menores deviancias si se comparan con el resto (Tabla II).

A partir de la inclusión en los modelos de la variable precipitación, se observa como los DIC disminuyen, igual comportamiento se observa al considerar temperatura. Los ajustes de los modelos revelan que hay diferencias significativas (menor DIC) al incluir la estructura de vecindad simple o la estructura de vecindad propuesta, sobre todo cuando se

incluye la estructura de vecindad con variables como: precipitación, temperatura, porcentaje de personas sin el servicio de aseo urbano y porcentaje de personas que recogen basura en container.

Los resultados presentados en la Tabla II, muestran que los indicadores socioeconómicos son también importantes, ya que al considerarlos, se obtienen mejores ajustes. Se demuestra como las variables porcentaje de personas sin el servicio de aseo urbano (Modelo 18) y porcentaje de personas que recogen basura en container (Modelo 20) son determinantes en

Fig. 2. Trayectoria de dos cadenas para el parámetro α_0 comenzando en puntos diferentes.



la aparición de nuevos casos de dengue. Los modelos obtenidos sugieren que interviniendo los indicadores sociales los riesgos de contraer la enfermedad pueden disminuir y por otra parte, demuestran que los casos de dengue se presentarán al incrementarse las precipitaciones. Los modelos muestran que la influencia de la precipitación y la temperatura mínima son determinantes en el incremento de los riesgos de contraer la enfermedad y que esta tendencia está relacionada directamente con indicadores de pobreza.

Se observa que al encontrar una parroquia con casos de dengue, por lo menos una de sus vecinas también presenta la enfermedad, indicando que existe un componente espacial significativo en la dinámica de la enfermedad. Los mayores riesgos se encuentran en las parroquias ubicadas en la zona central de Maracay (Alfredo-Samán de Güere, Capital Santiago Mariño, Capital Francisco Linares Alcántara y Capital Libertador) (Tabla III), siendo estas parroquias las que con mayor frecuencia presentan la enfermedad,

al mismo tiempo que concentran mayor densidad poblacional y tráfico de transportes y personas.

El hecho de que la enfermedad esté presente en los años estudiados, sugiere la presencia del vector *Ae. aegypti* y la circulación del virus, demostrando que el riesgo de contraer la enfermedad siempre está presente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio de la distribución del riesgo para la morbi-mortalidad de enfermedades en poblaciones constituye un motivo de especial importancia para los gerentes del sector salud, no sólo por la necesidad de conocer el comportamiento de los problemas de salud, sino también por la necesidad de asignar los recursos con la mayor racionalidad posible. Con mucha frecuencia, la primera aproximación a la distribución de estos problemas se realiza mediante el empleo de mapas donde se muestra la distribución espacial del

Tabla II. Resumen con las deviancias (criterio de ajuste) de los modelos estudiados.

Modelo	p_D	DIC
1	1.1670	3761.879
2	113.2323	3781.003
3	77.2991	2380.307
4	86.7422	2397.005
5	81.1147	2387.568
6	86.1400	2396.200
7	86.4766	2395.086
8	80.0962	2384.087
9	95.6508	2429.434
10	71.3835	2343.212
11	88.9196	2392.404
12	84.5729	2391.927
13	84.2890	2390.665
14	85.0018	2392.985
15	88.0811	2398.915
16	81.8517	2391.005
17	84.1990	2391.889
18	78.7747	2381.445
19	86.3638	2395.833
20	72.0493	2366.364
21	81.8556	2386.019

evento de interés, pero no se consideran los efectos de otros factores o variables sociodemográficas. La selección del método más correcto para efectuar la representación espacial de los problemas de salud ha sido un asunto de cardinal importancia para los epidemiólogos y los métodos tradicionalmente empleados para el análisis espacial presentan limitaciones que el análisis bayesiano puede abordar. La estimación de riesgo bajo el enfoque bayesiano permite utilizar información de áreas vecinas definidas por criterios de adyacencias que disminuyen el efecto de las fluctuaciones aleatorias no asociadas al riesgo (Pría *et al.*, 2003) ofreciendo resultados más informativos.

