

Zoonosis emergentes transmitidas por vectores artrópodos en un mundo marcado por el cambio global.

CANALS M.¹, CATTAN P.E.²

- ¹ Programa de Salud Ambiental, Instituto de Salud Poblacional ESP & Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- ² Departamento de Ciencia biológicas Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias y Silvoagropecuarias, Universidad de Chile.

Correspondencia:
Mauricio Canals L. Programa de Salud Ambiental,
Instituto de Salud Poblacional ESP & Departamento de Medicina,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
e-mail: mcanals@uchile.cl

Summary

One of the fundamental problems in a world marked by global change is the emergence and reemergence of infectious diseases, among which zoonoses including arthropod-borne have an important place. In this review we analyze the main factors behind the emergence of these diseases and we explain how zoonosis are able to move from animals to humans. Among these: i) alteration of the environment affecting the population size and distribution of vertebrate species, vectors and intermediate hosts; ii) increasing human populations by promoting contact with infected animals; iii) industrialization of food of animal origin and changes in nutritional habits; iv) increased movement of people between countries and continents as well as trade in animals and animal products. In the arthropod-borne diseases climate ("the weather school") addresses the changes that are living in many of these diseases. We show the situation in Chile, pointing out the dangers that our country face due to global change.

Introducción

En las últimas décadas ha cobrado importancia el tema de la emergencia de nuevas enfermedades transmisibles. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, las enfermedades transmitidas por garrapatas, el síndrome pulmonar por Hantavirus, los patógenos animales transmitidos al hombre por el consumo de alimentos de origen animal como salmonelosis diversas, cuadros debido a *Listeria monocytogenes* y a *Escherichia coli* O157:H7, la extensión del Dengue y de la encefalitis por el virus West Nile, son ejemplos recientes de los problemas que han surgido al fin del milenio y el inicio del nuevo siglo, donde la relación agente-hospedero-medio ambiente cobra particular importancia (Linthicum et al. 2010). Después de un período de complacencia en la segunda mitad del siglo 20, el desarrollo de tendencias globales ha contribuido a la re-emergencia de enfermedades transmitidas por artrópodos en los últimos 30 años. Además de la emergencia de nuevas enfermedades, se ha incrementado la expansión geográfica de enfermedades bien conocidas que alguna vez estuvieron controladas (Gubler 2010).

Daszak et al. (2000) realizaron una revisión sobre enfermedades infecciosas emergentes y fauna silvestre. En base a criterios epizootiológicos las enfermedades infecciosas emergentes pueden clasificarse en tres grupos: i) las asociadas a fenómenos de transmisión desde los animales

domésticos hacia las poblaciones de fauna silvestre; ii) las asociadas a intervención humana directa, como son la translocación de hospederos o parásitos y iii) aquéllas cuya expresión es independiente de las acciones humanas o de la cercanía de animales domésticos.

Existen varias causales comunes que explican, al menos parcialmente, la aparición de enfermedades nuevas, aumentos de la incidencia de otras aparentemente controladas o dispersión de otras que aumentan rápidamente su rango de dispersión. Como principio general, una enfermedad emergente resulta de cambios en la ecología del hospedero, del patógeno o de ambos. Un ejemplo de esto es la influencia que tiene el aumento de la densidad de poblaciones humanas en la aparición de patologías tanto a nivel urbano (dengue, cólera) como en áreas rurales, o en áreas de intrusión en hábitats silvestres. Este último factor es clave para explicar el surgimiento de patologías causadas por virus tales como el Ébola, el Marburg y el HIV en África. El movimiento de ganado entre países y continentes ha sido la causa más probable de la aparición de la peste bovina (rinderpest) en África y la encefalitis espongiforme bovina en Europa. El manejo de fauna *in situ*, tal como la mantención de estaciones de alimentación para aves en Inglaterra y Estados Unidos, donde concurren altas densidades y alta diversidad de especies, ha permitido la emergencia de patógenos tales como *Salmonella typhimurium* cepa DT40, *Escherichia coli* 086 - K61 y *Mycoplasma*

gallisepticum en estos lugares. La mantención de brotes de brucelosis en el visón americano se debe con seguridad al manejo de poblaciones de alces con la enfermedad, en los mismos parques nacionales. Cambios en la agricultura relacionados con programas de reforestación de grandes áreas, han sido la causa probable de la emergencia de la enfermedad de Lyme en el hemisferio norte. También se puede proponer como una causal común el cambio climático global en los cambios provocados en los rangos de distribución e incidencia de enfermedades transmitidas por artrópodos. La malaria ha aumentado en cinco veces su presentación en Brasil debido principalmente a deforestación, migración de habitantes hacia el interior y un cambio en la especie prevalente desde *Plasmodium vivax* hacia *P. Falciparum*. Brotes epidémicos de malaria en India se han relacionado con inundaciones y fuertes lluvias monzónicas como resultado de las oscilaciones del fenómeno El Niño. Con alguna seguridad, la expansión de los rangos geográficos de moscas y mosquitos vectores, explican la re-emergencia de malaria, dengue, mal de los caballos africanos (African Horse Sickness) y enfermedad de la lengua azul en diversos lugares del planeta (Lehane 2005).

Un fenómeno de importancia es el traspaso de enfermedades desde reservorios domésticos hacia poblaciones silvestres. Este hecho es especialmente importante como amenaza a la biodiversidad, pues puede provocar extinciones locales de especies consideradas en peligro. La extinción del perro salvaje africano (*Lycaon pictus*) en el Serengeti es un buen ejemplo de ello, pues ocurrió concomitante con una epizootia de Distemper en perros domésticos de localidades cercanas. También la rabia canina ha sido otro factor importante en la medida que aumenta la intrusión de perros portadores en el hábitat del licaón. El fenómeno contrario también es de importancia, esto es, el traspaso de patógenos desde la fauna silvestre hacia la doméstica. Es el caso de la circulación de la brucelosis en la población de bisonte americano en el parque de Yellowstone en Estados Unidos, donde existe la amenaza constante de infección para el ganado doméstico circundante. Los aspectos ecológicos de la introducción de la brucelosis en el bisonte han sido profusamente documentados (Meyer & Meagher 1995).

