

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO

**USO DEL APRENDIZAJE AUTOMATIZADO Y DE VARIABLES
CLIMÁTICAS COMO HERRAMIENTA PARA LA PREDICCIÓN
DEL RIESGO DE DENGUE EN COSTA RICA,
PERÍODO 2007-2017**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Salud Pública para optar al grado y título de Maestría Profesional en Salud Pública con énfasis en Gerencia de la Salud.

PAOLA ANDREA VÁSQUEZ BRENES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Agradecimientos

Al Dr. Fabio Sanchez Peña, Dr. Luis Barboza Chinchilla y Dr. Juan Carazo Salas, por la dedicación, apoyo y dirección brindados durante esta investigación.

Al Lic. Oscar Solano Calvo por su orientación y atención a las consultas con respecto al tratamiento de la información climatológica y su apoyo en el manejo de datos climáticos.

Al Instituto Meteorológico Nacional y el Ministerio de Salud de Costa Rica por los datos brindados para el desarrollo de esta investigación.

A mi familia por su apoyo, comprensión y solidaridad en este proceso. A mi abuelita, mi inspiración, que tu luz brille por su siempre.


“The belief is growing on me that the disease is communicated by the bite of the mosquito... she always injects a small quantity of fluid with her bite- what if the parasite gets into the system in this manner.”

Ronald Ross


“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Salud Pública de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Maestría Profesional en Salud Pública con énfasis en Gerencia de la Salud.”



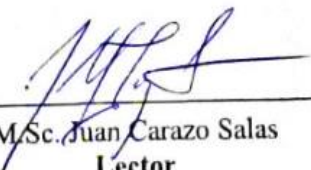
M.Sc. Gabriela Murillo Sancho
Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado



Ph.D. Fabio Sanchez Peña
Profesor Guía



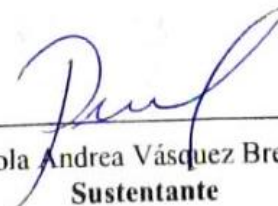
Ph.D. Luis Barboza Chinchilla
Lector



M.Sc. Juan Carazo Salas
Lector



Ph.D. Ingrid Gómez Duarte
Representante del Programa de Posgrado en Salud Pública



Paola Andrea Vásquez Brenes
Sustentante

Resumen

Las últimas décadas han traído consigo profundos cambios ambientales, demográficos y sociales que han contribuido a un aumento en la incidencia y distribución geográfica del dengue. Actualmente, se estima que más de 3.000 millones de personas viven en zonas de riesgo de contagio y que más de 390 millones de infecciones ocurren anualmente en más de 120 países tropicales y subtropicales, convirtiendo a esta enfermedad viral de transmisión vectorial, en uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel global.

Para abordar este desafío, investigadores e instancias internacionales han resaltado la importancia de innovar en las herramientas utilizadas para el control de esta enfermedad. Este proceso, implica una mejor comprensión de los diversos factores involucrados en la estacionalidad y ciclicidad característica del dengue, comportamiento en que las variables climáticas han demostrado desempeñar un papel fundamental, al influir de forma directa o indirecta en la ecología del vector, del virus y la sociedad.

En Costa Rica, un país con circulación endo-epidémica del virus desde 1993, y caracterizado por una diversidad de microclimas separados por cortas distancias, el identificar la influencia de distintas variables climáticas en la transmisión de este creciente problema de salud pública y su uso en la toma de decisiones, es fundamental. Por lo que, la presente investigación tuvo como objetivo analizar la relación de la precipitación, temperatura, humedad relativa y el fenómeno del Niño Oscilación del Sur en la casuística del dengue en los cantones de Santa Cruz, Liberia, Alajuela, Buenos Aires y Limón que permitiera, mediante el uso de algoritmos de aprendizaje automatizado, la generación de un modelo predictivo, que sirva como una herramienta de gestión en el desarrollo de programas de control y prevención del dengue en Costa Rica.

El contar, hoy más que nunca, con los elementos necesarios para la implementación de este tipo de modelos, al tener un mejor acceso a datos, la gran variedad y tecnología detrás de la obtención de datos climatológicos, así como, los avances en los modelos estadísticos y epidemiológicos permiten aumentar la sensibilidad para la detección, la calidad de la evaluación de riesgos y la oportunidad de responder al riesgo de brotes y epidemias de manera temprana y eficaz.

