

Características espacio temporales de la trasmisión de la malaria en la región Loreto entre los años 2000 y 2019

Spatio-temporal characteristics of malaria transmission in Loreto region between 2000 and 2019

Wilma Selva Casanova Rojas de Casapia ^{1,a}, Antonio M. Quispe ^{2,b}

¹ Escuela de Posgrado, Universidad Nacional Federico Villareal. Lima, Perú

² Escuela de Posgrado, Universidad Continental. Huancayo, Perú

^a Magister en salud pública con mención en epidemiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-7136>

^b Médico epidemiólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2100-7423>

An Fac med. 2022;83(4):286-293./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23730>.

Correspondencia: Wilma Casanova Rojas de Casapia, wilmacasanovar@gmail.com

Recibido: 3 de octubre 2022

Aprobado: 16 de noviembre 2022

Publicación en línea: 9 de diciembre 2022

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Wilma Casanova realizó la conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, gestión de recursos y redacción del borrador original. Antonio Quispe contribuyó con la metodología, provisión del programa estadístico, supervisión del proyecto, validación del análisis, redacción, revisión y edición del manuscrito.

Citar como: Casanova W, Quispe A. Características espacio temporales de la trasmisión de la malaria en la región Loreto entre los años 2000 y 2019. *An Fac med.* 2022; 83(4):286-293. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23730>.

Resumen

Introducción: La eliminación de la malaria es la solución definitiva para evitar que la creciente resistencia a los medicamentos e insecticidas amenace los avances alcanzados en la lucha contra la malaria desde comienzos del siglo XXI. **Objetivo:** Analizar las características espacio temporales de la trasmisión de la malaria en Loreto. **Método:** Se realizó un estudio de tipo series de tiempo y se analizó la incidencia semanal de malaria en Loreto en los últimos 20 años (2000-2019) utilizando los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud. Con esta información se modeló la incidencia semanal de malaria reportada por las unidades de vigilancia epidemiológica de Loreto y se determinaron sus características espacio temporales a nivel macro y microregional. Adicionalmente se caracterizaron las zonas "calientes" así como su estabilidad en el tiempo. **Resultados:** Durante los últimos 20 años observamos que Loreto tuvo un patrón de trasmisión estacional de la malaria, de intensidad moderada y zonas de trasmisión difusa. Adicionalmente, se observó que las tres redes de salud más "calientes" consistentemente fueron Maynas Ciudad, Loreto y Datem del Marañón, y que cada de estas redes exhibieron diferentes zonas calientes micro regionales de alta estabilidad temporal durante los altibajos estacionales de la malaria. **Conclusiones:** Loreto es una región receptiva para malaria cuya trasmisión se caracteriza por un patrón estacional, de intensidad moderada, con zonas de trasmisión difusa y presencia de focos activos de elevada trasmisión (zonas calientes macro y micro regionales) de alta estabilidad temporal.

Palabras claves: Malaria; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium falciparum*; Trasmisión; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: The elimination of malaria is the definitive solution to prevent the growing resistance to drugs and insecticides from threatening the progress made since the beginning of the 21st century. **Objective:** To analyze the spatio-temporal characteristics of malaria transmission in the Loreto region. **Methods:** We carried out a time series study, and the weekly incidence of malaria in Loreto in the last 20 years (2000-2019) was analyzed using data from the Epidemiological Surveillance System of the Ministry of Health. With this information, we modeled the weekly incidence of malaria across the Loreto surveillance reporting units and determine its spatio-temporal characteristics at the macro and micro-regional levels. Additionally, we characterized the "hot zones" and their stability over time. **Results:** During the last 20 years, we observed that Loreto has a seasonal malaria transmission, of moderate intensity, with different areas of diffuse transmission. Additionally, we observed that the three "hottest" health networks were, consistently, Maynas Ciudad, Loreto, and Datem del Marañón, with each of them also exhibiting different microregional hot zones of high temporal stability during its seasonal ups and downs. **Conclusions:** Loreto is a receptive region for malaria whose transmission is characterized by a seasonal pattern, of moderate intensity, with areas of diffuse transmission and the presence of active foci of high transmission (macro and micro-regional hot zones) with high temporal stability.

Keywords: Malaria; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium falciparum*; Transmission; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La malaria tiene un patrón de transmisión que suele intensificarse en algunas poblaciones localizadas geográficamente en zonas o puntos comunes, conocidos como puntos calientes o “hotspots”, y en algunos grupos de riesgo (madereros, agricultores y pescadores) específicos, todo ello de manera consistente con estudios previos⁽¹⁻⁴⁾. En el Perú más del 90% de los casos se reportan en los últimos años en la región Loreto, en la Amazonía peruana⁽²⁾. De ahí que la caracterización de la intensidad de transmisión podría ser de mucha utilidad para la toma de decisiones detrás de cualquier iniciativa dirigida a controlar la transmisión de la malaria en la región.

Estudios recientes sugieren que existen distintos patrones de transmisión de la malaria en Loreto y que son los reservorios humanos los que juegan un rol clave en la sostenibilidad de la transmisión de la malaria⁽⁵⁻⁸⁾. Es más, se cree que solo un grupo de puntos calientes y la movilización regular de los grupos de riesgo son responsables de que la malaria fluya desde las zonas de alta transmisión a las zonas de baja transmisión, sosteniendo la transmisión de la malaria entre un año y otro⁽⁹⁾. De hecho, luego de observar la alta capacidad vectorial e índices de riesgo de transmisión en grupos de riesgo como madereros, agricultores y pescadores se concluyó que estos jugaban un rol clave en la que la intensidad de transmisión de esporozoitos en Loreto⁽⁷⁾.