Otro fenómeno importante ha sido el traslado de fauna a nivel global, ya sea por introducciones involuntarias de fauna desde una región a otra,

translocaciones con fines de conservación, o de turismo, o comercio de especies como mascotas. Esto posibilita la generación de una nueva patología, por el transporte involuntario de patógenos o por el cambio provocado en un hábitat en particular al introducir fauna extraña. Se han documentado casos de epizootias virales en peces y anfibios en algunas localidades norteamericanas debido a introducciones de peces en esas áreas. De forma similar, el traslado de mapaches desde una zona de rabia enzootica hacia regiones libres del virus en sectores atlánticos de Norteamérica ha generado episodios epizooticos. Los traslados de fauna son especialmente preocupantes cuando ponen en contacto especies vulnerables o en peligro con potenciales patógenos. Daszak et al (2000) citan las epizootias de toxoplasmosis ocurridas en lemures en cautividad, primates del Nuevo Mundo y marsupiales australianos al ser expuestos al parásito por translocación de especímenes en programas de conservación. Un elemento agregado es la pérdida de parásitos específicos que ocurre cuando una especie en peligro se mantiene *ex situ* en programas de reproducción. En este caso se altera la estabilidad de la relación parásito - hospedero generando problemas a nivel de individuo, con pérdida de inmunidad y a nivel poblacional con pérdida de diversidad genética.

Zoonosis

Numerosas enfermedades infecciosas emergentes son zoonosis y la fauna silvestre puede operar como una fuente importante de patógenos emergentes previamente desconocidos. Análisis de secuencias de ácidos nucleicos han demostrado transmisión directa de influenza aviar a humanos y han permitido identificar varios primates como reservorios naturales para virus similares al HIV. Otros virus como el Ébola y el Marburg en África, Madagascar y Filipinas, el Hendra y el Menangle en Australia y el Nipah en Malasia y Singapur, parecen tener como reservorios principalmente a murciélagos frugívoros. En el caso del Ébola, los brotes epidémicos que han ocurrido en diferentes regiones geográficas, han estado relacionados con eventos emergentes (cambios en factores ecológicos por ejemplo) tanto para el reservorio primario como para los hospederos intermediarios.

Las zoonosis pueden ser consideradas como invasiones biológicas, cuyas fases son: i) desborde de una especie a otra, ii) cortas cadenas de transmisión en el hombre y iii) brotes epidémicos. Corresponden a:

i) la introducción, ii) establecimiento y iii) expansión de una población invasora respectivamente (Lloyd-Smith et al. 2009).

En términos evolutivos, sin embargo, el paso de un agente infeccioso de una especie a otra tiene ciertas etapas y barreras que dificultan el establecimiento y la expansión del agente, por ejemplo en el hombre. Así Wolfe et al (2007) reconoce 5 estados en el paso de un agente desde una especie al hombre: Estado I: Un agente presente en una especie y no detectado en el hombre, como algunos plamodios de la malaria en aves; Estado II: un agente que naturalmente ha sido transmitido al hombre (transmisión primaria) pero no existe transmisión de humano a humano (transmisión secundaria) como el ántrax, la tularemia y la rabia; Estado III: agentes con transmisión secundaria ocasional con pequeños brotes autolimitados, como el Marburg; Estado IV: un agente propio de los animales con ciclo silvestre de mantención e infección primaria natural y frecuentes ciclos de transmisión secundaria en el hombre. Este estado se puede dividir en IVa donde el ciclo silvestre es el dominante, por ejemplo la enfermedad de Chagas; IVb, donde ambos ciclos (silvestre y secundario) son iguales de importantes, como en el dengue y IVc donde el ciclo dominante es el secundario, como en el caso de la influenza. Finalmente el estado V corresponde al agente con una transmisión exclusiva en el hombre, como el Sarampión. Lloyd-Smith et al (2009) proponen que las diferencias entre los estados II al IV pueden ser caracterizados por el número reproductivo básico (R_0), diferenciando entre aquellos sin transmisión secundaria efectiva ($R_0 = 0$), con transmisión secundaria que se extingue rápidamente ($R_0 < 1$) y con transmisión secundaria permanente ($R_0 > 1$).

La dinámica de transmisión de una especie a otra implica la fase fundamental de superar la barrera de las especies, lo que depende principalmente de la prevalencia del agente en el hospedero original y de los dos factores fundamentales que afectan el coeficiente de transmisión: la tasa de contacto entre el nuevo hospedero y el agente y la probabilidad que dicho contacto resulte en infección (Lloyd-Smith et al. 2009, Canals & Cattán 2006, Canals et al. 1999). Para que este contacto sea efectivo y ocurra una transmisión, se deben conjugar adecuados factores climáticos y conductuales que favorezcan la reproducción y la sobrevivencia de las formas infectantes. En la actualidad, existen cada vez

más condiciones que hacen más frecuente el paso desde otros animales al hombre, probablemente a consecuencia de un conjunto de situaciones que se enmarcan en el llamado cambio global.

Uno de los principales problemas para la población humana es el origen animal de muchas de estas patologías. Muchas especies animales están involucradas, tanto silvestres, como de trabajo o de consumo. Muchos agentes son virus (hantavirus, lyssavirus, morbilivirus) bacterias (salmonelas) o parásitos (criptosporidios) de origen animal. Persiste el hecho que muchos de ellos aún no están evaluados desde el punto de vista de su impacto en salud pública. Se agrega a esto la incorporación cada vez más frecuente de trasplantes de órganos o tejidos de animales a seres humanos, lo que podría originar nuevas patologías, ya denominadas como xeno zoonosis.

