

Incorporación de la metodología geoestadística a la vigilancia de la gripe en una red centinela

J.J. Abellán / O. Zurriaga / M.A. Martínez-Beneito / J. Peñalver / T. Molins

Servicio de Epidemiología. Dirección General para la Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

Correspondencia: Óscar Zurriaga Lloréns. Servicio de Epidemiología. Dirección General para la Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Micer Mascó, 31-33. 46010 Valencia.
Correo electrónico: zurriaga_osc@gva.es

El presente trabajo ha sido financiado, en parte, por una beca para proyectos de investigación del Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (078/1998).

Recibido: 17 de octubre de 2001
Aceptado: 22 de febrero de 2002.

(Incorporation of geostatistical methodology for influenza surveillance in a sentinel network)

Resumen

Objetivo: Valorar la descripción geoestadística realizada de los datos de gripe recogidos a través de la Red Centinela Sanitaria de la Comunidad Valenciana (RCSCV) mediante la utilización del método kriging con la finalidad de evaluar la posibilidad de su incorporación a la vigilancia rutinaria

Método: Se han utilizado los datos de vigilancia de gripe de la RCSCV en tres temporadas gripales (1997-1998, 1998-1999 y 1999-2000), construyéndose una matriz de datos de incidencia de gripe geocodificada. La distribución geográfica fue estudiada mediante la técnica geoestadística kriging, que permite estimar la incidencia de la enfermedad en cualquier punto del territorio, a partir de la incidencia observada en unos pocos puntos estratégicamente distribuidos. Se elaboraron mapas de curvas de isoincidencia de gripe para cada semana. La valoración de la técnica se realizó mediante validación cruzada.

Resultados: En la mayoría de las semanas, los valores tanto de la desviación estándar (DE) reducida, como de la media reducida estuvieron cercanos a los valores considerados óptimos (0 o 1, respectivamente), y sólo en la última temporada se obtuvieron valores de la DE reducida alejados de los considerados como de buen ajuste en 12 de las 20 semanas. La estimación de tasas en todas las temporadas demostró una coherencia en su distribución espacial. También se observó coherencia en la evolución temporal.

Conclusiones: En la mayoría de las situaciones los resultados pueden considerarse aceptables, no requiere recursos informáticos extraordinarios ni un empleo de tiempo excesivo, y necesita tan sólo una adaptación anual. Su facilidad de uso lo hace apto para su utilización como una técnica de rutina, pese a que puede mejorarse la precisión de las estimaciones, incrementando la complejidad del modelo.

Palabras clave: Gripe. Mapas. Vigilancia centinela. Kriging.

Abstract

Objectives: To evaluate geostatistical description of influenza data from the Valencian Sentinel Network (VSN) in Spain using the kriging method and to assess the possibility of incorporating this method into routine surveillance.

Methods: We use influenza surveillance data on three influenza seasons (1997-1998, 1998-1999 and 1999-2000) from the VSN to construct a geocoded data matrix of the incidence of this disease. The geographic distribution was studied using the kriging method, which enables estimation of the incidence in a few strategically distributed points. Influenza iso-incidence maps for each week were plotted. Cross validation was used to evaluate the method.

Results: In most of the weeks, the values of reduced standard deviation and reduced mean were close to the optimal values (0 and 1, respectively). Out of range reduced standard deviation values were found in 12 of 20 weeks in the last season only. The estimation of rates in all three seasons showed coherence in spatial distribution and temporal evolution.

Conclusions: In most situations the results were acceptable. The method does not require extra computer resources or an excessive amount of time and requires only annual adaptation. Because it is easy to use, the technique is appropriate for routine use but the accuracy of estimations could be improved by increasing the complexity of the model.

Key words: Influenza. Maps. Sentinel surveillance. Kriging.

Introducción

La importante repercusión que tiene la gripe sobre la mortalidad¹⁻² y otros aspectos de la salud³ y la existencia de pandemias (varias de las cuales han ocurrido en los últimos 100 años⁴), debidas a la capacidad de los virus de la gripe de experimentar cambios antigénicos, hacen que la vigilancia de esta enfermedad deba ser considerada una prioridad.

El sistema de vigilancia mediante declaración universal de casos agregados no siempre proporciona elementos de especificidad y rapidez en la comunicación de datos, que se consideran vitales en la vigilancia de esta enfermedad. Por ello, la utilización de sistemas centinelas para esta vigilancia es una actividad introducida hace tiempo en distintos países⁵⁻⁸, empezando a convertirse en tradición en alguno de ellos⁹. En España las redes centinelas son relativamente recientes¹⁰, habiendo sido utilizadas en la vigilancia o el estudio de una amplia variedad de problemas de salud¹¹⁻¹³, entre ellos la gripe^{6,14}. Las redes centinela permiten acceder a un conocimiento de la incidencia de la gripe en un tiempo breve, proporcionando datos sobre la edad, el sexo, el estado vacunal y la tipificación de los virus circulantes, lo que permite una descripción oportuna, fiable y representativa de la enfermedad¹⁵ que posibilita plantear la realización de actividades de prevención y control.