Abstract

Over the past decades, changes in environmental, demographic, and socio-economic conditions have contributed to the increase in incidence and geographical expansion of dengue. Currently, more than 3.000 million people live in areas at risk of dengue, where an estimated 390 million infections occur annually in more than 120 tropical and subtropical countries, making this vector-borne viral disease a challenge to public health officials worldwide.

To address this challenge, public health authorities, researchers from different disciplines, and other actors in the health sector have highlighted the need to search for innovative tools to control the disease. This process requires a better understanding of the different factors involved in the seasonality and cyclicity of dengue, in which, climatic variables have shown to play an essential role by influencing the ecology of the vector, the virus, and the society.

In Costa Rica, a country with an endo-epidemic circulation of the virus since 1993, characterized by multiple microclimates separated by short distances, identifying the influence of different climatic variables on the transmission of this increasing public health problem and its use in the decision-making process, is essential. Therefore, this research was aimed to analyze the relationship between precipitation, temperature, relative humidity, and the El Niño-Southern Oscillation phenomenon in the incidence of dengue in the municipalities of Santa Cruz, Liberia, Alajuela, Buenos Aires, and Limón that allow, through machine learning algorithms, the generation of a predictive model, which can be used as a management tool in the development of dengue control and prevention programs in Costa Rica.

Now more than ever, the availability of the necessary elements for the implementation of this type of models, by having better access to data, the great variety and technology behind obtaining climate information, as well as advances in statistical and epidemiological models allow to increase the sensibility for detection, the quality of risk assessment and the opportunity to respond to an increase risk of outbreaks and epidemics early and effectively.

Índice de Contenidos

| | |
|--|------|
| Agradecimientos | ii |
| Resumen | iv |
| Abstract..... | v |
| Listado de Figuras..... | viii |
| Listado de Cuadros | ix |
| Listado de Tablas | ix |
| Listado de Siglas y Acrónimos | x |
| Licencia de Publicación..... | xi |
| Capítulo 1..... | 1 |
| 1.1. Introducción | 1 |
| 1.2. Antecedentes..... | 3 |
| 1.1.1. Antecedentes Internacionales..... | 3 |
| 1.1.2. Antecedentes Nacionales | 8 |
| 1.3. Justificación | 10 |
| 1.4. Pregunta de Investigación..... | 13 |
| 1.5. Objetivos..... | 13 |
| 1.5.1. Objetivo General..... | 13 |
| 1.5.2. Objetivos Específicos..... | 13 |
| Capítulo 2..... | 15 |
| 2.1. Marco Teórico..... | 15 |
| 2.1.1. Salud Pública y enfermedades de transmisión vectorial | 15 |
| 2.1.2. Dengue | 18 |
| 2.1.2.1. Epidemiología e historia del dengue en las Américas | 18 |
| 2.1.2.2. Ecología del virus | 22 |
| 2.1.2.3. Ciclo de transmisión | 23 |
| 2.1.2.4. Manifestaciones clínicas | 26 |
| 2.1.2.5. Diagnóstico y manejo | 28 |
| 2.1.2.6. Ecología del vector | 29 |
| 2.1.3. Influencia del clima en la dinámica de transmisión del dengue..... | 34 |
| 2.1.4. Caracterización del clima en Costa Rica..... | 40 |
| 2.1.5. Historia y epidemiología del dengue en Costa Rica | 44 |