Meslin (1997) de la Organización Mundial de la Salud, revisó algunos casos que vale destacar, donde se hace hincapié en el carácter emergente de estas patologías. Así en el caso de salmonelas, se ha reportado la emergencia de *Salmonella typhimurium* DT104 resistente en vacunos en Inglaterra, luego se aisló en aves, ovejas caballos y cerdos. En 1994 en Australia se aisló un Morbilivirus equino en un brote epidémico que afectó a humanos que estuvieron relacionados con los equinos enfermos. También en Australia en 1996 se aisló un Lyssavirus similar al virus rábico en animales silvestres. El virus rábico ha sido aislado en murciélagos insectívoros en Europa, Estados Unidos y también en Chile. Enfermedades reemergentes se han comunicado también en distintas regiones del planeta. Ejemplo de ellas son la encefalitis equina Venezolana en Venezuela y Colombia, que puede transmitirse al hombre por mosquitos, leptospirosis con compromiso respiratorio en Nicaragua y enterocolitis hemorrágica en Japón causada por *E. Coli* O157:H7 de posible origen alimentario. Hay otras patologías sobre las cuales existen muchas interrogantes, como son el Ébola y las nuevas variantes del mal de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). El Ébola atrajo la atención mundial en 1976 con los brotes en Zaire (88% de mortalidad) y Sudan (53% de mortalidad). En 1995 se repitió en Zaire con 315 casos y 244 muertos. Hasta hoy no se encuentra completamente aclarado el ciclo natural del Ébola. El hallazgo de una variante del virus Ébola en chimpancés naturalmente infectados en 1994 ha permitido afinar los estudios para encontrar

el ciclo de este patógeno. La sorpresa ocurrió en 2014 cuando el mundo experimentó la epidemia de Ébola más feroz y prolongada de su historia con más de 13000 casos y cerca de 9000 muertos y aunque su R_0 se estima en alrededor de 1,5 surgen nuevas interrogantes en cuanto a su capacidad de expansión (Meltzer et al. 2014).

La emergencia de zoonosis tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo, sea como nuevos patógenos o bien como agentes ya conocidos irrumpiendo en otros lugares se explica por algunas razones tales como: i) alteración del medio ambiente afectando el tamaño poblacional y la distribución de especies de vertebrados, vectores y hospederos intermediarios; ii) incremento de poblaciones humanas favoreciendo el contacto con animales infectados; iii) industrialización de alimento de origen animal y cambios en hábitos nutricionales; iv) incremento del movimiento de personas entre países y continentes tanto como del comercio de animales y de sus productos. Estas razones entre otras, parecen afirmar el hecho que tanto las zoonosis como las enfermedades de animales potencialmente transmisibles al hombre continuarán emergiendo y reemergiendo, por lo cual los programas de monitoreo deben ser reforzados y mantenidos tanto a nivel nacional como internacional. En estos aspectos, el papel de diversos agentes, públicos y privados, será cada día más importante.

Enfermedades emergentes transmitidas por artrópodos.

La expansión suburbana ha permitido la reaparición de enfermedades ya conocidas, cuya particularidad común es la transmisión por pulgas que son “recogidas” del medio externo por las diferentes mascotas, que se encargan de llevarlas al interior de las casas. En todos los casos la transmisión de los agentes patógenos depende de un ciclo zoonótico que comprende al vertebrado reservorio, pulgas y el ser humano. Los cambios ecológicos de estos ciclos han sido la causa de la re-emergencia de estas patologías, como lo comprueban estudios realizados en Texas y California para el tifus murino. Esta patología es causada por *Rickettsia typhi* y su ciclo clásico comprende las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y su pulga específica, *Xenopsylla cheopis*. La enfermedad se transmite al ser humano por mordidas de la pulga infectada. El

problema es que el tifus murino ha aparecido en lugares donde las ratas y sus pulgas están ausentes. En California, la aparición de casos de tifus murino se ha asociado a gatos y zarigüeyas seropositivos. Las dos especies de vertebrados, además de perros, estaban fuertemente infectados con *Ctenocephalides felis* la pulga de los gatos. El estudio de esta pulga y de sus hospederos ha permitido encontrar una nueva rickettsia patógena, *R. felis*, agente causal de tifus murino en algunos estados de Norteamérica. Estudios de campo posteriores tanto en gatos domésticos como asilvestrados y en zarigüeyas, en regiones suburbanas en los Estados mencionados, utilizando técnicas inmunológicas eficientes para diferenciar reacciones cruzadas, han permitido verificar la presencia de seropositividad para ambos patógenos en estas especies. En particular, los datos recogidos desde los gatos permiten establecer que un 18% de los examinados eran seropositivos para alguna rickettsia. Extrapolaciones al total de gatos domésticos de EE.UU., considerando sólo un 5% de seropositividad, dan una cifra de 285.000 especímenes posiblemente infectados con una zoonosis grave. Si esto se une a los datos de seropositividad de los marsupiales es evidente la presencia de un emergente ciclo en la transmisión de los agentes del tifus murino. La destrucción y reducción de los hábitats naturales, desplaza a muchos vertebrados y estos se mueven hacia sectores suburbanos o cercanos a ciudades grandes, donde pueden encontrar alimento con mayor facilidad. El marsupial mencionado se encuentra en más de 40 estados de EE.UU., donde ha invadido lenta y progresivamente los suburbios de varias ciudades. Si se les agregan los gatos callejeros, los asilvestrados y las ratas, parece evidente el aumento de la potencial transmisibilidad del tifus murino en estas localidades. Una revisión de este problema emergente se encuentra en Azad y cols. (1997) cuyo grupo de la Universidad de Maryland se ha preocupado desde el inicio de esta re-emergencia.

Otra patología que despierta el mayor interés para su investigación es la enfermedad de Lyme, cuyo agente causal son varias genoespecies de espiroquetas (*Borrelia burgdorferi* sensu lato) que se perpetúan en ciclos que involucran roedores silvestres y que es transmitida por vectores que son garrapatas, particularmente del género *Ixodes*. Estos roedores sirven como reservorios naturales y parecen ser infecciosos para los vectores durante toda su vida, sin manifestar signos de enfermedad.

Otros vertebrados también pueden actuar como reservorios competentes tales como las ratas (*Rattus* sp) y roedores trepadores europeos (*Glis glis* y *Eliomys quercinus*). Se ha caracterizado también a la liebre como eventual reservorio para la espiroqueta, pero no así el conejo europeo. Sin embargo, conejos norteamericanos del género *Silvilagus* son portadores de un patógeno pariente, *Borrelia andersonii*. Aparentemente la espiroqueta de la enfermedad de Lyme puede infectar varios mamíferos, pero no todos sirven como reservorios, lo que depende de la persistencia del patógeno en el vertebrado y de si éste puede ser infectado por estados larvales de las garrapatas. Muchas aves también pueden contribuir en la transmisión de la enfermedad, tales como gaviotas en islas del Artico y tordos en EE.UU. Estudios recientes de este complejo grupo de agentes han determinado que *B. afzelii* parece perpetuarse sólo en roedores y *B. garinii* en aves. Las transmisiones cruzadas de estos patógenos a hospederos no adecuados no sirven en la mantención de la enfermedad. Sin embargo, el vector clásico, *Ixodes ricinus* puede mantener y transmitir una gran diversidad de estos patógenos en un extenso grupo de hospederos. Estos hechos tienen una implicancia ecológica en la distribución de la enfermedad y su asociación con determinados sitios donde puedan estar presentes algunos de los reservorios y no otros. Un caso de mucho interés es el estudiado recientemente por Richter y cols.(2000), quienes determinaron en un estudio de laboratorio, que el tordo migratorio (*Turdus migratorius*) es un reservorio competente para las espiroquetas y por tanto puede contribuir a la emergencia de la enfermedad de Lyme en sitios no afectados, debido a que la extensión de su período migratorio se sobrepone con el período de actividad de las etapas subadultas del vector. Se agrega a esto que esta ave es naturalmente parasitada por garrapatas.