Los modelos jerárquicos espacio-temporales han adquirido una creciente popularidad en la última década, por sus numerosas aplicaciones relacionadas con el medio ambiente y las ciencias de la salud (Bozza, 2002). Por tanto, se convierten en herramientas útiles para el control de enfermedades como el dengue. El

Tabla III. Identificación de las parroquias usadas para el estudio de la incidencia del dengue en el área metropolitana de Maracay.

Identificador	Parroquia	Municipio
1	Andrés E. Blanco	Girardot
2	José Casanova Godoy	Girardot
3	Joaquín Crespo	Girardot
4	Las Delicias	Girardot
5	Los Tacariguas	Girardot
6	Madre María de San José	Girardot
7	Pedro J. Ovalles	Girardot
8	Caña de Azúcar	Mario B. Iragorry
9	Capital Mario B. Iragorry	Mario B. Iragorry
10	Capital Linares Alcántara	Francisco L. Alcántara
11	Feliciano González	Francisco L. Alcántara
12	Francisco de Miranda	Francisco L. Alcántara
13	Alfredo y Samán de Güere	Santiago Mariño
14	Arevalo Aponte	Santiago Mariño
15	Capital Santiago Mariño	Santiago Mariño
16	Bella Vista	Sucre
17	Capital Sucre	Sucre
18	Capital Libertador	Libertador
19	San Martín de Porres	Libertador
20	Capital Bolívar	Bolívar
21	Capital José Ángel Lamas	José Ángel Lamas

comportamiento epidemiológico de la enfermedad en las últimas décadas, se caracteriza por brotes que van seguidos de períodos interepidémicos (Oletta, 2006), esta dinámica tan acelerada de la enfermedad dificulta su control epidemiológico. El uso de modelos de predicción o de regresión lineal multivariada son ampliamente usados al igual que el rastreo estadístico espacio-temporal, este método está ampliamente explicado en Kulldorff *et al.* (1998), así como el empleo de modelos ARIMA (Procesos Autorregresivos Integrados de Media Móvil), con la inclusión del índice climático de Bultó, son entre muchas otras metodologías empleadas. Actualmente son pocas las aplicaciones del paradigma Bayesiano

en estudios del dengue sobre todo en Venezuela, debido a su compleja modelación pues ofrece la oportunidad de incorporar información a priori de diferente naturaleza. En Brasil se considera una metodología novedosa y que aporta buenos resultados a la hora de crear políticas que faciliten el control de la enfermedad (Fernández *et al.*, 2009).

En estudios recientes como el de Tapia *et al.* (2009), se reconoce lo complejo en la identificación de los factores que inciden en la dinámica de la enfermedad y se demuestra que las políticas para la erradicación del virus no han sido efectivas en los países de América Latina y América Central. Convirtiendo al dengue en un grave problema de salud pública, siendo Venezuela, Colombia y México los países con mayores casos de dengue (con registros aproximados de 49.000, 48.500 y 26.500 respectivamente) situación que ha permanecido durante los últimos años (1995-2009). Cambios climáticos y la presencia de desastres naturales (eventos catastróficos, lluvia abundante) se convierten en factores de alto riesgo que contribuyen efectivamente a la aparición de nuevos casos de dengue, situaciones en las que la vigilancia epidemiológica debe incrementarse (Tapia *et al.* 2009).

En otros estudios como los de Ho & Chan (1971) se reporta que en la mayoría de los casos parece haber una relación positiva entre la población de *Ae. aegypti* y la precipitación en Singapur; sin embargo, añaden que otros factores inespecíficos contribuyen a la fluctuación de las poblaciones de mosquitos. Moore *et al.* (1978) concluyeron que había una correspondencia positiva entre el índice de Breteau y los patrones estacionales de las lluvias en Puerto Rico. Estos estudios demuestran que puede haber variaciones espaciales y temporales en la biología del vector *Ae. aegypti* de diferentes regiones o localidades, por lo que se debe ser cuidadoso al extrapolar valores de un lugar a otro (Rubio-Palis, 2004).