Loreto es el principal reservorio de la malaria en el Perú, pero también es una región extensa con población dispersa y multicultural, y la distribución de la malaria es altamente heterogénea. Estos hechos constituyen una serie de retos para la eliminación de la malaria que van desde los aspectos técnicos, operativos hasta financieros. Para superar estos consideramos imprescindible que se caracterice la intensidad de transmisión de la malaria en la región y en base a ellos se delinee no una sino diferentes estrategias de eliminación que permitan una selección apropiada de intervenciones para cada caso y, más importante aún, que las mismas alcancen el máximo de su potencial y sostenibilidad. El objetivo de este estudio fue analizar las características espacio temporales de la transmisión de la malaria en Loreto, con

un énfasis en caracterizar las zonas calientes que podrían convertirse en blancos ideales para eliminar la malaria en el Perú.

MÉTODOS

Diseño de estudio

El presente trabajo es un estudio de las tendencias espacio temporales de la incidencia de malaria en Loreto. Analizaremos la intensidad de transmisión de la malaria tomando como desenlace de interés la incidencia parasitaria semanal media anual en cada una de las unidades de reporte del sistema de vigilancia epidemiológica. La información fue reportada por la Dirección Regional de Loreto, durante el periodo 2000-2019.

Población y muestra

La población de estudio incluyó a todos los habitantes de la región Loreto. La muestra del estudio estuvo delimitada por las 342 unidades de reporte del sistema de vigilancia epidemiológica de la región Loreto, que incluyen 282 puestos de salud, 50 centros de salud y 19 clínicas o centros hospitalarios, distribuidos a lo largo de todos los afluentes navegables del río Amazonas.

El alcance temporal del estudio fue el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2019. A priori se decidió analizar tres periodos. El primer periodo abarcó los años 2000 a 2010, el segundo abarcó los años 2011 a 2016, y el tercero fue de 2017 a 2019. La fecha de corte del primer periodo se justifica porque en el 2010 concluyó el proyecto PAMAFRO (Proyecto de Control de la Malaria en las Zonas Fronterizas de la Región Andina: Un Enfoque Comunitario), iniciativa que buscó controlar la malaria en Loreto; mientras que el segundo corte se justificó porque en el 2017 se inició la implementación del Plan Malaria Cero (2017-2021).

Análisis estadístico

En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo utilizando las frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas; mientras que las variables cuantitativas fueron resumidas utilizando las medidas de tendencia cen-

tral y de dispersión, según correspondió a su distribución. Para distinguir aquellas variables numéricas con distribución paramétrica de las no paramétricas, utilizamos la prueba de Shapiro-Wilks. Además, obtuvimos la incidencia acumulada por semana epidemiológica, la cual fue estimada dividiendo el número de casos reportados en una semana epidemiológica entre la población durante ese mismo periodo y multiplicando dicho resultado por 100 000 habitantes.

Con el objetivo de caracterizar la intensidad de transmisión, ajustamos un modelo de regresión de Poisson de efectos mixtos, considerando a las variables demográficas y de zonas geográficas (redes de salud) como posibles factores de confusión. Para la selección de las variables del modelo utilizamos el método *forward* y lo ajustamos según los Criterios de Información de Akaike (AIC) y la prueba de razón de verosimilitud (LRT) para decidir el modelo final. En el proceso cuantificamos los coeficientes de correlación de Pearson para evaluar y prevenir la multicolinealidad.

Todos estos datos fueron analizados usando el lenguaje R, el paquete estadístico STATA™ versión 9,1 (*Statacorp, Texas, USA*), y el entorno de desarrollo RStudio, considerando en cada caso el intervalo de confianza al 95% y su respectivo criterio de significancia (valor de $p < 0,05$) como estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

Dada la naturaleza del estudio, el mismo constituye un estudio de riesgo mínimo. Atendiendo a las buenas prácticas de investigación el protocolo fue sometido a la aprobación por parte de comité científico y de ética de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

RESULTADOS

Incidencia semanal de malaria en Loreto

Al analizar las medias de las incidencias semanales de las unidades de cada red salud por cada año en Loreto, se observó una gran variabilidad no solo estacional sino también periódica (Tabla 1).

Tabla 1. Promedio de incidencia acumulada semanal por redes de salud en la región Loreto, periodo 2000-2019.