La descripción debe contemplar cómo se distribuye la enfermedad en el espacio dentro del ciclo de la epidemia¹⁶, además de otros aspectos¹⁷, siendo la utilización de técnicas cartográficas la manera más adecuada de realizarlo. Las técnicas habituales de representación geográfica¹⁸, ya sean más tradicionales o más actuales, requieren disponer de datos sobre incidencia de la enfermedad, en todas las unidades territoriales que componen la región estudiada, pero la característica de los sistemas centinelas de disponer de un número necesariamente limitado de puntos de notificación, que no abarcan la totalidad del territorio, reduce las posibilidades de realizar una representación espacial mediante los métodos cartográficos habituales, debiendo por ello utilizarse otras aproximaciones, desde el punto de vista del análisis espacial, para la elaboración de mapas.

Entre estas aproximaciones, ha sido propuesta, en el caso de los datos de vigilancia de gripe de las redes centinelas, el método kriging^{19,20}, usado con asiduidad en el ámbito de la geología para la descripción y el análisis de la distribución espacial de variables como las características del suelo o las vetas de minerales^{21,22}, y también utilizado en la cartografía de enfermedades poco frecuentes²³.

El objetivo del presente trabajo es valorar la descripción geoestadística realizada de los datos de gripe

recogidos a través de la Red Centinela Sanitaria de la Comunidad Valenciana mediante la utilización del método kriging, con la finalidad de evaluar la posibilidad de su incorporación a la vigilancia rutinaria, basándonos en la validez del método, su fiabilidad, la facilidad de uso y su adaptación a las características del sistema y del territorio.

Material y método

La vigilancia de gripe de la Red Centinela Sanitaria de la Comunidad Valenciana (RCSCV) ha estado integrada en la temporada 1997-1998 por 20 médicos generales y 5 pediatras, en la de 1998-1999 por 23 médicos generales y 5 pediatras y en la de 1999-2000 por 25 médicos generales y 5 pediatras. Estos profesionales registraron semanalmente cada caso de gripe atendido en sus consultas, así como sus características, según la definición establecida; además, un día por semana tomaron muestras de exudado faríngeo de los enfermos que fueron enviadas al laboratorio de referencia para la tipificación de virus. La vigilancia de la gripe mediante la RCSCV se inicia en la semana 42 de cada año y finaliza la semana 20 del año siguiente.

Se disponía de información de la población asignada a cada médico (distribución por edad y sexo) así como de la geocodificación (coordenadas UTM) del centro donde desempeña su labor.

Se calculó la incidencia de gripe asociada a cada uno de los médicos, lo que dio como resultado un vector de datos de incidencia de gripe, geocodificado, con tantos puntos como notificadores para cada semana de la temporada epidémica. El fichero de datos tenía una estructura de tabla con los siguientes campos: código de médico centinela, coordenadas (x, y) y tasa semanal.

La distribución geográfica fue estudiada mediante la técnica geoestadística kriging que permite estimar la incidencia de la enfermedad, a partir de la incidencia observada en unos pocos puntos estratégicamente distribuidos, en cualquier punto del territorio aunque en dicho punto no exista notificador.

En concreto esta técnica supone que las tasas $\{t(x_1, y_1), t(x_2, y_2), \dots, t(x_n, y_n)\}$ de una semana concreta están generadas por un proceso estocástico $\{t(x, y); (x, y) \in R^2\}$ estacionario intrínseco, es decir que verifica los siguientes aspectos:

1. La tasa de gripe en cualquier punto de la región varía alrededor de un cierto valor, es decir, $\forall i = 1, \dots, n, E[t(x_i, y_i)] = \mu$.

2. La variabilidad de la tasa de gripe es la misma en cualquier punto de la región y consta de dos fuentes, $\forall i = 1, \dots, n$ y $V[t(x_i, y_i)] = \sigma^2 + \tau^2$, donde σ^2 es la

variancia de la gripe en sí y τ^2 es la variancia del error de medida de la gripe.

3. La relación entre las tasas de dos puntos $t(x_i, y_i)$ y $t(x_j, y_j)$ depende únicamente de la distancia que los separa, lo que se expresa como $V[t(x_i, y_i) - t(x_j, y_j)] = 2\gamma(h_{ij})$, donde h_{ij} es la distancia euclídea entre los dos puntos y $\gamma(h)$ es una función que sólo depende de esa distancia y que recibe el nombre de semivariograma.

En el anexo 1 se puede encontrar un desarrollo mucho más completo de la formulación de la técnica, así como del proceso seguido para llevar a cabo la predicción en puntos donde no existe notificador. Es necesario destacar que la predicción $\hat{t}(x_0, y_0)$ de la tasa en un punto genérico de la Comunidad Valenciana se obtiene a partir de una combinación lineal de las tasas observadas en los puntos con notificador, esto es:

$$\hat{t}(x_0, y_0) = \sum_{i=1}^n \lambda_i t(x_i, y_i)$$

donde los λ_i vienen determinados por el kriging. Es decir, que el kriging no proporciona sino un predictor lineal. Eso sí, se puede demostrar que entre todos los predictores lineales no sesgados, el kriging proporciona el de mínima variancia.