Se sabe que el aumento de la abundancia del mosquito se debe a la presencia de criaderos temporales como cauchos, latas, materos y chatarra (Barrera *et al.*, 2002). Debido a que los huevos de los mosquitos soportan desecación de hasta 12 a 15 meses es determinante la precipitación, ya que después de llover, los huevos depositados en los criaderos temporales eclosionan y los nuevos mosquitos si están infectados del virus comienzan a repartirlo entre los humanos. Al igual que los hallazgos encontrados por los autores

anteriores, los modelos ajustados sugieren que los programas de control de *Ae. aegypti* y prevención del dengue en Venezuela deben aplicarse con mayor intensidad al inicio de las lluvias (Abril-Mayo), esto es, tres meses antes del pico en la incidencia de dengue esperado, cuando las poblaciones de mosquitos son menores y prácticamente el número de criaderos se limita a los recipientes utilizados para almacenar agua. Se encontró que gracias a la estructura espacial incluida en los modelos, las parroquias más susceptibles o con mayores riesgos de contraer la enfermedad y transmisión del virus son aquellas con mayor densidad poblacional localizadas en los municipios Girardot, Mario Briceño Iragorry, Francisco Linares Alcántara y Santiago Mariño. Este factor espacial, unido al efecto de las variables climáticas y socio-económicas determinan la dinámica de la enfermedad. Después de analizar y discutir los resultados encontrados, es importante mencionar las siguientes conclusiones:

1. Los modelos Bayesianos jerárquicos son útiles en estudios epidemiológicos. En particular en casos como el venezolano, donde los registros epidemiológicos se encuentran para muy pocos años y existe discontinuidad en los mismos.
2. Los modelos ajustados muestran que la precipitación incide determinadamente sobre la epidemia, sobre todo en el casco central de Maracay, pues aquí se encuentran los mayores riesgos.
3. La vecindad simple y la vecindad propuesta parecen ajustar bien a los datos, ya que las deviancias obtenidas se comportan de manera similar. Para este estudio el uso de la estructura de vecindad propuesta no mejora sensiblemente el ajuste al compararse con la estructura de vecindad simple.

Los modelos demuestran que la presencia de casos de dengue no está determinada únicamente por variables climáticas, sino por condiciones de pobreza, alta densidad poblacional, deficiencias en el suministro de agua y en la recolección de basura.

AGRADECIMIENTOS

A Guillermo Comach y Matilde Jiménez por suministrar los registros de casos confirmados del LARDIDEV. Al Servicio de Climatología de la Facultad de Agronomía de la UCV. Al árbitro anónimo por sus acertadas críticas y correcciones. Este trabajo fue posible gracias al financiamiento del Inter-American Institute for Global Change Research (CRN-048).

Spatio-temporal Bayesian hierarchical modeling of Dengue incidence in the metropolitan area of Maracay, Venezuela

SUMMARY

Dengue fever is a major public health problem in Aragua State, Venezuela. The situation has worsened in recent years, with a major epidemic during 2001. During 2002 and 2003 the exposition rates and relative risks of the municipalities that encompass Aragua State showed the highest relative risk of infection in the metropolitan area of Maracay. The municipalities of Girardot (capital), Francisco Linares Alcántara and Santiago Mariño concentrated the highest risk. During 2002 and 2003 the number of new dengue cases increased especially during the rainy season, showing the existence of a seasonal pattern. The present work presents Bayesian Hierarchical Models with spatio-temporal structure that included climatic and socioeconomic explanatory variables used to identify factors of major influence on dengue incidence and determined the municipalities with higher risks. Models were fitted using Markov Chain Monte Carlo (MCMC) methods and selected using the deviance information criteria (DIC), respectively. These models constitute an important tool that epidemiologists and public health officers in Aragua State have to consider for the control of the vector *Aedes aegypti* Linnaeus.