El clima y las enfermedades humanas transmitidas por artrópodos vectores

Los factores primarios que desencadenan un clima favorable para un aumento en la prevalencia de enfermedades infecciosas y la aparición de otras nuevas, son el incremento explosivo del tamaño de la población humana en los últimos decenios y la elevación de la temperatura en el planeta, sea ésta consecuencia o no de las actividades humanas a través de la intervención de los ciclos bio-geo-

químicos. El aumento de la población humana ha traído consigo un aumento en las actividades humanas y el desarrollo de productos, interviniendo la naturaleza. Pero las consecuencias más importantes de este aumento de la población son i) el hacinamiento, cuya consecuencia es el aumento de la probabilidad de contacto con el reservorio; ii) el aumento de las migraciones, que permite un nuevo e inusitado intercambio y globalización de agentes potencialmente patógenos; y iii) la ocupación de nuevos ambientes naturales permitiendo el contacto con agentes antes desconocidos, ya sea por invasión de animales reservorios a sitios de asentamiento o a zonas agrícolas (plagas) o bien por invasión humana a ambientes nuevos. Estos factores poblacionales inciden directamente en las tasas de contactos agente hospedero. Por otra parte, la elevación de la temperatura amenaza con convertirse en un factor muy importante por su aporte a un clima altamente favorable a la sobrevivencia, reproducción y extensión del territorio de los agentes infecciosos (Canals & Cattán, 2006).

Las enfermedades transmitidas por vectores provocan un gran impacto en la población humana. Así, se calculan en más de 300 millones los enfermos de Paludismo, alrededor de 20 millones los enfermos de Oncocercosis, 120 millones los enfermos de Filariasis, 300 a 500 mil los enfermos de Trypanosomiasis africana y 6 millones de enfermos de la enfermedad de Chagas (Lehane 2005). Muchas de estas enfermedades han extendido su distribución mundial como la encefalitis de West Nile y el Dengue, entre otras. Asimismo, otras han emergido o re-emergido, existiendo casos autóctonos donde antes era impensable (Gubler 2010).

Los artrópodos vectores de enfermedades son particularmente afectados por el cambio climático, ya que prácticamente toda su dinámica poblacional está relacionada con el clima ("the wheather school", sensu Andrewartha & Birch 1954). Hay varias razones para ello. Los artrópodos son animales ectotermos poikilotermos, es decir el calor corporal es adquirido del medio externo y la temperatura corporal es variable, siendo regulada conductualmente (Canals 1998, Angilleta et al. 2002). El metabolismo (MR) en estos animales sigue la relación de Van Hoft-Arrhenius $MR = c \cdot M_b^{3/4} e^{-K_i/kT}$ donde c es una constante arbitraria, M_b es la masa corporal, E_i es la energía promedio de activación enzimática de las reacciones bioquímicas del metabolismo, k la constante de

Boltzman y T la temperatura en grados Kelvin (Gillooly et al. 2001). Esta relación nos muestra que existe una extrema dependencia del metabolismo en función de la temperatura en los animales poiquiloterms, aumentando exponencialmente con ésta. Así, la mayoría de los artrópodos doblan o triplican su metabolismo por cada 10 °C de aumento de la temperatura. Por otra parte la superficie corporal por unidad de masa aumenta siguiendo una ley de poder con exponente -1/3 a medida que la masa corporal disminuye, lo que hace a estos animales muy lábiles a la pérdida de agua y a cambios de temperatura. Así, las variaciones en las precipitaciones, temperatura, y humedad relativa producen cambios en el crecimiento, reproducción y desarrollo mediados por cambios metabólicos, tasa de reproducción, número de generaciones por estación, patrones de actividad, elección de parejas y de hospedero, disponibilidad de sitios de apareamiento, supervivencia en eventos extremos, cambios en los límites de tolerancia a eventos extremos, entre otros (Gubler 2001). La variabilidad climática repercute entonces en las enfermedades producidas por estos vectores provocando cambios en zonas geográficas haciéndolas más o menos favorables para reproducción y supervivencia, como por ejemplo en la Fiebre del valle Rift (arbovirus) (Linthicum et al. 1999), Malaria, en enfermedades producidas por garrapatas (Lindgren et al. 2002, Talleklint & Jaenson 1998, Eisen et al. 2007) y en la Plaga (Kausrud et al. 2007).

La temperatura también afecta a los patógenos dentro del vector, siendo clásica la relación inversa entre la temperatura y el tiempo de desarrollo de los Plasmodium en los mosquitos del género *Anopheles* (Mac Donald 1957). La temperatura afecta el periodo extrínseco de incubación, la infectividad, la habilidad para desarrollarse en el vector y la tasa de transmisión (Reeves et al. 1994).