La distribución espacial fue estudiada sólo en aquellas semanas calificadas como período epidémico en función de la incidencia y la circulación de virus detectadas, aunque para homogeneizar las tres temporadas para este estudio se han utilizado los datos de las semanas 43 a la 10.

Los puntos de notificación representan la ubicación (según coordenadas UTM) de cada uno de los médicos participantes en la vigilancia de la gripe en la RCSCV, existiendo al menos un médico por área de salud (división administrativa sanitaria) con el fin de cubrir todo el territorio. Una vez que se dispone de los datos, se establece una cuadrícula o malla sobre todo el territorio de la Comunitat Valenciana y se estima la tasa de gripe en cada una de las celdillas mediante kriging.

La estimación de las tasas en la malla de puntos que cubre la Comunidad Valenciana se ha realizado mediante el paquete estadístico S-PLUS y su módulo de estadística espacial S+SPATIALSTATS.

Con los resultados obtenidos se elaboraron mapas de curvas de isoincidencia de gripe para cada semana. Los mapas se han representado con el paquete estadístico SPLUS.

La valoración de la técnica (determinación de la bondad del ajuste de la estimación de las tasas de gripe en la malla de puntos) se realizó mediante validación cruzada. Este proceso consiste en eliminar cada uno de los puntos observados y estimarlo a partir de los restantes, con lo que tenemos, para cada punto con observación de gripe, una estimación hecha a partir del

resto de puntos, y podemos comparar si las tasas estimadas se asemejan o no a las observadas. Eso lo hacemos a través de dos medidas:

1. Media reducida: $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (t(x_i, y_i) - \hat{t}(x_i, y_i))$.

2. Variancia reducida: $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{t(x_i, y_i) - \hat{t}(x_i, y_i)}{\sigma_{\hat{t}(x_i, y_i)}} \right)^2$.

En caso de buen ajuste, sus valores habrían de estar alrededor del 0 y el 1, respectivamente.

Resultados

Los datos necesarios fueron obtenidos de manera rutinaria cada semana, variando ligeramente la aplicación para su gestión (Microsoft Access), de modo que la matriz de datos necesaria para realizar la representación espacial estuviera disponible de forma automática. El tiempo de computación necesario para realizar cada mapa con una malla constituida por 16.800 puntos, fue de unos 4 min con un ordenador dotado de un procesador Pentium II de 400 MHz.

La gráfica de la figura 1 ilustra un ejemplo de la nube de puntos del semivariograma, el semivariograma empírico y el teórico ajustado.

En la figura 2 se pueden observar los mapas de gripe predichos con kriging para algunas semanas seleccionadas, que presentan las curvas de isoincidencia semanal. La serie completa de los mapas de cada temporada está disponible en Internet (<http://dgsan.san.gva.es/sscc/epidemiologia/estudios/estudios.htm>).

Los resultados obtenidos en las temporadas gripales 1997-1998, 1998-1999 y 1999-2000 para cada se-

Figura 1. Nube del semivariograma (puntos no rellenos), semivariograma empírico (puntos rellenos) y semivariograma teórico ajustado (línea) correspondientes a la semana 2 del año 1998.

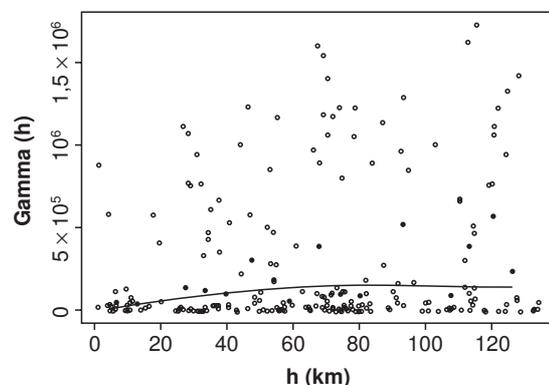


Figura 2. Modelo de mapas de isoincidencia de gripe en la Comunidad Valenciana, obtenidos mediante el método kriging en semanas seleccionadas.

mana en la aplicación del método en el territorio de la Comunidad Valenciana, incluyendo también los correspondientes a la validación cruzada en cada una de las dos medidas, se detallan en las tablas 1-3. Las medidas de bondad de ajuste en una semana en relación con el valor de la tasa de dicha semana dan una idea del funcionamiento del modelo.

En la temporada 1997-1998 la media reducida osciló entre los valores $-0,44$ y $0,63$ y la desviación estándar (DE) reducida presentó un rango entre $0,27$ y $1,93$.

En la temporada 1998-1999 los valores de la media reducida se situaron entre $-0,7$ y $0,99$, mientras que los de la DE reducida estuvieron entre $0,34$ y $1,57$.

En la última temporada, 1999-2000, la media reducida estuvo entre $-0,69$ y $0,75$ y la DE reducida osciló entre $0,08$ y $1,28$.