| | | |
|--------------------|---|-----|
| 2.1.6. | Estrategias de control para el dengue utilizadas en Costa Rica | 53 |
| 1.1.4. | Modelos predictivos para el control de enfermedades vectoriales..... | 55 |
| Capítulo 3..... | | 59 |
| 3.1 | Marco Metodológico..... | 59 |
| 3.1.1 | Paradigma y enfoque de investigación | 59 |
| 3.1.2 | Diseño de investigación | 60 |
| 3.1.3 | Población de estudio | 62 |
| 3.1.4 | Conceptualización y operacionalización de las variables | 71 |
| 3.1.5 | Análisis de datos | 74 |
| 3.1.6 | Análisis Estadístico..... | 75 |
| Capítulo 4..... | | 78 |
| 4.1 | Análisis de resultados | 78 |
| 4.1.1 | Modelos de Regresión..... | 78 |
| 4.1.2 | Períodos de rezago | 78 |
| 4.1.3 | Modelo predictivo..... | 79 |
| 4.1.4 | Estrategias de control y prevención basadas en modelos climáticos en Costa Rica 84 | |
| Capítulo 5..... | | 93 |
| 5.1 | Conclusiones y Recomendaciones..... | 93 |
| Anexos | | 97 |
| Bibliografía | | 105 |

Listado de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Serotipos de dengue circulantes en países de las américas, 1995-2018..... | 20 |
| Figura 2 evolución en el número de casos de dengue en la región centroamericana durante los años 1990, 2000, 2013 y 2019..... | 21 |
| Figura 3. Ciclo de transmisión del virus del dengue. | 25 |
| Figura 4. Ciclo de vida del mosquito aedes aegypti y aedes albopictus | 32 |
| Figura 5. Representación gráfica de las cuatro regiones del niño. | 39 |
| Figura 6. Influencia de variables climáticas en la ecología del mosquito y el ciclo de transmisión del virus del dengue. | 40 |
| Figura 7. Regiones climáticas en costa rica | 41 |
| Figura 8. Casos reportados de dengue en costa rica para el periodo 1993-2020..... | 46 |
| Figura 9. Distribución geográfica de los casos de dengue en costa rica. 1993- 2019. | 47 |
| Figura 10. Egresos hospitalarios por provincia, 1997-2017..... | 50 |
| Figura 11. Egresos hospitalarios por dengue según sexo y grupo etario, costa rica 1997-2017. | 51 |
| Figura 12. Localización geográfica de las áreas de estudio. | 62 |
| Figura 13. Casos de dengue en el cantón de liberia para el período 2007-2017. | 64 |
| Figura 14. Casos de dengue en el cantón de santa cruz para el período 2007-2017. .. | 66 |
| Figura 15. Casos de dengue en el cantón de buenos aires para el período 2007-2017. | 68 |
| Figura 16. Casos de dengue en el cantón de alajuela 2007-2017..... | 69 |
| Figura 17. Casos de dengue en el cantón de limón 2007-2017..... | 71 |
| Figura 18. Procesamiento de datos..... | 74 |

| | |
|--|----|
| Figura 19. Resultados del modelo predictivo..... | 80 |
| Figura 20. Propuesta de estrategia de control y prevención basada en modelos predictivos..... | 92 |

Listado de Cuadros

| | |
|--|----|
| Cuadro 1. Períodos en los que la fase del niño y niña ha estado presente en el país desde 1993..... | 43 |
| Cuadro 2. Conceptualización de las variables independientes..... | 72 |
| Cuadro 3. Coordenadas geográficas de las estaciones meteorológicas utilizadas. | 73 |

Listado de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Incapacidades por dengue emitidas para el período 2007-2017..... | 52 |
| Tabla 2. Períodos de rezago seleccionados por criterio de correlación cruzada. | 79 |
| Tabla 3. Error cuadrático medio de los métodos predictivos. | 83 |

Listado de Siglas y Acrónimos

| | |
|-----------------|---|
| ATSM | Anomalía en la Temperatura de la Superficie del Mar |
| CCSS | Caja Costarricense de Seguro Social |
| CCP | Centro Centroamericano de Población |
| CNRV | Centro Nacional de Referencia de Virología |
| DENV | Virus del Dengue |
| ENOS | EL Niño Oscilación del Sur |
| ETV | Enfermedad de Transmisión Vectorial |
| GAM | Modelo Aditivo Generalizado / Generalized Additive Model |
| IMN | Instituto Meteorológico Nacional |
| INCIENSA | Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud |
| Inder | Instituto de Desarrollo Rural |
| INEC | Instituto Nacional de Estadística y Censos |
| INS | Instituto Nacional de Seguros |
| NOAA | National Oceanic and Atmospheric Administration |
| ODS | Objetivos de Desarrollo Sostenible |
| OMS/WHO | Organización Mundial de la Salud |
| OMM/WMM | Organización Meteorológica Mundial |
| OPS/PAHO | Organización Panamericana de la Salud |
| PICC | Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático |
| RF | Bosques Aleatorios/ Random Forest |
| RR | Riesgo Relativo |
| TSM | Temperatura sobre la Superficie del Mar. |