Key words: Bayesian Hierarchical Model, space-temporal structure, Markov Chain Monte Carlo (MCMC), deviance information criteria (DIC), relative risk, dengue, *Aedes aegypti*.

REFERENCIAS

- Barrera R., Ávila J. L. & Navarro J. C. (1996). Dinámica poblacional de *Aedes aegypti* (L.) en centros urbanos con deficiencia en el suministro de agua. *Acta Biol. Venez.* **16**: 23-35.
- Barrera R., Delgado N., Jiménez M., Villalobos I. & Romero I. (2000). Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Rev. Pan. Salud Pùb.* **8**: 233-255.
- Barrera R., Delgado N., Jiménez M. & Valero S. (2002). Eco-epidemiological factors associated with hyperendemic dengue haemorrhagic fever in Maracay city. *Dengue Bull.* **26**: 84-95.
- Besag J., York J. & Mollie A. (1974). Spatial interaction and the statistical analysis of lattice systems (with discussion). *J. Roy. Stat. Soc. Series B.* **34**: 192-236.
- Besag J., York J., & Mollie A. (1991). Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann. Inst. Stat. Math.* **43**: 1-59.
- Best N., Cowles K., & Vines K. (2005). *BOA (Bayesian Output Analysis Program). Manual version 1.1.5 for R.* Department of Biostatistics. University of Iowa College of Public Health. Documento en línea: <http://www.public-health.uiowa.edu/BOA> (Consultado: 2005, Marzo 23).
- Bozza S. (2002). *Bayesian estimation of a separable spatio-temporal model with autoregressive temporal component.* Convegno XLI Riunione Scientifica della Società Italiana di Statistica, Università Milano -Bicocca, 5-7 giugno 2002, Ed. Cleup editrice - Padova, pp 547-550.
- Breslow N. R. & Clayton D. G. (1993). Approximate inference in generalized linear mixed models. *J. Am. Stat. Assoc.* **88**: 9-25.
- Camacho D. E., Álvarez M., Rodríguez-Henriquez F., de Quintana M., Soler M., Chiarello A, et al. (2003). Diagnóstico de laboratorio de infecciones por el virus dengue en el estado Aragua, Venezuela: Octubre 1997-Diciembre 1998. *Invest. Clin.* **44**: 91-103.
- Castro M., Quintana N. & Quiñones M. L. (2007). Evaluación de dos piretroides en el control del vector del dengue en Putumayo, Colombia. *Rev. Salud Pùb.* **9**: 106-116.
- Dempster A. P. (1974). The direct use of likelihood in significance testing. *Stat. Comput.* **7**: 247-252.
- Fernández M., Schmidt A. & Migon H. (2009). Modelling zero-inflated spatio-temporal processes. *Stat. Model. Internat. J.* **1**: 3-25.
- Gelfand A. E. & Smith A. F. M. (1990). Sampling-Based Approaches to Calculating Marginal Densities. *J. Am. Stat. Assoc.* **85**: 398-409.