En las tablas 4 y 5 se presentan las predicciones de las tasas de incidencia semanal de gripe para cada notificador obtenidas mediante kriging, así como los valores observados de dichas tasas. En la tabla 4 se presentan los resultados de la semana 2 del año 1998, ya que se trata de una de las semanas con incidencia más alta de dicha temporada, mientras que en la tabla 5 se incluyen los mismos resultados para la semana 48 del mismo año, que fue una de las semanas con incidencia más baja en toda la temporada.

Tabla 1. Datos correspondientes a la temporada gripal 1997-1998 (tasas por 100.000 habitantes)

Semana	Tasa semanal	Media reducida	Desviación estándar reducida
43	129	0,21	0,64
44	109	0,48	0,55
45	133	0,36	0,88
46	114	0,52	0,42
47	141	0,32	0,57
48	127	0,62	0,5
49	113	0,44	0,62
50	130	0,39	0,32
51	302	0,1	0,95
52	373	0,13	1,93
53	500	0,24	1,33
1	399	0,34	0,68
2	414	-0,24	0,76
3	233	0	0,9
4	275	-0,2	0,81
5	205	-0,44	1,06
6	182	-0,4	0,8
7	93	-0,02	0,69
8	83	-0,16	0,72
9	50	0,22	0,32
10	39	0,02	0,27

Tabla 2. Datos correspondientes a la temporada gripal 1998-1999 (tasas por 100.000 habitantes)

Semana	Tasa semanal	Media reducida	Desviación estándar reducida
43	54	0,4	0,4
44	54	0,57	0,53
45	52	0,82	0,43
46	79	0,7	0,72
47	62	0,46	0,54
48	138	0,26	0,87
49	120	0,93	1,21
50	93	0,63	0,8
51	63	0,99	0,51
52	199	0,03	0,34
1	226	0,98	0,99
2	298	0,35	1,57
3	428	0,21	0,43
4	520	0,26	0,89
5	423	-0,7	0,76
6	514	0,12	0,63
7	592	-0,19	1,14
8	446	-0,13	0,58
9	297	0,41	1,26
10	169	0,33	1,53

Tabla 3. Datos correspondientes a la temporada gripal 1999-2000 (tasas por 100.000 habitantes)

Semana	Tasa semanal	Media reducida	Desviación típica reducida
43	43	0,16	0,33
44	40	-0,12	0,66
45	34	0,16	0,49
46	78	-0,29	0,33
47	68	0,18	0,33
48	51	0,22	0,52
49	24	0,04	0,2
50	66	0,31	0,39
51	84	0,43	0,43
52	190	0,75	0,44
1	264	-0,03	0,35
2	390	0,01	0,81
3	589	-0,69	1,28
4	443	-0,29	0,66
5	526	-0,23	0,82
6	246	-0,07	0,62
7	103	0,14	0,53
8	69	-0,16	0,34
9	31	0,19	0,17
10	15	0,2	0,08

Tabla 4. Tasa por 100.000 habitantes observada y predicha mediante kriging (semana 2 del año 1998)

Centinela	Tasa observada	Tasa predicha
1	0,00	9,70
2	535,48	627,53
3	846,02	738,15
4	72,46	87,48
5	213,52	218,52
6	110,99	121,29
7	63,29	53,70
8	116,82	122,33
9	65,57	62,07
10	258,06	268,82
11	No disponible	60,02
12	193,55	149,07
13	0	29,59
14	106,50	118,72
15	1.185,34	1.555,70
16	4.061,37	3.490,51
17	263,16	415,12
18	230,95	231,94
19	49,48	77,62
20	0	0
21	0	0
22	0	0
23	0	10,63
24	348,43	339,21
25	81,63	90,21
26	No disponible	223,10

Tabla 5. Tasa por 100.000 habitantes observada y predicha mediante kriging (semana 48 del año 1997)

Centinela	Tasa observada	Tasa predicha
1	0,00	6,69
2	No disponible	812,86
3	846,02	824,95
4	217,39	196,08
5	355,87	353,70
6	No disponible	177,13
7	0,00	3,55
8	116,82	119,47
9	0,00	21,64
10	129,03	134,47
11	223,21	183,01
12	64,52	78,91
13	102,46	118,85
14	53,25	62,98
15	431,03	409,75
16	No disponible	333,52
17	0,00	17,74
18	138,57	141,58
19	98,96	100,46
20	51,60	50,59
21	0,00	1,57
22	No disponible	7,27
23	0,00	5,75
24	232,29	228,21
25	81,63	82,61
26	No disponible	180,42

Discusión

El método kriging ya ha demostrado su utilidad en la representación espacial de la gripe en otros ámbitos¹⁹, pero no había sido probado con esta finalidad en territorios distintos con condicionantes diferentes. La hipótesis de que la tasa media de gripe es constante en toda la región para una semana dada se contrastó en todas y cada una de las semanas y no se encontró evidencia en los datos de la existencia de una tendencia en la misma, ni lineal ni cuadrática. La representación gráfica mediante este método presenta ciertas limitaciones en el caso concreto estudiado, como la forma del territorio, ya que la Comunidad Valenciana presenta una considerable mayor distancia norte-sur que este-oeste, la distribución heterogénea de la población, situada mayoritariamente en la costa, y la ubicación de los puntos de notificación en las áreas pobladas. Todos estos factores, unidos a la necesaria limitación de puntos de observación inherente al sistema centinela, condicionan la capacidad de plantearse la representación espacial del fenómeno estudiado.