Las variables climáticas afectan la eficiencia vectorial (ie la probabilidad de transmitir un patógeno en una picadura), la capacidad vectorial (ie picadas potencialmente infectantes que puede distribuir la población de un vector, a partir de la picada sobre un caso índice) y el impacto vectorial (ie la importancia relativa de un vector en relación a otros), repercutiendo en definitiva sobre el número reproductivo de una enfermedad transmitida por vectores, y la densidad umbral necesaria para la propagación de una enfermedad. Por ejemplo, para

una enfermedad como el paludismo el número reproductivo se puede expresar como: $R_0 = \frac{\beta^2 (N_1/N_2)}{(\psi_1 + \gamma_1)(\psi_2 + \gamma_2)}$ donde N, β , ψ y γ representan el tamaño poblacional, la transmisibilidad, la mortalidad y la tasa de recuperación respectivamente, y los sub-índices 1 y 2 representan a la población humana y de vectores respectivamente. Si la tasa reproductiva básica es mayor que uno, entonces la enfermedad persiste en la población. Esto es equivalente a decir $D_v = N_1/N_2 > \frac{(\psi_1 + \gamma_1)(\psi_2 + \gamma_2)}{\beta^2}$, o sea la densidad de vectores (D_v) debe superar un valor umbral directamente relacionado con las tasas de mortalidad y recuperación, e inversamente relacionado con la transmisibilidad. Todos los parámetros de esta relación, en particular la transmisibilidad que involucra la tasa de contacto y la probabilidad que dicho contacto resulte en infección son afectadas por las variables climáticas (Canals 2013).

Ejemplos y situación en Chile

La población de vectores y la transmisión de enfermedades transmitidas por vectores se ven afectados por las variables climáticas. Por ejemplo, se ha reportado de que: las bajas temperaturas matan a las larvas y los huevos de *Aedes aegypti*, la temperatura afecta a la replicación del patógeno, la maduración y la esperanza de vida infectante de los vectores (Reiter 2008). Las epidemias de dengue se correlacionan con las precipitaciones (Chadee et al. 2006), temperaturas y humedad relativa (Wu 2007), el aumento de las temperaturas aumentan la estación de transmisión en las regiones templadas (Jetten & Focks 1997). En una revisión reciente Van Kleef et al. (2009) documentan el efecto del cambio climático en diferentes escalas temporales y espaciales proponiendo un aumento en el potencial de transmisión de la población en riesgo y una extensión de la zona geográfica del Dengue (Jetten & Focks 1997, Patz 1998, Hales 2002, Rogers 2006, Wu 2009, Russell 2009, Bhatt et al. 2013). Además, el efecto de las variables climáticas en la transmisión de la malaria está bien documentado. Por ejemplo su prevalencia se ha asociado con la precipitación (Lindsay & Martens, 1998), la temperatura (Craig et al. 2004, Ye et al. 2007), temperaturas de la superficie del mar, ciclos El Niño - La Niña (Thomson et al. 2006, Mabaso et al. 2007). En referencia al cambio climático, se ha propuesto que en África la incidencia puede disminuir en las zonas de alta temperatura y aumentar en otras (Small et al. 2003), que puede

haber una disminución de la prevalencia en las tierras altas y tropicales de África y Sudáfrica y puede ser aumento en el Sáhara y África Oriental (Parhan & Michael 2010, Emert et al. 2012). Otros autores proponen un aumento del 16-28% en la exposición de persona mes (Tanser et al. 2003). Sin embargo, otros informes en parte contradicen estas propuestas, porque los factores locales podrían confundirse con los efectos del clima (Reiter et al. 2004). En Leishmaniasis, como en malaria y dengue, se ha informado de una fuerte asociación entre el clima y la incidencia, en relación con los ciclos El Niño - La Niña en Colombia y Brasil (Franke et al. 2002, Cárdenas et al. 2006).

El Virus West Nile es transmitido por mosquitos del género *Culex*, y es hoy una de las principales amenazas por su rápida expansión global (Gubler 2010). Una vez más, las variables climáticas tienen gran relación con su prevalencia. Por ejemplo, el número de casos está más correlacionado con la temperatura extrema con alta humedad y la abundancia de vectores se correlaciona con la temperatura y las precipitaciones (Pecoraro et al. 2007, Deichmaister & Telang 2010). También hay muchos estudios que documentan el efecto de las variables climáticas en los vectores de la enfermedad de Chagas. Por ejemplo, se ha reportado que la distribución de los vectores de la enfermedad de Chagas se asocia con altas temperaturas, baja humedad relativa y asociaciones particulares de plantas (Carcavallo 1997, Lorenzo & Lazzari 1999, Dumonteil et al. 2002), la dispersión de los insectos adultos es mayor a temperaturas más altas y es estacional (Prokopec-Vasquez et al. 2006, Abraham et al. 2011, Schofield et al., 1992).

Hay una gran cantidad de literatura científica sobre el efecto del cambio climático en la incidencia de enfermedades transmitidas por vectores. Sin embargo, los estudios específicos que describen el impacto del cambio ambiental sobre estas enfermedades no son abundantes, sobre todo en el contexto de América del Sur y en particular en Chile (Pinto et al. 2008).

En Chile, la epidemiología de la enfermedad de Chagas y la distribución de sus vectores es tal vez lo más estudiado (Pino et al. 2015, Figueroa et al. 2015). Se ha establecido la relación entre la variabilidad climática y la población del vector. Por ejemplo, la distribución de los vectores está bien explicado por factores climáticos en macro-escala,

pero a micro-escala, la distribución responde a las variaciones microambientales y la disponibilidad de recursos (Hernández et al. 2013). Están bien documentados los efectos de las variables climáticas en la mortalidad, la fecundidad, los parámetros de población, la proporción de vectores infectados, amplitud del nicho trófico, amplitud y ámbito de hogar (Canals et al. 1991, Canals et al. 1992, Canals et al. 1994, Ordenes et al. 1996, Canals et al. 1997, Ehrenfeld et al. 1998, Canals et al. 1999, Canals et al. 2000, Acuña - Retamar et al. 2009, Canals et al. 2001, Cattán et al. 2002, Botto-Mahan et al. 2005). Se han propuesto modelos matemáticos de la dinámica de Chagas (Canals & Cattán 1992) y estimaciones de la capacidad vectorial, la eficiencia y el impacto vectorial (Canals et al. 1993). Recientemente se han detectado focos silvestres de *T. infestans* (Bacigalupo et al. 2006, Bacigalupo et al. 2010).

Las enfermedades transmitidas por mosquitos, como el dengue, la malaria, la leishmaniasis y la Encefalitis de West Nile no están presentes en Chile continental, pero los vectores muestran diferentes situaciones.