Licencia de Publicación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Paola Andrea Vásquez Brenes, con cédula de identidad 1-1331-0778, en mi condición de autor del TFG titulado Uso del aprendizaje automatizado y de variables climáticas como herramienta para la predicción del riesgo de dengue en Costa Rica, período 2007-2017

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Paola Andrea Vásquez Brenes

Número de Carné: B79328 Número de cédula: 1-1331-0778

Correo Electrónico: paovb231@gmail.com

Fecha: 20-10-2020 Número de teléfono: 87080312

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Fabio Sanchez Peña

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Capítulo 1

1.1. Introducción

En la actualidad, y a pesar del creciente conocimiento adquirido a lo largo de la historia, la implementación de estrategias oportunas y efectivas para la prevención y el control del dengue, continúa representado uno de los principales retos para las autoridades de salud pública a nivel global (Gubler, 2002; WHO, 2020).

Las últimas décadas han sido especialmente desafiantes en las que la interacción de diversos factores como: la urbanización continua y no planificada, el aumento en el movimiento poblacional tanto dentro como fuera de las fronteras, problemas de saneamiento ambiental, la falta de controles vectoriales adecuados, la resistencia a insecticidas, así como, cambios en los patrones de clima, han creado las condiciones ideales para que los mosquitos vectores, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, alcanzaran nuevos registros altitudinales (Gubler, 2002; Gould, Pettersson, Higgs, Charrel, & De Lamballerie, 2017; WHO, 2017) y que más de 120 países en regiones tropicales y subtropicales cuenten actualmente con circulación endémica de los distintos serotipos del virus del dengue (Brady, et al., 2012) trayendo consigo importantes repercusiones no solo en el ámbito de la salud pública sino también en el social y económico (WHO, 2017).

Este escenario ha evidenciado la necesidad de un enfoque cada vez más integral en el desarrollo de estrategias para la lucha de esta infección viral de transmisión vectorial, en el que es fundamental el desarrollo e implementación de herramientas que permitan una mejor gestión de los recursos disponibles (WHO, 2012). En este contexto, y dada la inherente influencia del clima en la estacionalidad, ciclicidad y distribución geográfica de los casos de

dengue (Morin, Comrie, & Ernst, 2013) la comunidad científica se ha orientado a la investigación del uso de diversas variables climatológicas como insumo en la generación de sistemas de monitoreo y alerta temprana para la enfermedad (WHO, 2005; Badurdeen, et al., 2013; Hussain-Alkhateeb, et al., 2018) .

Estos sistemas, mediante el trabajo en conjunto de diversas disciplinas, tienen como base la generación de modelos estadísticos y matemáticos que permiten una mejor comprensión de las características particulares bajo las cuales inicia y se desarrolla una epidemia, así como cada vez con mayor certeza, predecir el comportamiento de la enfermedad en determinada región y para determinado período (WHO, 2005; Racloz, Ramsey, Tong, & Hu, 2012; Lowe, et al., 2017).

En Costa Rica, un país con diversos microclimas separados por cortas distancias y con más de 380.000 casos de dengue reportados desde 1993 (Ministerio de Salud, 2020), el entendimiento de la influencia del clima en la dinámica de transmisión de la enfermedad, así como su uso como herramienta en la toma de decisiones se encuentra aún en sus inicios (Fuller, Troyo, & Beier, 2009; Ramírez, Chamizo, & Fallas, 2017). Es por esto que la presente investigación examinó el impacto de algunas variables climáticas como temperatura mínima, media y máxima, precipitación, humedad relativa y el fenómeno del Niño Oscilación del Sur (ENOS), sobre los casos de dengue en los cantones de Limón, Santa Cruz, Liberia, Buenos Aires y Alajuela, ubicados en distintas regiones climáticas del país con circulación endémica del virus, para el período 2007-2017.