Año	Maynas Ciudad	Maynas Periferia	Ramón Castilla	Loreto	Ucayali	Requena	Alto Amazonas	Datem del Marañón
2000	12,0 (3,4–20,6)	8,2 (-0,2–16,6)	15,6 (-3,8–35,0)	13,8 (-8,8–36,4)	0,0 (0,0–0,0)	0,9 (-0,1–1,9)	0,2 (-0,1–0,6)	1,9 (-0,6–4,4)
2001	31,5 (7,3–55,6)	7,2 (-1,7–16,2)	2,7 (-0,2–5,5)	14,5 (-6,4–35,4)	0,1 (-0,1–0,3)	0,9 (0,0–1,9)	2,5 (-1,6–6,6)	1,7 (-1,0–4,3)
2002	111,1 (50,0–172,1)	26,8 (3,7–49,8)	7,9 (-1,5–17,2)	88,5 (-27,1–204,2)	2,7 (-2,1–7,4)	5,3 (-1,5–12,1)	49,4 (-20,8–119,7)	100,8 (-61,5–263,1)
2003	18,7 (8,1–29,3)	11,5 (-3,4–26,5)	15,2 (0,4–29,9)	46,8 (-8,2–101,8)	0,2 (-0,1–0,6)	0,2 (-0,2–0,6)	20,3 (-5,7–46,4)	86,3 (-69,0–241,5)
2004	17,4 (6,8–28)	13,5 (3,9–23,0)	1,7 (-0,4–3,8)	46,0 (0,3–91,7)	0,5 (0,4–1,3)	10,3 (-9,2–29,9)	17,4 (-4,9–39,8)	38,3 (-22,2–98,8)
2005	72,8 (28,1–117,6)	17,9 (2,8–33,0)	6,9 (-3,9–17,6)	16,8 (5,0–26,5)	1,2 (-1,0–3,3)	49,7 (-45,1–144,5)	23,6 (-5,2–52,3)	27,5 (-7,4–62,4)
2006	31,0 (12,2–49,8)	16,4 (4,9–27,8)	6,3 (1,7–11,0)	8,7 (1,9–15,6)	0,0 (0,0–0,0)	43,3 (-34,2–120,8)	10,7 (0,8–20,5)	18,9 (-7,2–45,1)
2007	21,6 (5,1–38,1)	32,7 (7,8–57,7)	16,9 (3,6–30,2)	10,3 (-1,3–21,9)	0,0 (0,0–0,0)	13,1 (-10,5–36,7)	10,6 (-6,8–27,9)	43,0 (-16,1–102,2)
2008	16,5 (7,9–25,1)	22,2 (5,5–38,9)	6,9 (1,8–12,0)	8,1 (-1,9–18,1)	0,0 (0,0–0,0)	17,3 (-8,0–42,5)	4,0 (-1,3–9,3)	11,6 (-2,3–25,5)
2009	107 (41,4–172,6)	81,1 (28,2–134,1)	72,9 (41,3–104,5)	62,7 (21,4–104,0)	0,0 (0,0–0,1)	125,1 (-21,5–271,7)	15,2 (-1,2–31,5)	48,6 (-16,3–113,5)
2010	73,9 (37,4–110,5)	42,8 (8,7–77,0)	101,8 (-50,0–253,6)	51,1 (-0,2–102,4)	7,5 (-5,5–20,6)	71,9 (-21,3–165,1)	2,2 (-0,5–4,9)	7,7 (-0,9–16,3)
2011	108,8 (49,0–168,6)	44,7 (14,9–74,6)	33,9 (8,5–59,3)	21,4 (1,1–41,7)	1,3 (-0,7–3,4)	24,7 (-14,1–63,5)	0,7 (-0,4–1,8)	11,5 (-2,0–25,0)
2012	253,5 (54,5–452,4)	60,8 (30,0–91,6)	182,4 (65,9–298,9)	63,5 (18,3–108,7)	0,3 (-0,1–0,6)	75,0 (-32,5–182,4)	3,7 (-0,6–7,9)	24,1 (-5,3–53,5)
2013	269,0 (146,2–391,8)	103,6 (56,6–150,7)	259,3 (86,6–432,1)	168,0 (42,3–293,8)	5,2 (-4,2–14,7)	107,8 (-27,8–243,4)	9,4 (3,5–15,3)	68,7 (-20,0–157,4)
2014	301,4 (162,8–440,0)	112,8 (43,4–182,3)	120,2 (45,2–195,2)	391,3 (128,8–653,9)	0,1 (0,0–0,2)	79,1 (6,6–151,6)	37,3 (4,9–69,7)	178,8 (-45,7–403,4)
2015	251,3 (113,1–389,5)	201,5 (106,6–296,5)	217,3 (102,3–332,3)	440,1 (205,5–674,8)	0,1 (0,0–0,2)	54,1 (-4,0–112,3)	35,0 (11,5–58,5)	311,7 (114,7–508,7)
2016	189,6 (98,7–280,4)	166,5 (84,9–248,2)	78,7 (15,4–141,9)	524,4 (225,6–823,2)	0,1 (-0,1–0,3)	45,6 (-29,6–120,8)	48,5 (22,7–74,2)	839,5286,9–1392,1)
2017	171,5 (53,6–289,3)	200,7 (95,8–305,6)	111,6 (22,1–201,1)	445,5 (185,8–705,2)	0,2 (-0,1–0,5)	39,0 (-30,0–108,0)	56,2 (28,8–83,6)	1075,7 (431,4–1720,0)
2018	167,2 (70,5–263,9)	139,6 (68,9–210,4)	88,2 (7,3–169,1)	502,2 (133,6–870,8)	0,4 (-0,2–1,0)	31,0 (-25,3–87,3)	52,0 (21,6–82,4)	621,3 (290,5–952,1)
2019	62,7 (26,0–99,4)	54,0 (29,6–78,4)	45,1 (18,0–72,2)	292,7 (62,4–523,1)	0,1 (0,0–0,2)	20 (-10,1–50,0)	19,3 (7,5–31,2)	444,9 (196,8–693,0)

Los valores entre paréntesis corresponden al intervalo de confianza al 95%.

Durante el periodo 2000-2010 se pudo observar cierta estabilidad de la transmisión de la malaria en Loreto con dos epidemias en los años 2002 y 2009. Durante el periodo 2011-2016 se observó una clara tendencia al incremento de la incidencia semanal, el año de mayor transmisión fue el 2014. Finalmente, durante el periodo 2017-2019 se observó que la tendencia fue claramente a la disminución, las menores medias de incidencia semanal se dieron en el 2019 (Figura 1).

Análisis comparativo de la incidencia de malaria por redes de salud

Consistentemente, durante los tres periodos de estudio las redes de salud que reportaron las medias de incidencias semanales más altas, es decir, las redes más calientes en términos de incidencia semanal de malaria fueron las redes Datem del Marañón, Loreto y Maynas Ciudad (Tabla 2). Esto confirma que estas tres redes destacan como las zonas «calientes» macro

regionales de transmisión de la malaria en Loreto, las cuales se observaron relativamente estables en el tiempo, sobre todo en la última década (Figura suplementaria 1). Por otro lado, las redes de salud con la menor incidencia consistentemente fueron Ucayali, Alto Amazonas y Requena (Figura suplementaria 2).