En Chile las poblaciones continentales del mosquito *Aedes aegypti*, vector del dengue, estuvieron presentes hasta un último reporte en 1961. La enfermedad probablemente existía en Iquique en 1889 (Laval 2003). Sin embargo, inesperadamente, en el año 2000 se detectaron poblaciones de *Aedes aegypti* en Isla de Pascua (Olea 2003). Y en 2002 se produjo un brote de dengue (DENV-1). Eso habría se habría originado a partir de viajeros infectados, en Tahití y Hawái debido a que el virus circuló en el año 2001 en esta área y la caracterización de nucleótidos está estrechamente relacionado con los virus polinésicos. El dengue reapareció en 2006, 2007, 2008, 2009, 2011 con 3, 27, 25, 25 y 1 casos, respectivamente y actualmente en 2016 se están detectando nuevos casos. Los modelos matemáticos predicen futuros brotes epidémicos de tamaño decreciente, pero se advierte que el principal peligro radica en las epidemias de dengue hemorrágico, como resultado de la introducción de nuevos serotipos (Canals et al. 2012). En Chile desde mediados del siglo XX, desde su erradicación, no se han reportado casos autóctonos de malaria. Sin embargo, hay zonas del norte en las que se ha detectado el vector. Por ejemplo, en los años 1984, 1985, 1998, 2001 y 2012 se detectaron poblaciones de *Anopheles pseudopunctipennis* en Lluta, Azapa,

Chaca, Camarones, Pachica, Tarapacá y Huarasiña. Recientemente, se ha informado de la presencia del vector de la leishmaniasis (*Lutzomyia* sp.) en Putre, un pequeño pueblo en el norte de Chile (*Lutzomyia* sp.) (González 2013). El virus de West Nile no se ha detectado, pero hay riqueza de especies de *Culex* spp. Así que es un peligro potencial.

De este breve análisis, es posible identificar que Chile tiene una situación privilegiada en América del Sur, con una baja cantidad de enfermedades transmitidas por vectores. Sin embargo, todas las condiciones especificadas están estrictamente relacionadas con la variabilidad del clima, lo que podría cambiar el escenario como consecuencia del cambio climático global. La principal área geográfica de preocupación potencial es el norte de Chile, ya que en esa zona se actualmente detectan poblaciones de vectores de la malaria y el reciente hallazgo de *Lutzomyia* sp., vector de la leishmaniasis. Pero también se debe estar preocupado por la posible emergencia del virus de West Nile ya que contamos con mosquitos *Culex* spp y la extensión del territorio de los vectores de la enfermedad de Chagas.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en i) la relación entre las variables climáticas y parámetros poblacionales de vectores, ii) las relaciones de los parámetros de la población de los vectores con tasas de transmisión de patógenos (R_0), iii) temporal y espacialmente explícita de modelado matemático, iv) la simulación bajo diferentes escenarios de cambio global y v) las medidas de prevención y adaptación.

Referencias

- Acuña-Retamar M, Botto-Mahan C, Canals M, Correa P, Cattán PE. Comparative population dynamics of the bug *Mepraia spinolai*, a sylvatic vector of Chagas's disease, in different hosts. *Med Vet Entomol*. 2009; 23:106-110.
- Andrewartha HG, Birch LCh. The distribution and abundance of animals. Chicago:Chicago University Press; 1954.
- Angilletta MJ Jr, Niewiarowski PH, Navas CA. The evolution of thermal physiology in ectotherms. *J Therm Biol*. 2002; 27: 249-268
- Azad AF, Radulovic S, Higgins JA, Noden BH, Troyer JM. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. *Emerg Infect Dis*. 1997; 3: 319 - 327.
- Bacigalupo A, Segura JA, García A, Hidalgo J, Galuppo S, Cattán PE. Primer hallazgo de vectores de la enfermedad de Chagas asociados a matorrales silvestres en la Región Metropolitana, Chile. *Rev Med Chile*. 2006; 134:1230-1236.
- Bacigalupo A, Torres-Pérez F, Segovia V, García A, Correa JP, Moreno L, et al. Sylvatic foci of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in Chile: description of a new focus and challenges for control programs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105(5):633-641.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013; doi:10.1038/nature12060. 2-5.
- Botto-Mahan C, Cattán PE, Canals M, Acuña M. Seasonal variation in the home range and host availability of the blood-sucking insect *Mepraia spinolai* in wild environment *Acta Tropica* 2005; 95: 160-163.
- Canals M. Thermal ecology of small mammals. *Biol Res*. 1998; 31: 367-374.
- Canals M. 2013. Modelos matemáticos y parasitosis. In Apt W (ed). *Parasitología Humana*. Mexico: Mc Graw-Hill ; 2013. Pp 675-775.
- Canals M, Cattán PE, Valderas J, Solís R. Biología de poblaciones de *Triatoma infestans*: Fluctuaciones de la mortalidad y fertilidad. *Rev Med Chile*. 1991; 119(9):979-983.
- Canals M, Cattán PE, Valderas J, Solís R. Efectos poblacionales de fluctuaciones de mortalidad y fecundidad en *Triatoma infestans*: Simulación mediante matrices de Leslie. *Rev Med Chile*. 1991; 119 (11):1239-1242.