El análisis, permitió, mediante el uso de técnicas de aprendizaje automatizado, demostrar su capacidad como herramienta predictiva. Estos resultados, tienen como finalidad

servir como una guía para el diseño de estrategias de control de la enfermedad basadas en el manejo de información que facilite la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias.

1.2. Antecedentes

1.1.1. Antecedentes Internacionales

A nivel internacional, múltiples son las referencias que demuestran las décadas de investigación en el uso de información climatológica para el mejor entendimiento, predicción y adecuada respuesta de brotes y epidemias de diversas enfermedades infecciosas (WHO, 2003). Según registros históricos, los primeros trabajos en este tema se remontan a la India a inicios de 1920, cuando habían sido recopilados más de medio siglo de información meteorológica y treinta años de registros de enfermedades (Myers, Rogers, Cox, Flahault, & Hay, 2000). Esta información, fue utilizada por el médico Clifford A. Gill en 1923, quien, posterior al análisis de los patrones de precipitaciones y datos epidemiológicos de la malaria desarrolló un sistema de alerta temprana (Nájera, Kouznetsov, & Delacollette, 1998; WHO, 2005). El modelo, fue utilizado para predecir epidemias de 1921-1942 en 29 distritos de ese país, contribuyendo a la mejor preparación por parte de las autoridades de salud para los períodos en los que se esperaba un aumento en el riesgo de transmisión (Gill, 1923).

Otros de los modelos implementados con esta información, fueron los desarrollados por el médico Leonard Rogers, quien, posterior a diversas investigaciones, describió la asociación entre la temperatura, la precipitación, la humedad y los vientos con la incidencia de enfermedades como la lepra (Rogers, 1923) la neumonía, la tuberculosis (Rogers, 1925) y la viruela en India (Rogers, 1926). En estos estudios, el investigador se basó en la

comparación visual de una aparente correlación entre el clima y los casos reportados logrando el desarrollo de mapas de riesgo, los cuales, ofrecían predicciones con 2 y 3 meses de antelación (Myers et al, 2000).

Estos primeros acercamientos permitieron sentar las bases y demostrar el potencial de utilizar datos históricos de clima en la comprensión de dinámicas de transmisión pasadas y, eventualmente, predecir dinámicas de transmisión futuras de enfermedades vectoriales (WHO, 2005). Sin embargo, ha sido en las últimas décadas, y debido a la gran cantidad de tecnología, datos disponibles, así como, el creciente reto que implica el cambio climático en la salud global, que se ha presentado un renovado interés en el desarrollo de este tipo de modelos.

Así, por ejemplo, mediante el uso de distintas técnicas de análisis estadístico y modelaje matemático, diversos estudios han resaltado la importancia de la precipitación en la transmisión del dengue. En Malasia, se encontró que el período de rezago entre el inicio de la temporada de lluvias y el brote de la enfermedad fue entre 2 y 3 meses (Li, Lim, & Han, 1985), mientras que en Barbados se determinó que epidemias de dengue eran más factibles de ocurrir cuatro a cinco meses posterior a períodos de sequías y un mes posterior a excesos de lluvias (Lowe, et al., 2018). En Singapur, además, mediante un modelo de regresión logística, y aprendizaje automatizado, se observó que entre 1 y 6 semanas posteriores a eventos de lluvias extremas había una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de brotes de la enfermedad, evidenciando la importancia de estos eventos extremos en la incidencia local de la enfermedad (Benedum, Seidahmed, Elthair, & Markuzon, 2018).

Aumento en los niveles de humedad también han sido relacionados con un incremento en la tasa de transmisión. En Filipinas, la humedad relativa demostró ser una de las variables con mayor asociación con el número de casos de dengue, siendo, además, la variable más importante entre las distintas técnicas de modelaje utilizadas para la predicción del número de casos en ese país (Carvajal, et al., 2018).