Intensidad de transmisión en las redes de salud de Loreto

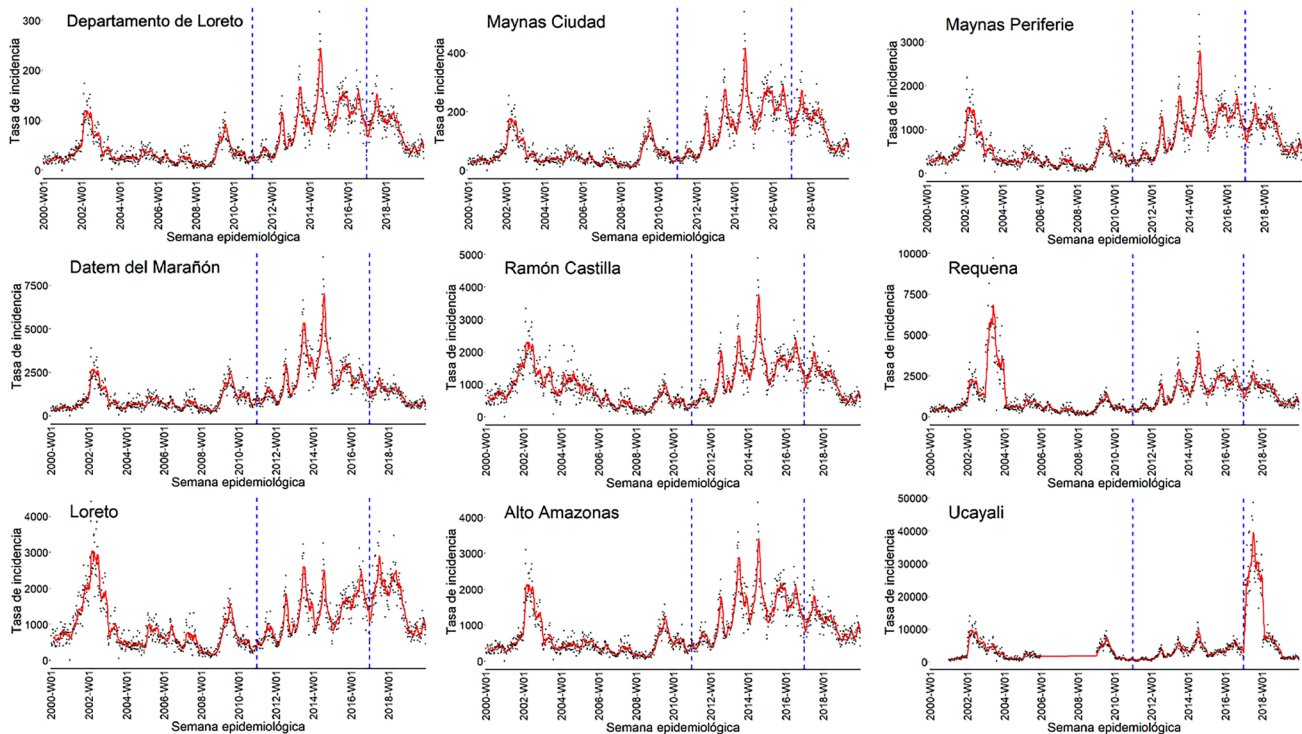
Se observó una alta variedad de los patrones de transmisión en las redes de salud de Loreto (Figura 1). Durante el periodo 2000-2010 se pudo observar patrones de transmisión que no variaron en forma, por lo que destacan las epidemias del 2002 y el 2009. Este patrón fue observado en todas las redes de salud con diferente magnitud y niveles de malaria residual. Durante el periodo 2011-2016 se observaron diferencias mucho más marcadas tanto en forma como en magnitud, algunas redes de salud reportaron tendencias mucho más pronunciadas

que otras al incremento de la incidencia acumulada semanal.

Finalmente, durante el periodo 2017-2019 las diferencias en términos de intensidad de transmisión fueron mucho más evidente en algunas redes de salud. En general, algunas redes de salud redujeron su incidencia semanal de malaria de manera mucho más pronunciada que otras, teniendo como común denominador una marcada reducción de la transmisión de malaria hacia el año 2019. Sin embargo, durante este periodo, de manera excepcional la red Ucayali presentó niveles históricamente altos de transmisión el año 2017 superando largamente al resto de redes de salud de Loreto.

Distribución de los casos de malaria según edad y género en Loreto

La malaria afectó a todos los grupos etarios. Los más afectados fueron las personas de 0 a 9 años y de 10 a 19 años (Tabla 3). En cuanto a la distribución de los casos por género y periodo de estu-



Leyenda: Los puntos azules representan la incidencia de la malaria por semana epidemiológica y la línea roja representa su media de 7 semanas. Las líneas entrecortadas azules verticales definen los cortes entre los periodos analizados.

Figura 1. Incidencia acumulada de malaria en el departamento y en las redes de salud de Loreto, periodo 2000-2019

dio se observó que los varones fueron más afectados que las mujeres (57,8%, 54,8%, 53,9%, respectivamente). Entre los menores de edad la incidencia acumulada de malaria fue mayor en mujeres que en varones, entre los adultos de todas las edades la incidencia fue mayor en varones que en mujeres.

Correlación en la incidencia acumulada semanal de malaria por redes de salud

Se observó una correlaciones lineales significativas entre las incidencias acumuladas de las redes de salud Loreto y Maynas Periferia [coeficiente de correlación de Pearson (r) = 0,70], Loreto y Datem del Marañón (r = 0,63), Datem del Marañón y Maynas Periferia (r = 0,61), Maynas Periferia y Maynas Ciudad (r = 0,60), Maynas Ciudad y Ramón Castilla (r = 0,57), Maynas Ciudad y Loreto (r = 0,53), y entre Loreto y Alto Amazonas (r = 0,51).

Análisis de regresión

Al modelar los conteos de casos de malaria se observó una alta variabilidad

de las razones de incidencia acumulada de malaria ajustados (RIAA) por población y semana epidemiológica por redes de salud (Tabla 4). Tomando como referencia la red de salud de Maynas Ciudad se observó que las redes Requena y Ucayali presentaron RIAA > 1 durante los tres periodos de estudio. Por el contrario, las redes Maynas Periferia y Ramón Castilla presentaron RIAA < 1 durante los tres periodos de estudio. Datem del Marañón y Alto Amazonas presentaron RIAA > 1 durante los periodos 2000-2010 y 2016-2019 y un RIAA < 1 durante el periodo 2011-2016, y Loreto a la inversa, un RIAA < 1 durante los periodos 2000-2010 y 2016-2019 y un RIAA > 1 durante el periodo 2011-2016.