No obstante, con el método propuesto, en la mayoría de las semanas los valores tanto de la DE redu-

cida como de la media reducida estuvieron cercanos a los considerados óptimos, y sólo en la última temporada se obtuvieron valores de la DE reducida alejados de los considerados como de buen ajuste en 12 de las 20 semanas. Una de las posibles explicaciones a este hecho viene dada por la discrepancia existente en la temporada 1999-2000 en los casos de gripe observados entre médicos generales y pediatras ubicados contiguamente. El peor resultado en la estimación de tasas podría deberse a las características diferenciales de la distribución de la gripe por edad en esa temporada en la Comunidad Valenciana respecto a temporadas anteriores²⁴.

La distribución de las medias y las DE reducidas parecen apuntar una pequeña tendencia a la sobrestimación de la tasa de gripe y la subestimación de su DE. Las razones de este hecho probablemente sean intrínsecas a su cálculo, ya que se establecen como promedios, y éstos son muy sensibles a valores extremos, los cuales aparecen cuando existe una discrepancia relativamente grande entre dos tasas geográficamente cercanas. Esto es controlado, en parte, por la consistente estimación del semivariograma, si bien podría complementarse puliendo la mediana (*median polish kriging*). En la validación cruzada, al eliminar la tasa discrepante en un punto y estimarla a partir del resto, y dado que el kriging induce una superficie suave, la tasa estimada quedará lejos de la observada, por lo que aportará una cantidad elevada a la media reducida.

Los resultados obtenidos en la estimación de tasas en todas las temporadas demostraron, además, una coherencia en su distribución espacial, no observándose incrementos o disminuciones bruscos en territorios contiguos espacialmente, más allá de los determinados por la evolución de la epidemia. También se observó una coherencia en la evolución temporal, pese a que el parámetro temporal no estaba incluido en el modelo, no apreciándose cambios súbitos e inexplicables entre una semana y la siguiente.

Estos resultados demuestran que, pese a que se efectúe la adaptación de los puntos de notificación en función de la forma del territorio y la distribución poblacional, no está garantizada la estabilidad del modelo entre una temporada y la siguiente. Ello puede ser debido a que, probablemente, los condicionantes de la distribución espacial de la epidemia¹⁶, parámetro desconocido *a priori*, representan un factor importante a tener en cuenta, hasta el punto de que ha llegado a plantearse el papel desempeñado por la heterogeneidad geográfica²⁵ en la difusión espacial de la gripe. Es necesario, además, valorar la ubicación conjunta como puntos de notificación de médicos generales y pediatras. Para ello se debería seguir las recomendaciones efectuadas recientemente para las redes centinelas europeas²⁶, en el sentido de presentar separadamente los

datos en caso de coexistencia de redes centinelas de médicos generales y pediatras.

No obstante, en la mayoría de las situaciones en que se ha puesto a prueba el método los resultados pueden considerarse aceptables, resaltándose además que el uso habitual del mismo no requiere recursos informáticos extraordinarios ni emplea un tiempo excesivo, sino tan sólo una adaptación anual, y ello debido más a los requerimientos del sistema centinela que a los propios del método. Su facilidad de uso lo hace adaptable a gran parte de las circunstancias y territorios que pueden presentarse en el contexto de la vigilancia de la gripe. Aporta una información necesaria para la adecuada descripción de la enfermedad, configurando un método apto para su utilización como un elemento más a añadir, ya en la actualidad, como una técnica de rutina, pese a que puede mejorarse la precisión de las estimaciones, incrementando la complejidad del modelo.

ria para la adecuada descripción de la enfermedad, configurando un método apto para su utilización como un elemento más a añadir, ya en la actualidad, como una técnica de rutina, pese a que puede mejorarse la precisión de las estimaciones, incrementando la complejidad del modelo.

Agradecimientos

Los autores agradecen su trabajo desinteresado a los participantes en la Red Centinela Sanitaria de la Comunidad Valenciana.