En cuanto a la temperatura, el aumento en sus niveles ha sido asociado con aumento en la incidencia de dengue en Tailandia (Nakhapakorn & Tripathi, 2005), Indonesia (Corwin, et al., 2001), México (Chowell & Sanchez, 2006), Estados Unidos (Robert, Christofferson, Weber, & Wearing, 2019), Brasil (Yang, Marcoris, Galvani, Andrighetti, & Wabderley, 2009), Perú (Chowell, Cazelles, Broutin, & Munayco, 2011). En Taiwán, se logró evidenciar que por cada grado centígrado de aumento en la temperatura promedio mensual, la población en riesgo de transmisión de la enfermedad se incrementaba 1,95 veces (Wu, et al., 2009).

El fenómeno del Niño Oscilación del Sur (ENOS), ha sido, a su vez, relacionado en múltiples estudios con la incidencia de dengue. En el continente americano, se estudió la asociación entre el fenómeno del ENOS y el número de casos reportados para el período 1995-2004; los resultados obtenidos indicaron que durante la fase cálida (El Niño), la incidencia de dengue fue particularmente significativa en México, países de América Central, del Caribe y América del Sur (Ferreira, 2014; Palú, García, Tercero, Torres, & Estrada, 2017). En Colombia, específicamente en la ciudad de Medellín, se observó que la dinámica de transmisión de la enfermedad era afectada por la fase cálida de ENOS, en particular, se observó que epidemias de la enfermedad fueron antecedidas entre tres y seis meses por incrementos en la temperatura de la superficie del mar (TSM) en la región Niño 3.4 (Uribe,

et al., 2012). En 14 islas del Pacífico Sur, entre 1970 y 1995, el número anual de epidemias fue correlacionado positivamente con las condiciones del ciclo de la Niña, fase en la que se presentaban mayores niveles de calor y humedad en esas regiones (Hales, Weinstein, & Woodward, 1996).

La combinación de las variables anteriormente mencionadas ha permitido, a su vez, la generación de modelos predictivos cada vez más precisos. En Brasil, por ejemplo, mediante el uso de modelos Bayesianos, se logró la identificación con tres meses de antelación de aquellas áreas con riesgo bajo, moderado y elevado para dengue durante el período Junio – Julio 2014, época en que se llevaría a cabo la Copa Mundial de Fútbol en ese país. Este modelo permitió a las autoridades de salud pública implementar las medidas de mitigación y control apropiadas para cada región (Lowe, et al., 2014). En Singapur, mediante modelos de regresión de Poisson, se evidenció que aumentos en la temperatura media y lluvia acumulada precede el riesgo de dengue entre 4 y 20 semanas, generando ventanas de predicción de hasta 5 meses (Hii, Zhu, Ng, Ng, & Rocklöv, 2012). En Ecuador, mediante el uso de modelos Bayesianos, así como, datos de temperatura, precipitación, humedad y el índice del Niño Oscilación del Sur 3.4, se logró predecir de forma prospectiva y correcta el pico temprano en el número de casos que se presentaron en la ciudad de Machala durante el 2016 (Lowe, et al., 2017).

Más recientemente y dado al auge en el uso de algoritmos de aprendizaje automatizado, investigaciones como las publicadas en Filipinas (Carvajal, et al., 2018) y Singapur (Ong, et al., 2018), demuestran la precisión en los resultados obtenidos al predecir el número de casos de dengue utilizando técnicas como Random Forest para el análisis de

datos. En Brasil, mediante la comparación entre Modelos Aditivos Generalizados (GAM por sus siglas en inglés), Redes Neuronales Artificiales y Modelos Autorregresivos Integrados de media móvil (ARIMA), se obtuvieron resultados más precisos utilizando el GAM al predecir epidemias con un mes de anticipación (Barquero, Sanatana, & Charavalloti, 2018).

En Brasil, además, mediante el análisis de la respuesta del mosquito vector *Ae. aegypti* a las condiciones climáticas de temperatura media y precipitación la técnica de “Support Vector Machine” fue eficaz en predecir con 6 a 9 meses de antelación el surgimiento de una epidemia en estados de ese país con características climáticas distintas (Stolerman, Maia, & Kutz, 2018). En México y Puerto Rico, la implementación de modelos utilizando redes neuronales artificiales fueron capaces de predecir los casos de dengue con una precisión del 70% (Lureano-Rosario, et al., 2018).