DISCUSIÓN

A nivel regional se observó que Loreto es una región receptiva para malaria cuya transmisión se caracteriza por un patrón estacional, de intensidad moderada, con zonas de transmisión difusa y zonas calien-

tes tanto a nivel macro regional como a nivel micro regional. Estas zonas calientes tienen como principal característica una alta estabilidad tanto en el tiempo y en el espacio. Dentro de la región se pudieron identificar una serie de zonas calientes que han jugado un rol preponderante tanto en los periodos de alza —siendo los primeros en calentarse—, como en los periodos de disminución de la malaria —siendo los últimos en enfriarse—. Debido a ello, las zonas calientes de transmisión ofrecen una oportunidad de alto valor estratégico para la implementación de intervenciones focalizadas dirigidas a la eliminación de la malaria en el Perú.

En las últimas décadas, la población en riesgo que vive en áreas libres de malaria en el mundo se ha incrementado, con un aumento del 30% a más del 50% entre los años 1950 y 2001^(10, 11), contribuyendo al incremento de la heterogeneidad espacial de la malaria a nivel mundial^(12, 13). Hoy, en las poblaciones de difícil acceso los casos de malaria suelen incrementarse debido a que muchos programas no llegan a ejercer un

Tabla 2: Incidencia semanal de malaria por red de salud y por periodo de estudio en Loreto, 2000-2019

Red de Salud	Total Incidencia (IC al 95%)	2000-2010 Incidencia (IC al 95%)	2011-2016 Incidencia (IC al 95%)	2017-2019 Incidencia (IC al 95%)
Datem del Marañón	198,1 (52,1–344,1)	35,1 (-18,6–88,8)	239,1 (54,8–423,4)	714,0 (306,2–1121,7)
Loreto	160,8 (48,9–272,8)	33,4 (-2,3–69,1)	268,1 (103,6–432,7)	413,5 (127,3–699,7)
Maynas Ciudad	114,4 (49,1–179,7)	46,7 (18,9–74,5)	228,9 (104,1–353,8)	133,8 (50,0–217,5)
Ramon Castilla	69,6 (18,0–121,1)	23,2 (-1,0–47,3)	148,6 (54,0–243,3)	81,6 (15,8–147,5)
Maynas Periferia	68,2 (29,5–106,9)	25,5 (5,5–45,5)	115,0 (56,1–174,0)	131,4 (64,8–198,1)
Requena	40,7 (-15,9–97,4)	30,7 (-13,8–75,2)	64,4 (-16,9–145,7)	30,0 (-21,8–81,8)
Alto Amazonas	20,9 (2,6–39,2)	14,2 (-4,3–32,7)	22,4 (6,9–37,9)	42,5 (19,3–65,7)
Ucayali	1,0 (-0,7–2,7)	1,1 (-0,8–3,1)	1,2 (-0,9–3,2)	0,2 (-0,1–0,6)

Los valores entre paréntesis corresponden al intervalo de confianza al 95%.

control adecuado, debido a factores como la distancia y las limitaciones de un sistema primario de salud inexistente o carente de recursos ⁽¹⁴⁾. Así mismo, debido al costo creciente de la detección de casos en la fase de eliminación, la caída de la eficiencia progra-

mática y el agotamiento de los fondos; antes de alcanzar la eliminación, contradictoriamente suele observarse un renacimiento de la malaria ⁽¹⁵⁾. Por esta razón, existe una necesidad creciente de nuevas y más estrategias que permitan obtener el máximo

beneficio a las intervenciones disponibles y así maximizar la eficiencia programática ⁽¹⁶⁾. Según nuestros resultados, Loreto sería un candidato para intervenciones de eliminación focalizadas en las zonas calientes tanto macro como micro regionales.

Tabla 3: Distribución de los casos de malaria según edad y género durante cada periodo de estudio en Loreto, 2000-2019

Rango de Edad (años)	Periodo 2000-2010			Periodo 2011-2016			Periodo 2017-2019		
	Total N (%)	Masculino N (%)	Femenino N (%)	Total N (%)	Masculino N (%)	Femenino N (%)	Total N (%)	Masculino N (%)	Femenino N (%)
0 a 9	32 783 (27,0)	17 312 (24,7)	15 471 (30,1)	85 270 (35,4)	44 699 (33,9)	40 571 (37,3)	42 390 (39,1)	21 899 (37,5)	20 491 (41,0)
10 a 19	30 005 (24,7)	16 503 (23,5)	12 529 (24,4)	56 939 (23,6)	30 647 (23,2)	26 292 (24,2)	26 897 (24,8)	13 908 (23,8)	12 989 (26,0)
20 a 29	22 106 (18,2)	13 307 (19,0)	9095 (17,7)	33 732 (14,0)	18 551 (14,1)	15 181 (13,9)	13 806 (12,7)	7657 (13,1)	6149 (12,3)
30 a 39	14 861 (12,2)	9236 (13,2)	5232 (10,2)	24 400 (10,1)	13 938 (10,6)	10 462 (9,6)	9827 (9,1)	5720 (9,8)	4107 (8,2)
40 a 49	10 702 (8,8)	6895 (9,8)	4188 (8,2)	17 807 (7,4)	10 544 (8,0)	7263 (6,7)	7123 (6,6)	4192 (7,2)	2931 (5,9)
50 a 59	6154 (5,1)	3905 (5,6)	2432 (4,7)	11 933 (5,0)	7161 (5,4)	4772 (4,4)	4642 (4,3)	2807 (4,8)	1835 (3,7)
60 a 69	3410 (2,8)	2092 (3,0)	1495 (2,9)	6963 (2,9)	4144 (3,1)	2819 (2,6)	2446 (2,3)	1477 (2,5)	969 (1,9)
70 a 79	1252 (1,0)	794 (1,1)	688 (1,3)	2901 (1,2)	1776 (1,3)	1125 (1,0)	970 (0,9)	570 (1,0)	400 (0,8)
80 a 89	238 (0,2)	129 (0,2)	175 (0,3)	725 (0,3)	414 (0,3)	311 (0,3)	231 (0,2)	129 (0,2)	102 (0,2)
90 a 99	40 (0,2)	23 (0,0)	50 (0,1)	89 (<0,1)	42 (<0,1)	47 (<0,1)	40 (<0,1)	21 (<0,1)	19 (<0,1)