Bibliografía

1. Simonsen L, Schonberger LB, Stroup DF, Arden NH, Cox NJ. The impact of influenza on mortality in the USA. En: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, editors. Options for the control of influenza III. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996; p. 26-33.
2. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Publ Hlth* 1997;87: 1944-50.
3. Glezen WP, Greenberger SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
4. World Health Organization (WHO). Influenza Pandemic Preparedness Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Geneva: World Health Organization (WHO), 1999.
5. Fleming DM, Cohen JM. Experience of European collaboration in influenza surveillance in the winter of 1993-1994. *J Public Health Med* 1996;18:133-42.
6. Ordobas MA, Zorrilla B, Arias P. Influenza in Madrid, Spain, 1991-92: validity of the sentinel network. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(Suppl 1):14-6.
7. Falcao IM, de Andrade HR, Santos AS, Paixao MT, Falcao JM. Programme for the surveillance of influenza in Portugal: results of the period 1990-1996. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(Suppl 1):39-42.
8. Uphoff H. A study of reasons for an increase in acute respiratory tract infections reported by influenza sentinel practices in Germany. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(Suppl 1):43-5.
9. Fleming DM, Zambon M, Bartelds AI. Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2000;124:245-53.
10. Vega AT, Gil M, Ruiz C, Zapatero E. Una Red de Médicos Centinelas en Castilla y León: uso del análisis de conglomerados para obtener una población representativa. *Gac Sanit* 1990;4:184-8.
11. Vega AT, Gil M, Ruiz C. Demanda y prescripción del test VIH en atención primaria. Registro de la Red de Médicos Centinela de Castilla y León en 1991, 1992 y 1993. *Gac Sanit* 1996;10:25-33.
12. Vega AT, Ramírez R, Larrañaga M, Urbina J, Zurriaga O, González L. La coordinación de las redes centinelas y las nuevas etapas de la vigilancia epidemiológica. *Gac Sanit* 1998; 12(4):190-1.
13. Vega AT, Larrañaga M, Zurriaga O, Gil M, Urriaga M, Calabuig J. Trastornos de ansiedad. Variabilidad y condicionantes de la actitud terapéutica de los médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 1999;24:569-78.
14. Pastor E, Lluch JA, Zurriaga O, Peñalver J, Gimeno C, García-de Lomas J, et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunidad Valenciana. Temporadas 95-96, 96-97, 97-98. Valencia: Conselleria de Sanitat, 1999. Informes de Salud N.º45.
15. Thomas DR, Salmon RL, Westmoreland D, Palmer SR. Surveillance of influenza in Wales: interpreting sentinel general rates using contemporaneous laboratory data. Opportunities and limitations. *J Epidemiol Community Health* 1998;52(Suppl 1):28-31.
16. Bonabeau E, Toubiana L, Flahault A. Analyzing the geographic spread of diseases: a case study with influenza. Proceedings of the GEOMED'99 - Second International Workshop on Geomedical Systems. París, 22-23 de noviembre de 1999.
17. Viboud C, Flahault A, Wilson M, Myers M, Lavanchy D. NASA/FluNet Influenza Project. Proceedings of the GEOMED'99 - Second International Workshop on Geomedical Systems. París, 22-23 de noviembre de 1999.
18. Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel JF, Betollini R, editors. Disease mapping and risk assessment for public health. Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 1999.
19. Carrat F, Valleron AJ. Epidemiologic mapping using the 'kriging' method. Application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1293-300.
20. Carrat F, Laurier D. Kriging and cokriging in epidemiology: overview and example. Proceedings of the GEOMED'99 - Second International Workshop on Geomedical Systems. Paris, 22-23 de noviembre de 1999.
21. Journel AG, Huijbregts CJ. Mining geostatistics. London: Academic Press, 1978.
22. Cressie N. Statistics for spatial data. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1991.
23. Webster R, Oliver MA, Muir KR, Mann JR. Kriging the local risk of a rare disease from a register of diagnoses. *Geographical Analysis* 1994; 26:168-85.
24. Pastor E, Lluch JA, Zurriaga O, Peñalver J, Vanaclocha H, Gimeno C, et al. Prevención y vigilancia de la gripe en la Comunidad Valenciana. Temporada 1999-2000. Valencia: Conselleria de Sanitat, 2000. Informes de Salud N.º 58.

25. Bonabeau E, Toubiana L, Flahault A. The geographical spread of influenza. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1998;265:2421-5.
26. Fleming DM, Schellewis FG, Paget WJ. Health monitoring in sentinel practice networks. Final report. Utrecht: Netherlands Institute for Health Services Research (Nivel), 2001.

Anexo 1. Detalle metodológico seguido para la aplicación del kriging

Para una semana cualquiera de la temporada gripal, los datos son las coordenadas UTM del centro donde trabaja cada médico (x, y) y la tasa bruta de gripe en ese punto $t(x,y)$ calculada como la cantidad de casos observados dividido por la población asignada al médico. De esta forma, para n médicos declarantes, tenemos el vector de datos $t(x,y) = (t(x_1,y_1), t(x_2,y_2), \dots, t(x_n,y_n))^t$. El kriging es, en origen, una técnica no paramétrica. No obstante, presentaremos aquí una visión paramétrica del mismo. En concreto, supondremos que las tasas observadas se descomponen según

$$t(x,y) = z(x,y) + \varepsilon$$

donde $z(x,y) = (z(x_1,y_1), \dots, z(x_n,y_n))^t$ es un proceso estocástico que representa la verdadera tasa de gripe en cada punto, y $\varepsilon = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)^t$ es un término de error aleatorio que representa el error en la medición de la gripe en dichos puntos. Asumiremos también distribuciones normales multifactoriales (abreviadamente, NMV) para $z(x,y)$ y ε :

$$z(x,y) \sim \text{NMV}(\mu, \Sigma^*)$$

$$\varepsilon \sim \text{NMV}(0, \tau^2 I_n)$$

donde

- $\mu = (\mu_1, \dots, \mu_n)^t$ es el vector de tasas medias de gripe.
- Σ es la matriz de variancias y covariancias:

$$\Sigma^* = \begin{bmatrix} \sigma^2 & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1n} \\ \sigma_{21} & \sigma^2 & & \\ \vdots & & \ddots & \\ \sigma_{n1} & & & \sigma^2 \end{bmatrix}$$

siendo $\sigma^2 = \text{Var}(z(x_i,y_i))$, $\forall i = 1, \dots, n$, y $\sigma_{ij} = \text{Cov}(z(x_i,y_i), z(x_j,y_j))$.