- Gubler D. J. (1997). Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. pp: 1-22. En: *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Eds. Gubler D. J. & Kuno G. Cab International, New York.
- Gubler D. J. & Clark G. G. (1995). Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emer. Infect. Dis.* **1**: 55-57.
- Ho B. C. & Chan Y. C. (1971). *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Skuse) in Singapur City: 3. Population fluctuations. *Bull. Wld. Hlth. Org.* **44**: 635-641.
- INE (Instituto Nacional de Estadística) (2005). *Población: Magnitud y Estructura*. Documento en línea: <http://www.ine.gov.ve/poblacion/distribucion.asp>. (Consultado: 2005, Enero 28).
- Kulldorff M., Athas W., Feuer E., Miller B. & Key C. (1998). Evaluating Cluster Alarms: A Space-Time Scan Statistic and Brain Cancer in Los Alamos, New Mexico. *Am. J. Pub. Health.* **88**: 1377-1380.
- Kuno G. (1997). Factors influencing the transmission of dengue viruses. pp: 61-88. En: *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Eds. Gubler D. J. & Kuno G. Cab International. New York, USA.
- McCullagh P. & Nelder J. A. (1989). *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall. New York, USA.
- MPPS (Ministerio del Poder Popular para la Salud). (2008). *Situación del dengue en Venezuela*. Dirección General de Epidemiología, Caracas. Venezuela.
- Moore C., Cline B., Ruíz-Tiben 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. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **27**: 1225-1231.
- Oletta J. F. (2006). Dengue en América Latina y Venezuela. *Medicina Interna, Educación Médica y Comunidad.* **22**: 247-258.
- OPS (2003). *Grupo de Trabajo sobre Dengue. Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y el Control del Dengue en la Región de las Américas*. 2da. versión. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.
- OPS (2007). *Situación del dengue en las Américas*. Documento en línea: www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/dengue (Consultado: 2008, Mayo 28).
- Patz J. A., Epstein P. R., Brune T. A. & Balbus J. M. (1996). Global climate change and emerging infectious diseases. *J.A.M.A.* **275**: 217-374.
- Pinheiro F. & Chuit R. (1998). Emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas. *Infect. Med.* **15**: 244-251.
- Pría M., Tuero A., Coutin M. & Clua A. (2003). *Algunas reflexiones sobre poblaciones pequeñas*. Reporte Técnico de Vigilancia. Documento en línea: <http://bvs.sld.cu/uats/rtv0203> (Consultado: 2009, Febrero 28).
- Rico-Hesse R., Harrison L. M., Salas R. A., Tovar D., Nisalak A. & Ramos C. (1997). Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology.* **230**: 244-251.
- Roberts G. O. & Smith A. F. M. (1994). Some simple conditions for the convergence of the Gibbs sampler and Metropolis-Hastings algorithms. *Stoch. Process. Applic.* **49**: 207-216.
- Rodhain F. & Rosen L. (1997). Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships. pp: 45-60. En: *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Eds. Gubler D. J. & Kuno G. Cab International, New York, USA.
- Rubio Palis Y. (2004). *Influencia de variables climáticas y abundancia de Aedes aegypti, sobre la incidencia de dengue en Maracay, estado Aragua*. Trabajo de Ascenso, Universidad de Carabobo.
- Salas R. A., Tovar D., Barreto A., Mille E., Leitmeyer K. & Rico-Hesse R. (1998). Serotipos y genotipos de virus dengue circulantes en Venezuela. 1990-1997. *Acta Cient. Venez. (Supl. 1)*: 33-37.

- Smith B. (2005). *Bayesian Output Analysis Program (BOA), Version 1.1.5, The University of Iowa*. Documento en línea: <http://www.public-health.uiowa.edu/boa> (Consultado: 2005, Marzo 23).
- Spiegelhalter D. J., Best N. G., Carlin B. P. & Linde A. (2002) Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *J. Roy. Stat.Soc. Series B.* **64**: 583-639.
- Spiegelhalter D. J., Thomas A., Best N. G. & Gilks W. R. (2002). *BUGS: Bayesian inference Using Gibbs Sampling, Version 1.4.1* MRC Biostatistics Unit, Cambridge. Documento en línea: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs> (Consultado: 2005, Abril 10).
- Tapia-Conyer R., Méndez-Gálvan J. F. & Gallardo-Rincón H. (2009). The growing burden of dengue in Latin America. *J. Clin. Virol.* **46**: 53-56.
- Team RDCR (2005). *A Language and Environment for Statistical Computing*. Manual. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Documento en línea: <http://www.R-project.org> (Consultado: 2005, Enero 20).
- Watts D. M., Burke D. S., Harrison B. A., Whitmire R. E. & Nisalak A. (1987). Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **36**: 143-152.

Recibido el 20/02/2010
Aceptado el 04/10/2010