Tabla 4: Análisis de regresión de Poisson de efectos mixtos de los casos de malaria por periodo de estudio

Red de Salud	2000-2010 RIAA (IC al 95%)	2011-2016 RIAA (IC al 95%)	2017-2019 RIAA (IC al 95%)
Maynas Ciudad	Ref	Ref	Ref
Datem del Marañón	1,33 (1,31-1,35)	0,61 (0,59-0,63)	1,16 (1,14-1,18)
Loreto	0,81 (0,79-0,83)	1,45 (1,43-1,47)	0,59 (0,57-0,61)
Requena	1,46 (1,44-1,48)	1,30 (1,28-1,32)	1,92 (1,90-1,94)
Maynas Periferia	0,05 (-0,09-0,19)	0,01 (-0,27-0,28)	0,01 (-0,42-0,45)
Ramón Castilla	0,46 (0,44-0,48)	0,19 (0,15-0,23)	0,17 (0,11-0,23)
Alto Amazonas	1,75 (1,73-1,77)	0,07 (0,03-0,11)	0,32 (0,28-0,36)
Ucayali	2,12 (2,10-2,14)	1,23 (1,21-1,25)	2,77 (2,75-2,79)

RIAA: razón de incidencia acumulada ajustada por población y semana epidemiológica; IC al 95%: intervalo de confianza al 95%, ref: referencia.

Un hallazgo importante a nivel macro fue identificar a la red «Ciudad de Maynas» como la red de salud más caliente de Loreto, tanto a nivel transversal como a nivel longitudinal. Los incrementos y picos estadísticos de las incidencias acumuladas de malaria en esta red de salud precedieron a los incrementos y picos que se dieron después en todo Loreto. Esta caracterización de la intensidad de transmisión también se observó en los periodos de descenso estacionales. En consecuencia, para controlar la malaria en Loreto es crítico focalizar intervenciones tempranas en la red «Ciudad de Maynas», independientemente de si lo que se quiere es controlar la transmisión o implementar programas dirigidos a la eliminación de la malaria en la red y en todo Loreto.

En nuestro análisis de zonas «calientes» se encontró que la actividad de los mismos depende en gran medida del tamaño de la población, identificándose que mientras más grande la zona mayor la incidencia de malaria, así como su relevancia como zona caliente tanto a nivel espacial como temporal. Esto se hizo mucho más patente en los periodos de incremento, donde las zonas calientes se convirtieron consistentemente en cada red de salud en focos de transmisión ha-

cia las zonas frías aledañas. De manera similar, en los periodos de reducción, se observó que las zonas calientes en todas las redes de salud se convirtieron en reservorios del parásito contribuyendo a la sostenibilidad de la transmisión de un año al siguiente.

Históricamente, el Perú hasta en dos oportunidades estuvo cerca de la eliminación de la malaria. Primero pasó de más de 90 000 casos a mediados de 1944 a menos de 1500 (98% de reducción) en 1965, nivel con el que se mantuvo por más de dos décadas⁽¹⁷⁾. Esto se debió principalmente a la introducción del DDT y otros insecticidas, al desarrollo de capacidades y a la implementación de nuevos enfoques del tratamiento clínico por parte del Servicio Nacional de Malaria, quienes recibieron el financiamiento de la Fundación Rockefeller y luego del Servicio Interamericano de Salud Pública y UNICEF⁽¹⁸⁾. Durante este período, las dos principales medidas fueron el control químico con DDT (que posteriormente fue reemplazado por distintas familias de insecticidas, incluyendo los piretroides como la ciflutrin) mediante la fumigación residual domiciliar y el rociamiento espacial con malatión (malathion). Lamentablemente el uso de DDT fue prohibido en Loreto a mediados de 1998, debido a

su efecto nocivo sobre el ecosistema, y posteriormente en el resto del país, hecho que explicaría por qué la malaria se incrementó cuatro veces en Perú y cincuenta veces en Loreto en las siguientes décadas⁽¹⁷⁾. Después de su pico en 1998 con más de 250 000 casos, la malaria disminuyó a 87 800 casos en 2005 (65% de reducción) y a 25 300 casos (90% de reducción) en el 2011. Esta reducción se debió, en parte, a que durante el 2006 al 2010 el Perú con financiamiento del Fondo Mundial implementó el PAMAFRO. Gracias a esta inversión se mejoró el sistema de vigilancia, se implementó el uso de pruebas de diagnóstico rápido, rociamiento con insecticidas residuales y se repartieron más de 250 000 mosquiteros de larga duración en Loreto⁽¹⁹⁾. Según los resultados de nuestro estudio, es factible que uno de los principales factores que contribuyeron al incremento de los casos de malaria entre el 2011 y 2016 fuera el fin del PAMAFRO.

De manera práctica es factible eliminar la malaria en el Perú, pero es esencial focalizar las estrategias en Loreto, dado su rol como el principal reservorio de la malaria en el país⁽²⁰⁾. La mayoría de las intervenciones disponibles pueden no ser particularmente efectivas en la región amazónica, debido a sus particulares características epidemiológicas y culturales⁽²¹⁾. Entre las intervenciones de alto impacto en la transmisión de la malaria se incluyen la fumigación residual en interiores (IRS, por sus siglas en inglés)⁽²²⁾ y el uso de mosquiteros tratados con insecticidas (ITN). Sin embargo, ninguna de estas intervenciones ha demostrado ser altamente efectiva en la Amazonía peruana por los siguientes motivos: a. diferencias en el comportamiento de los mosquitos de la especie *Anopheles* predominantes en la región (*An. Darlingi* y *An. Benarrochi*, ambas de transmisión predominantemente peridomiciliar)⁽²³⁾; b. la subutilización de las intervenciones por parte de la población (los ITN no cumplían las expectativas arquitectónicas y sociales de la población); y c. los retos logísticos para implementar las intervenciones (la infraestructura de las casas es predominantemente abierta, sin puertas ni ventanas)⁽²⁴⁾. Otro reto importante es que en el Perú más del 80% de los casos de malaria son por *P. vivax*, que en más del 75% de los casos produce infecciones asintomá-

ticas⁽²⁵⁾; aunque como en las infecciones por *P. falciparum*, también pueden causar enfermedad severa y muerte⁽²⁶⁾.