- Canals M, Cattán PE. Dinámica de transmisión de la infección de la infección chagásica en Chile: Modelo y simulación. *Rev Med Chile*. 1992; 120 (12): 1359-1365.
- Canals M, Cattán PE, Ehrenfeld M. Algunas estimaciones numéricas de la importancia epidemiológica de los vectores de la enfermedad de Chagas en Chile. *Parasitol al Día*. 1993; 17: 79-86.
- Canals M, Cattán PE, Ehrenfeld M. Dinámica comparada de cohortes de *T. infestans* en ambiente habitacional. *Rev Med Chile*. 1994; 122(9):993-997.
- Canals M, Cattán PE, Ehrenfeld M. Sobrevivencia de *Triatoma spinolai* en ambiente habitacional. *Parasitol al Día*. 1994; 18(3):82-87.
- Canals M, Solís R, Valderas J, Ehrenfeld M, Cattán PE. Preliminary studies on temperature selection and activity cycle of Chilean vectors of the Chagas disease. *J Med Entomol*. 1997; 34(1):11-17.
- Canals M, Bustamante RO, Ehrenfeld M., & Cattán P.E. Assessing The impact of insect vectors on animal populations. *Acta Biotheor*. 1999; 46: 337-345.
- Canals M, Ehrenfeld M, Solís R, Cruzat L, Pinochet A, Tapia C, Cattán PE. Biología comparada de *Mepraia Spinolai* en condiciones de laboratorio y terreno: cinco años de estudio. *Parasitol al Día* 1998; 22: 72-78.
- Canals M, Solís R, Tapia C, Ehrenfeld M, Cattán PE. Comparison of some behavioural and physiological parameters of the feeding of *Triatoma infestans* KLUG, 1834 and *Mepraia spinolai* PORTER, 1934; vectors of the Chagas's disease in Chile. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94(5):687-692.
- Canals M, Ehrenfeld M, Cattán PE. Situación de *Mepraia Spinolai*, vector silvestre de la enfermedad de Chagas en Chile, en relación con otros vectores, desde la perspectiva de sus fuentes de alimentación. *Rev Med Chile* 2000; 128:1108-1112.
- Canals M, Cruzat L, Ehrenfeld M, Molina MC, Ferreira A, Cattán PE. Blood sources of *Mepraia spinolai* (Hemiptera Reduviidae), wild vector of Chagas's disease in Chile. *J MedEntomol*. 2001; 38(2): 303-307.
- Cattán PE, Pinochet C, Botto-Mahan C, Acuña MI & Canals M. Abundance of *Mepraia spinolai* in a periurban zone of Chile. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(3): 285-287.
- Canals M, Bustamante RO, Ehrenfeld M, Cattán P.E. Assessing The impact of insect vectors on animal populations. *Acta Biotheoretica* 1999; 46: 337-345.
- Canals M, González CR, Canals A, Figueroa DP. Dinámica epidemiológica del dengue en Isla de Pascua. *Rev Chil de Infect* 2012; 29(4): 388-94.
- Carcavallo RU. Factores climáticos. Su modificación en el microhábitat y las posibilidades en relación con el cambio climático global. *Acta Toxicológica Argentina* 1997; 5: 15-21.
- Cardenas R, Sandoval CM, Rodríguez-Morales AJ, Franco-Paredes C. Impact of climate variability in the occurrence of leishmaniasis in northeastern Colombia. *American J Trop Med Hyg*. 2006; 75: 273-277.
- Chadee DD, Shrivnauth B, Rawlins SC, Chen AA. Climate, mosquito indices and the epidemiology of dengue fever in Trinidad (2002-2004). *Annal Trop Med Parasitology*. 2007; 101:1-9
- Craig MH, Kleinschmidt I, Nawn JB, le Sueur D, Sharp BL. Exploring 30 years of malaria case data in KwaZulu-Natal, South Africa: part I. The impact of climatic factors. *Trop Med Int Health* 2004; 9:1247-1257.
- Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife – Threats to biodiversity and human health. *Science* 2000; 287: 443 – 449.
- Daszak P, Berger L, Cunningham AA, Hyatt AD, Green DE, Speare R. Emerging infectious diseases and amphibian population declines. *Emerg Infect Dis*. 1999; 5: 735 – 748.
- Deichmeister JM, Telang A. Abundance of West Nile virus mosquito vectors in relation to climate and landscape variables. *J Vector Ecol*. 2010; 36(1): 75-85.
- Dumonteil E, Gourbiere S, Barrera-Perez M, Rodríguez-Felix E, Ruiz H, Ruiz-Piña H, et al. Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan peninsula of Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67, 176-183.
- Ehrenfeld M, Canals M, Cattán PE. Population parameters of *Triatoma spinolai* under different environmental conditions and densities. *J. Med. Entomol*. 1998; 35(5): 740-744.
- Emert V, Fink AH, Morse AP, Paeth H. The Impact of Regional Climate Change on Malaria Risk due to Greenhouse Forcing and Land-Use Changes in Tropical Africa. *Env Health Pers*. 2012; 120 (1): 77-84.
- Figueroa D, Scott, Hamilton-West C, González CR, & Canals M. 2015. Mosquitoes: Diseases vectors in context of climate change *Parasitol Latinoam*. 64(2):42-53.

- Franke CR, Ziller M, Staubach C, Latif M. Impact of the El Niño/Southern Oscillation on Visceral Leishmaniasis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(9): 914-917.
- Gilloly LF, Brown JH, Wets GB, Savage VM, Charnov EL. Effects of Size and Temperature on Metabolic Rate. *Science* 2001; 293:2248-2251.
- Gonzalez C. Reporte de *Lutzomyia* (Diptera; Sychodidae) en Chile. *Parasitol. al Día* 2013; 4: 2.
- Gorman T. La criptosporidiosis: una nueva entidad clínica. *Mon Med Vet.* 1987; 9: 52 – 60.
- Gubler DJ, Reiter P, Ebi KL, Yap W, Nasci R, Patz JA. Climate Variability and Change in the United States: Potential Impacts on Vector and Rodent-Borne Diseases. *Env Health Pers.* 2001; 109: 1223-233.
- Gubler DJ. The Global Threat of Emergent/Re-emergent Vector-Borne Diseases. Pp 39-62. In Atkinson W (ed.). *Vector biology, ecology and control.* London: Springer; 2010.
- Guerrant RL. Cryptosporidiosis: an emerging, highly infectious threat. *Emerg Infect. Dis.* 1997; 3: 51 – 57.
- Hales S, de Wet N, Maindonald J. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet.* 2002; 360:830-834.
- Hernandez J, Núñez I, Bacigalupo A, Cattán PE. Modeling the spatial distribution of Chagas disease vectors using environmental variables and people's knowledge. *Int J Health Geogr.* 2013; 12:29
- Jetten TH, Focks DA. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *Amer J Trop Med Hyg.* 1997; 57: 285-297.
- Kausrud K, Okland B, Skarpaas O, Gregoire JC, Erbilgin N, Stenseth NChr. Population dynamics in changing environments: the case of an eruptive forest pest species. *Biol Rev.* 2011; 87(1):34-51.
- Laval E. ¿Hubo dengue autóctono en Chile?. *Rev Chil Infectol.* 2003; 98-9.
- Lehane M. *The biology of blood sucking insects.* New York: Cambridge University Press; 2005.
- Lilley B, Lammie P, Dikerson J, Eberhard M. An increase in hookworm infection temporally associated with ecologic change. *Emerg Inf Dis.* 1997; 3: 391 – 393.
- Lindgren E, Talleklint L, Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Env Health Pers* 2000; 108:119–123
- Lindsay SW, Martens P. Malaria in the African high-lands: past, present and future. *Bull World Health Organ.* 1998; 76(1):33–45.
- Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Kelley PW, Myers MF, Peters CJ. Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science* 1999; 285:397–400.
- Lorenzo MG, Lazzari CR. Temperature and relative humidity affect the selection of shelters by *Triatoma infestans*, vector of Chagas disease. *Acta Trop.* 1999; 72, 241-249.
- Lloyd-Smith J, Dylan G, Pepin KM, Pitzer VE, Pullian JR, Dobson AP, et al. Epidemic Dynamics at the human-animal interface. *Science* 2009; 326: 1362-1367.
- Mabaso MLH, Craig M, Ross A, Smith T. Environmental predictors of the seasonality of malaria transmission in Africa: The challenge." *Amer J Trop Med Hyg* 2007a; 76(1): 33–38.
- Mabaso MLH, Kleinschmidt I, Sharp B, Smith T. "El Nino Southern Oscillation (ENSO) and annual malaria incidence in Southern Africa." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2007b; 101(4): 326–330.
- MacDonald G. *The Epidemiology and Control of Malaria.* London: Oxford University Press; 1957.
- Meltzer MI, Atkins CI, Santibanez S, Knust B, Petersen BW, Ervin ED, et al. Estimating the future number of cases in the Ebola Epidemic Liberia and Sierra Leona, 2014-2015. Center for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report. Early Release 2014; 63: 1-14.
- Meyer ME, Meagher M. Brucellosis in free – ranging Bison (Bison bison) in Yellowstone, Grand Teton and Wood Buffalo National Parks: a review. *J Wild Dis.* 1995; 31: 579 – 598.
- Mills JN, Childs JE. Ecologic studies of rodents reservoirs: their relevance for human health. *Emerg Inf Dis.* 1998; 4: 529 – 537.
- Olea P. Primer caso de dengue autóctono atendido en el hospital de enfermedades infecciosas Dr. Lucio Córdova. *Rev Chil Infectol.* 2003; 20: 129-32.
- Ordenes H, Ehrenfeld M, Cattán PE, Canals M. Infección tripano-triatomina de *Triatoma spinolai* en una zona de riesgo epidemiológico. *Rev. Med. Chile* 1996; 124:1053-1057.