- $0 = \overbrace{(0, \dots, 0)}^n$.
- $\tau^2 = \text{Var}(\varepsilon_i)$ e I_n es la matriz identidad de tamaño n .

Es decir, que asumiremos que las tasas observadas se distribuyen según $t(x,y) \sim \text{NMV}(\mu, \Sigma)$, con

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma^2 + \tau^2 & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1n} \\ \sigma_{21} & \sigma^2 + \tau^2 & & \\ \vdots & & \ddots & \\ \sigma_{n1} & & & \sigma^2 + \tau^2 \end{bmatrix}$$

Si se añade un nuevo punto (x_0, y_0) y queremos estimar la tasa de incidencia de gripe en él, $\hat{t}(x_0, y_0)$, a partir de las tasas observadas $t(x,y)$, construimos el vector de tasas ampliado $t_A(x,y) = (t(x_0,y_0), t(x_1,y_1), \dots, t(x_n,y_n))^t$, para el que supondremos $t_A(x,y) \sim \text{NMV}(\mu_A, \Sigma_A)$, donde

$$\Sigma_A = \begin{bmatrix} \mu_A = (\mu_0, \mu_1, \dots, \mu_n)^t \\ \sigma^2 + \tau^2 & \sigma_{01} & \dots & \sigma_{0n} \\ \sigma_{10} & & & \\ \vdots & & \Sigma & \\ \sigma_{n0} & & & \end{bmatrix}$$

siendo $\sigma_A = (\sigma_{01}, \dots, \sigma_{0n})^t$ el vector de covariancias entre la tasa de gripe en el nuevo punto y las tasas observadas.

Entonces, la estimación de la tasa $\hat{t}(x_0, y_0)$, en el nuevo punto, dadas las observaciones $t(x,y)$, vendrá dada por la esperanza condicional

$$\hat{t}(x_0, y_0) = E[t(x_0, y_0) | t(x,y)] = \mu_0 + \sigma_A^t \Sigma^{-1} (t(x,y) - \mu) \quad (1)$$

De igual forma, la variancia de la estimación será la variancia condicional

$$\text{Var}(\hat{t}(x_0, y_0)) = \text{Var}[t(x_0, y_0) | t(x,y)] = \sigma^2 + \tau^2 + \sigma_A^t \Sigma^{-1} \sigma_A \quad (2)$$

Anexo 1. Detalle metodológico seguido para la aplicación del kriging (continuación)

Para poder aplicar las fórmulas anteriores es necesario conocer μ_A y Σ_A , por lo que deberemos estimar dichos parámetros. No obstante, como el proceso de estimación es el mismo que para μ y Σ , nos centraremos en la estimación de estos últimos.

Puesto que μ es la media, es decir, la tendencia de la gripe en una semana dada, podemos expresarla como $\mu = F\beta$, donde F es una matriz cuyas columnas son funciones de las coordenadas y β es un vector de parámetros de dimensión adecuada. Así, para una tendencia lineal o cuadrática, F podría ser de la forma:

$$F = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & \gamma_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_n & \gamma_n \end{bmatrix} \quad \text{o} \quad F = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & \gamma_1 & x_1^2 & \gamma_1^2 & x_1\gamma_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_n & \gamma_n & x_n^2 & \gamma_n^2 & x_n\gamma_n \end{bmatrix}$$

respectivamente. La estimación de μ será $\hat{\mu} = F\hat{\beta}$, siendo a su vez $\hat{\beta}$ la estimación mínimo cuadrática de β , es decir:

$$\hat{\beta} = (F^t \hat{\Sigma}^{-1} F)^{-1} F^t \hat{\Sigma}^{-1} t(x, \gamma) \tag{3}$$

donde $\hat{\Sigma}$ es un estimador de Σ . En nuestro caso se tomó $F = [1 \dots 1]^t$, con lo que $\beta = (\beta)$, es decir, el valor esperado de la tasa de gripe es el mismo en cualquier punto de la región. La estimación de $\Sigma = (\sigma_{ij})_{i,j=1,\dots,n}$ proviene de las hipótesis teóricas necesarias para la aplicación del kriging. En concreto, esta técnica supone que los datos $(t(x_1, \gamma_1), t(x_2, \gamma_2), \dots, t(x_n, \gamma_n))$ están generados por un proceso estocástico $\{t(x, \gamma); (x, \gamma) \in R^2\}$ estacionario intrínseco, es decir, que verifica los siguientes puntos:

1. La tasa de gripe en cualquier punto de la región varía alrededor de un cierto valor, es decir, $\forall i = 1, \dots, n, E[t(x_i, \gamma_i)] = \mu$.
2. La variabilidad de la tasa de gripe es la misma en cualquier punto de la región: $\forall i = 1, \dots, n, V[t(x_i, \gamma_i)] = \sigma^2 + \tau^2$.
3. La relación entre las tasas de dos puntos $t(x_i, \gamma_i)$ y $t(x_j, \gamma_j)$ depende únicamente de la distancia que los separa, lo que se expresa como $V[t(x_i, \gamma_i) - t(x_j, \gamma_j)] = 2\gamma(h_{ij})$, donde h_{ij} es la distancia euclídea entre los dos puntos y $\gamma(h)$ es una función que sólo depende de esa distancia y que recibe el nombre de semivariograma. Las dos primeras condiciones están implícitas en nuestra formulación. La tercera condición nos dice que dos tasas observadas en dos puntos cualesquiera deben ser más parecidas cuanto más cerca se encuentren entre sí dichos puntos. Además, de la tercera condición y de la relación

$$V[t(x_i, \gamma_i) - t(x_j, \gamma_j)] = 2(\sigma^2 + \tau^2) - 2\sigma_{ij}$$

se obtiene:

$$\sigma_{ij} = \sigma^2 + \tau^2 - \gamma(h_{ij}) \tag{4}$$

Así, el semivariograma es el elemento clave del kriging y es la función que permite estimar el valor de la tasa t en localizaciones (x, γ) donde no hay notificador. Por tanto, el primer paso consiste en estimar el semivariograma empírico $\hat{\gamma}(h)$. Para una estimación consistente, Cressie²² propone:

$$\hat{\gamma}(h) = \frac{\left(\sum_{i,j \in n(h)} \sqrt{|t(x_i, \gamma_i) - t(x_j, \gamma_j)|} \right)^4}{16|n(h)|^4 \left(0,457 + \frac{0,494}{|n(h)|} \right)} \tag{5}$$

donde $n(h)$ es el conjunto de pares de puntos separados por una distancia comprendida entre $h - \frac{h}{2}$, y $h + \frac{h}{2}$, y $|n(h)|$ su cardinal. El proceso siguiente es ajustar un modelo teórico de semivariograma al empírico. Entre los distintos modelos existentes en la bibliografía, el más habitual es el esférico:

$$\gamma(h) = \begin{cases} 0 & \text{si } h = 0 \\ \tau^2 + \sigma^2 \left(1,5 \frac{h}{\delta} - 0,5 \left(\frac{h}{\delta} \right)^3 \right) & \text{si } 0 < h < \delta \\ \tau^2 + \sigma^2 & \text{si } h \geq \delta \end{cases}$$

donde τ^2 es la variancia debida al error de medida de la tasa de gripe, σ^2 es la variancia de la tasa de gripe (como se ha comentado anteriormente) y δ es la distancia máxima de influencia, de manera que las tasas de gripe observadas en dos puntos separados por una distancia superior a δ son independientes. El ajuste del semivariograma teórico al empírico se puede hacer por mínimos cuadrados, mínimos cuadrados ponderados, máxima verosimilitud, máxima verosimilitud restringida, etc.

Anexo 1. Detalle metodológico seguido para la aplicación del kriging (continuación)

Recapitulando, un posible esquema a seguir para la aplicación del kriging es el siguiente:

A) A partir de los datos:

1. Calcular el semivariograma empírico $\hat{\gamma}(h)$ según (5).
2. Ajustar un semivariograma teórico al empírico. Dicho ajuste lleva implícito la estimación $\hat{\sigma}^2$ y $\hat{\tau}^2$ de σ^2 y τ^2 , respectivamente.
3. Calcular la matriz de variancias-covariancias $\Sigma = (\sigma_{ij})_{i,j=1,\dots,n}$ según (4).
4. Calcular $\hat{\mu}$ según (3).

B) Para cada nuevo punto (χ_0, γ_0) donde se quiera predecir la tasa de gripe:

1. Calcular $\hat{\sigma}_A$ según (4).
2. Calcular la estimación de la gripe $\hat{t}(\chi_0, \gamma_0)$ según (1).
3. Calcular la desviación estándar de la estimación según (2).

Hay que notar que la estimación $\hat{t}(\chi_0, \gamma_0)$ de la tasa en un punto genérico de la Comunidad Valenciana se obtiene a partir de una combinación lineal de las tasas observadas en los puntos con notificador, esto es,

$$\hat{t}(\chi, \gamma) = \sum_{i=1}^n \lambda_i \cdot t(\chi_i, \gamma_i)$$

donde los λ_i son el resultado de desarrollar (1). Es decir, que el kriging no proporciona sino un predictor lineal. Eso sí, se puede demostrar que entre todos los predictores lineales no sesgados, el kriging proporciona el de mínima variancia.