Otro factor crítico para la implementación de intervenciones de control o eliminación es la variabilidad temporal y espacial de la malaria, que está altamente correlacionada con una variabilidad del clima —precipitación, temperatura, humedad, presión superficial, radiación solar, etc.—⁽²⁷⁾ y las condiciones ambientales —humedad del suelo, deforestación, vegetación, entre otros factores—⁽²⁸⁾. Los dos factores que parecen jugar un rol clave en la distribución de la malaria en Loreto son las precipitaciones y la humedad del suelo^(29, 30). Sin embargo, en nuestro estudio, en las últimas dos décadas, se observó una importante estabilidad de las zonas calientes en el tiempo y en el espacio. Específicamente, se observó que las redes de salud que más contribuyeron a la transmisión de la malaria fueron las redes de salud Ciudad de Maynas, Loreto y Datem del Marañón. Estas tres redes, no solo se comportaron como los principales reservorios de la malaria en toda la región, sino que, dentro de ellas, también hubo zonas de alta y muy alta transmisión. Este hallazgo es altamente relevante pues permite recomendar la implementación de estrategias focalizadas, en contraste con estrategias masivas las mismas que no suelen ser sostenibles en el tiempo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debemos resaltar el sesgo de selección propio de estudios que analizan datos de vigilancia epidemiológica pasiva. Es decir, es muy probable que los casos analizados solo representen una fracción de las infecciones ocurridas durante el periodo de estudio. Sin embargo, vale la pena destacar que el sistema de vigilancia aplicó las mismas definiciones operacionales, protocolos y estrategias durante todo el periodo de estudio, por lo que, es muy probable que la validez interna del estudio se encuentre preservada. Una segunda limitación es el sesgo de información secundario al hecho de que en nuestro estudio no se tuvo acceso a las fichas epidemiológicas o historias clínicas de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que se pudo analizar la edad y género de cada caso. Finalmente, es posible el sesgo de confusión propio

de los estudios de datos secundarios, el mismo que en alguna medida fue mitigado con el análisis de regresión de Poisson de efectos mixtos utilizado en el estudio.

En conclusión, Loreto es una región receptiva para malaria cuya transmisión se caracteriza por un patrón estacional, de intensidad moderada, con zonas de transmisión difusa y presencia de focos activos de elevada transmisión (zonas calientes). Las zonas calientes son relativamente estables en el tiempo, jugando un rol bastante activo en la transmisión de la malaria, tanto en los periodos de incremento como de disminución. Durante los últimos 20 años, las redes de salud Ciudad de Maynas, Loreto y Datem del Marañón se han comportado como las zonas calientes macro de mayor impacto en la transmisión de malaria en todo Loreto. Las redes de salud de Loreto presentaron una intensidad de transmisión moderada relativamente estable en el tiempo y en el espacio, lo cual resalta la importancia de su control. Como consecuencia del análisis descrito, este estudio sugiere que cualquier plan de eliminación de la malaria en Loreto deberá considerar intervenciones focalizadas dirigidas a enfriar las zonas calientes, y que las mismas deberán sostenerse en el tiempo, a fin de que efectivamente puedan interrumpir la transmisión de la malaria de una estación a otra, hasta su eliminación.

Data disponible

Los datos del estudio se encuentran disponibles en el portal Figshare bajo la licencia Creative Commons Attribution 4,0 (CC BY 4,0) con el siguiente doi: 10.6084/m9.figshare.21258183.

Agradecimientos

Agradecemos al MC Carlos Álvarez por haber puesto interés en limpiar la base de datos del NOTI y al MC Hugo Rodríguez Ferrucci por facilitar información pertinente para el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bautista CT, Chan AS, Ryan JR, Calampa C, Roper MH, Hightower AW et al. Epidemiology and spatial

analysis of malaria in the Northern Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(6):1216-22. PMID: 17172396

2. Branch O, Casapia WM, Gamboa DV, Hernandez JN, Alava FF, Roncal N et al. Clustered local transmission and asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria infections in a recently emerged, hypoendemic Peruvian Amazon community. *Malar J.* 2005;4:27. DOI:10.1186/1475-2875-4-27
3. Sanchez JF, Carnero AM, Rivera E, Rosales LA, Baldeviano GC, Ascencios JL et al. Unstable Malaria Transmission in the Southern Peruvian Amazon and Its Association with Gold Mining, Madre de Dios, 2001-2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(2):304-11. DOI:10.4269/ajtmh.16-0030
4. Maheu-Giroux M, Casapia M, Soto-Calle VE, Ford LB, Buckeridge DL, Coomes OT et al. Risk of malaria transmission from fish ponds in the Peruvian Amazon. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):112-8. DOI:10.1016/j.actatropica.2010.02.011
5. Moreno M, Saavedra MP, Bickersmith SA, Lainhart W, Tong C, Alava F et al. Implications for changes in *Anopheles darlingi* biting behaviour in three communities in the peri-Iquitos region of Amazonian Peru. *Malar J.* 2015;14:290. DOI:10.1186/s12936-015-0804-2
6. Delgado-Ratto C, Soto-Calle VE, Van den Eede P, Gamboa D, Rosas A, Abatih EN et al. Population structure and spatio-temporal transmission dynamics of *Plasmodium vivax* after radical cure treatment in a rural village of the Peruvian Amazon. *Malar J.* 2014;13:8. DOI:10.1186/1475-2875-13-8
7. Parker BS, Paredes Olortegui M, Penataro Yori P, Escobedo K, Florin D, Rengifo Pinedo S et al. Hyperendemic malaria transmission in areas of occupation-related travel in the Peruvian Amazon. *Malar J.* 2013;12:178. DOI:10.1186/1475-2875-12-178
8. Chuquiyauri R, Penataro P, Brouwer KC, Fasabi M, Calderon M, Torres S et al. Microgeographical differences of *Plasmodium vivax* relapse and re-infection in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(2):326-38. DOI:10.4269/ajtmh.13-0060
9. Wesolowski A, Eagle N, Tatem AJ, Smith DL, Noor AM, Snow RW et al. Quantifying the impact of human mobility on malaria. *Science.* 2012;338(6104):267-70. DOI:10.1126/science.1223467
10. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e774. DOI:10.1371/journal.pntd.0000774
11. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(6):327-36. DOI:10.1016/S1473-3099(04)01043-6
12. Clements AC, Reid HL, Kelly GC, Hay SI. Further shrinking the malaria map: how can geospatial science help to achieve malaria elimination? *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):709-18. DOI:10.1016/S1473-3099(13)70140-
13. Feachem RG, Phillips AA, Hwang J, Cotter C, Wielgosz B, Greenwood BM et al. Shrinking the malaria map: progress and prospects. *Lancet.* 2010;376(9752):1566-78. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61270-6
14. Cotter C, Sturrock HJ, Hsiang MS, Liu J, Phillips AA, Hwang J et al. The changing epidemiology of