En regiones epidémicas de Perú y Puerto Rico, dieciséis equipos de investigación utilizaron una variedad de métodos estadísticos y de datos climatológicos que permitieran pronosticar la incidencia de dengue. Los modelos desarrollados presentaron distintos niveles de asertividad, y limitaciones, lo que demuestra la necesidad en individualizar las técnicas implementadas a las características específicas de cada región (Johansson, et al., 2019).

En general, los diversos estudios realizados a nivel internacional muestran la importancia de unir esfuerzos y conocimientos para el abordaje de enfermedades sensibles a clima como el dengue. La adaptación de este conocimiento y la utilización de las técnicas de modelación adecuadas para distintos escenarios y preguntas de investigación abre, cada vez más, la aceptación de uso por autoridades sanitarias a nivel mundial (Hii, et al., 2012; National Research Council, 2015; Kretzschmar, 2020).

1.1.2. Antecedentes Nacionales

En Costa Rica, varias investigaciones han evidenciado la relación entre variables climatológicas con la incidencia de dengue. Específicamente, en la costa pacífica del país, un estudio de la estacionalidad de dengue durante el período 1994-2004, logró evidenciar un patrón estacional anual, donde los brotes de dengue se presentaron al menos una vez al año, entre las semanas epidemiológicas 18-29 (abril-julio), las cuales, coincidían con el inicio de la estación lluviosa en la región (Wong-McClure, Suarez-Pérez, & Badilla-Vargas, 2007).

En Puntarenas se logró determinar que los sitios de reservorio, así como, los hábitats más comunes y productivos para el mosquito *Ae. aegypti* varían dependiendo de la estación climática en la que se encontraba la región, hábitats que fueron encontrados principalmente en ambientes domiciliarios. Durante la estación lluviosa, los sitios más frecuentes fueron electrodomésticos abandonados, agujeros y contenedores vacíos, mientras que en la estación seca los sitios más frecuentes fueron encontrados en bebederos de animales y pilas de lavado de concreto, las cuales, contenían el 79% de las pupas de *Ae. Aegypti* recolectadas (Troyo, et al., 2008). En esta provincia, se logró además identificar una correlación entre el número de casos y los niveles de precipitación, con un período de rezago de 5 semanas (Troyo, Fuller, Calderón-Arguedas, Solano, & Beier, 2009).

En el año 2011, investigadores lograron evidenciar que los cantones de Costa Rica, con mayor incidencia de la enfermedad se encontraban cerca de las costas, donde la temperatura, la altitud y el índice de pobreza humano, fueron las variables más relevantes para explicar los casos de dengue, siendo la temperatura la más significativa. La

precipitación, por otro lado, fue el único indicador que no logró explicar la incidencia de dengue entre las regiones estudiadas (Mena, Troyo, Bonilla, & Calderon, 2011).

Mediante un estudio ecológico exploratorio, se analizó el efecto de las precipitaciones pluviales asociadas al fenómeno ENOS, con la propagación del virus en las regiones del Pacífico Central y Huetar Atlántica. Entre los resultados obtenidos se identificó que en los períodos durante los cuales se presentó la fase cálida conocida como el Niño, las incidencias acumuladas promedio mensuales aumentaron en el Pacífico y disminuyeron en el Caribe, mientras que durante los períodos en que se mantuvo la fase fría conocida como la Niña, la incidencia acumulada promedio mensual aumentó en el Caribe y disminuyó en el Pacífico, por lo que el fenómeno del ENOS afectó el aumento y disminución de los casos de dengue en los litorales de manera inversa, durante el período de tiempo comprendido entre 1990 al 2011 (Ramírez, et al., 2017). Resultados similares fueron evidenciados por el Instituto Meteorológico Nacional en el reporte Efecto del clima, su variabilidad y cambio climático sobre la salud humana en Costa Rica (IMN, 2008).

La incidencia de dengue en el país también ha sido relacionada con el fenómeno ENOS y la dinámica de la vegetación, lo que permitió desarrollar el primer modelo predictivo de brotes de dengue para Costa Rica. Este modelo relacionó anomalías de la temperatura de la superficie del mar vinculadas con ENOS y los ciclos de vegetación estacional que alteran la evaporación y la humedad del suelo, para modelar la influencia de la dinámica del clima y la vegetación como elementos que permiten predecir casos de dengue. El modelo logró predecir las epidemias con un 83% de precisión (Fuller, et al., 2009).