- Parham PE, Michael E. Modeling the Effects of Weather and Climate Change on Malaria Transmission. *Env Health Pers.* 2010; 118(5): 620-626.
- Patz J, Martens W, Focks D et al. Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *EnvHealth Pers.* 1998; 106:147-153.
- Pino P, Iglesias V, Garreaud R, Cortés, S, **Canals M**, Folch W, et al. Chile confronts its environmental health future after 25 years of accelerated growth. *Annals of Global Health.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2015.06.008>.
- Pinto J, Bonacic C, Hamilton-West C, Romero J, Lubroth J. Climate change and animal diseases in South America. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2008; 27, 599-613.
- Vazquez-Prokopec GM, Ceballos LA, Cecere MC, Gurtler RE. Seasonal variations of microclimatic conditions in domestic and peridomestic habitats of *Triatoma infestans* in rural northwest Argentina. *Acta Tropica* 2002; 84: 229-238
- Pecoraro HL, Day HL, Reineke R, Stevens N, Withey JC, Marzluff JM, et al. Climatic and landscape correlates for potential West Nile virus mosquito vectors in the Seattle region. *J Vector Ecol.* 2007; 32: 22-28.
- Talleklint L, Jaenson TG. Increasing geographical distribution and density of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in central and northern Sweden. *J Med Entomol.* 1998; 35(4):521-6.
- Reeves WC, Hardy JL, Reisen WK, Milby MM. Potential effects of global warming on mosquito borne arbo-viruses. *J Med Entomol.* 1994; 31: 323-332.
- Reiter P, Thomas CJ, Atkinson P, Randolph SE, Rogers DJ, Shanks GD, et al. Global warming and malaria: a call for accuracy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 323.
- Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease: knowing the horse before hitching the cart. *Rev Sci Tech.* 2008; 27(2):383-98.
- Rogers DJ, Wilson AJ, Hay SI et al. The global distribution of yellow fever and dengue. *Adv Parasitol.* 2006; 62:181-220.
- Russell R, Currie B, Lindsay M. Dengue and climate change in Australia: predictions for the future should incorporate knowledge from the past. *Med J Aust* 2009; 190:265- 268.
- Schofield CJ, Lehane MJ, McEwan P, Catalá SS, Gorla DE. Dispersive flight by *Triatoma infestans* under natural climatic conditions in Argentina. *Med Vet Entomol.* 1992; 6:313-317).
- Small J, Goetz SJ, Hay SI. Climatic suitability for malaria transmission in Africa, 1911-1995. *Proc Nat Ac SciUSA.* 2003; 100(26): 15341-15345.
- Tanser FC, Sharp B, le Sueur D. Potential effect of climate change on malaria transmission in Africa. *Lancet* 2003, 362: 1792-1798.
- Thomson MC, Doblas-Reyes FJ, Mason SJ, Hagedorn R, Connor SJ, Phindela T, et al. Malaria early warnings based on seasonal climate forecasts from multi-model ensembles. *Nature* 2006; 439: 576-579.
- Wu PC, Guo HR, Lung SC, Lin CY, Su HJ. Weather as an effective predictor for occurrence of dengue fever in Taiwan. *Acta Tropica.* 2007; 103 : 50-7.
- Van Kleef E, Bambrick H, Hales S. The geographic distribution of dengue fever and the potential influence of global climate change. *Tropika* 2013; 1-22. [TropIKA.net http://journal.tropika.net](http://journal.tropika.net)
- Wasson K, Peper KL. Mammalian microsporidiosis. *Vet Pathol.* 2000; 37: 113 - 128.
- Wolfe ND, Dunaban CP, Diamond J. Origins of mayor human infectious diseases. *Nature* 2007; 447: 279-283.
- Wu P, Lay J, Guo H. Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Sci Total Environ.* 2009; 407:2224-2233.
- Ye Y, Kyobutungi, Louis VR, Sauerborn R. Micro-epidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria: Is there any difference in transmission risk between neighbouring villages? *Malaria Journal.* 2000; 6:46.