- malaria elimination: new strategies for new challenges. *Lancet*. 2013;382(9895):900-11. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60310-4
15. Gulland A. Fight against malaria slowed in 2012 as funding fell. *BMJ*. 2012;345:e8569. DOI:10.1136/bmj.e8569
 16. Rao VB, Schellenberg D, Ghani AC. Overcoming health systems barriers to successful malaria treatment. *Trends Parasitol*. 2013;29(4):164-80. DOI:10.1016/j.pt.2013.01.005
 17. Aramburu Guarda J, Ramal Asayag C, Witzig R. Malaria reemergence in the Peruvian Amazon region. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(2):209-15. DOI:10.3201/eid0502.990204
 18. Griffing SM, Gamboa D, Udhayakumar V. The history of 20th century malaria control in Peru. *Malar J*. 2013;12(1):303. doi:10.1186/1475-2875-12-303
 19. Rosas-Aguirre A, Guzman-Guzman M, Moreno-Gutierrez D, Rodriguez-Ferrucci H, Vargas-Pacherrez D, Acuna-Gonzalez Y. Long-lasting insecticide - treated bednet ownership, retention and usage one year after their distribution in Loreto, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(2):228-36. DOI:10.1590/s1726-46342011000200009
 20. Quispe AM, Llanos-Cuentas A, Rodriguez H, Clendenes M, Cabezas C, Leon LM et al. Accelerating to Zero: Strategies to Eliminate Malaria in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(6):1200-7. DOI:10.4269/ajtmh.15-0369
 21. Quispe AM. Challenges and opportunities for pursuing malaria elimination in Peru [tesis doctoral]. Baltimore, Johns Hopkins University; 2019. Disponible en: <https://jscholarship.library.jhu.edu/bitstream/handle/1774.2/61417/QUISPE-DISSER-TATION-2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 22. Fullman N, Burstein R, Lim SS, Medlin C, Gakidou E. Nets, spray or both? The effectiveness of insecticide-treated nets and indoor residual spraying in reducing malaria morbidity and child mortality in sub-Saharan Africa. *Malar J*. 2013;12:62. DOI:10.1186/1475-2875-12-62
 23. Flores-Mendoza C, Fernandez R, Escobedo-Vargas KS, Vela-Perez Q, Schoeler GB. Natural Plasmodium infections in *Anopheles darlingi* and *Anopheles benarrochi* (Diptera: Culicidae) from eastern Peru. *J Med Entomol*. 2004;41(3):489-94. DOI:10.1603/0022-2585-41.3.489
 24. Grietens KP, Muela Ribera J, Soto V, Tenorio A, Hoibak S, Aguirre AR et al. Traditional nets interfere with the uptake of long-lasting insecticidal nets in the Peruvian Amazon: the relevance of net preference for achieving high coverage and use. *PLoS One*. 2013;8(1):e50294. DOI:10.1371/journal.pone.0050294
 25. Roshanravan B, Kari E, Gilman RH, Cabrera L, Lee E, Metcalfe J et al. Endemic malaria in the Peruvian Amazon region of Iquitos. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(1):45-52. PMID: 12932096.
 26. Quispe AM, Pozo E, Guerrero E, Durand S, Baldeviano GC, Edgel KA et al. Plasmodium vivax hospitalizations in a monoendemic malaria region: severe vivax malaria? *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(1):11-7. DOI:10.4269/ajtmh.12-0610
 27. Caminade C, Kovats S, Rocklöv J, Tompkins AM, Morse AP, Colon-Gonzalez FJ et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(9):3286-91. DOI:10.1073/pnas.1302089111
 28. Stefani A, Roux E, Fotsing JM, Carme B. Studying relationships between environment and malaria incidence in Camopi (French Guiana) through the objective selection of buffer-based landscape characterisations. *Int J Health Geogr*. 2011;10:65. DOI:10.1186/1476-072X-10-65
 29. Feingold B, Zaitchik B, Sandoval A, Alvarez C, Zegarra RP, Pan W. Climate, land use and population variability influencing the spatial and temporal distribution of malaria risk in the Amazon. XXVII International Population Conference; Friday, August 26-31, 2013; Busan, Korea. 2013. Disponible en: https://iussp.org/sites/default/files/event_call_for_papers/climate%20and%20use%20amazon%20malaria%20FINAL.pdf
 30. da Silva-Nunes M, Moreno M, Conn JE, Gamboa D, Abeles S, Vinetz JM et al. Amazonian malaria: asymptomatic human reservoirs, diagnostic challenges, environmentally driven changes in mosquito vector populations, and the mandate for sustainable control strategies. *Acta Trop*. 2012;121(3):281-91. DOI:10.1016/j.actatropica.2011.10.001