1.3. Justificación

En octubre del 2018, el informe especial generado por el Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (PICC) reveló, con un alto grado de confianza, que el riesgo para algunas enfermedades de transmisión vectorial, como el dengue y la malaria, están proyectadas a incrementarse con un calentamiento entre 1,5°C a 2°C de la temperatura global. Este incremento, implicará cambios aún más importantes de los ya observados en el rango de distribución geográfica del dengue, el cual podría llegar para el año 2085, a poner a 3 mil 500 millones de personas en riesgo (PICC, 2018).

La agenda de salud sostenible para las Américas 2018-2030, hace también, un especial llamado a redoblar los esfuerzos en el control de la enfermedad, la cual, posterior a evaluaciones se reconoció como uno de los problemas de salud en los que, a pesar de la formulación de planes, políticas y estrategias nacionales de salud en los países de la región ha incrementado su carga tanto económica como en los servicios de salud (OPS, OMS, 2018). Establece además dentro de su Objetivo 10, la necesidad de “controlar la transmisión del dengue, el chikungunya, el zika y la fiebre amarilla con un enfoque integrado e intersectorial.”

Dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), se estipula, además, en su punto número tres: “*Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*”, específicamente en su meta 3.3: “*Para 2030, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles*” (ONU, 2015).

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su reporte de Estrategia Global para el Control y Prevención de Dengue avoca al reconocimiento de indicadores de alerta temprana para posibles epidemias de dengue, en el que es esencial incluir modelos para el análisis y respuesta rápida de la información generado por las distintas instituciones (WHO, 2012).

Más específicamente en Costa Rica, la Política Nacional de Adaptación al Cambio Climático, establece dentro de sus indicadores la creación de un sistema de alerta temprana que detecte incidencia de enfermedades humanas relacionadas a la variabilidad y cambio climático (Gobierno de Costa Rica, 2018).

Con base en lo anteriormente planteado, y en concordancia con el cumplimiento de las funciones esenciales de la salud pública, especialmente las que competen al: Monitoreo de situación de salud, vigilancia epidemiológica, participación social e intersectorialidad, planificación estratégica en salud pública, desarrollo e investigación, vuelve evidente la necesidad de incursionar en el área de investigación de este Trabajo Final de Graduación.

Si bien, en el país la relación existente entre variables climatológicas, como precipitación, temperatura, humedad y el fenómeno El Niño - Oscilación Sur, con la incidencia de casos de dengue, ha logrado ser evidenciada a gran escala (Fuller, et al., 2009; Mena, et al., 2017; Ramírez, et al., 2017) la heterogeneidad territorial en el relieve, vegetación, temperatura y precipitaciones, que hace que el país cuente con diversos microclimas, vuelve relevante una investigación precisa, centrada en áreas geográficas con características climáticas distintas que permita un mejor análisis de datos así como el grado

de correlación de cada variable climatológica, la cual, dependiendo de las características únicas de cada región, pueda variar.

El localizar la investigación en cantones específicos y contar con el apoyo del Área de Vigilancia Epidemiológica y de Control de Vectores del Ministerio de Salud, así como del Instituto Meteorológico Nacional, quienes brindaron la información necesaria, facilitó un análisis adecuado del comportamiento del dengue durante 11 años en estas localidades. A su vez, la mayor apertura por parte del sector salud en general a la posibilidad de explorar nuevas técnicas de control de la enfermedad, entre ellas estrategias basadas en información climatológica (OMS, 2017), el contar hoy más que nunca, con las herramientas necesarias para su implementación, al tener un mejor acceso a datos de manera que se puedan realizar análisis rápidos y precisos de los casos de dengue, la gran variedad y tecnología detrás de la predicción de los fenómenos climatológicos, así como los avances en los modelos estadísticos y epidemiológicos que permiten un adecuado análisis de probables asociaciones, volvió a esta investigación viable de ser realizada.

El país debe estar preparado para detectar cambios en la conducta de la enfermedad y responder a ellos de manera rápida y eficaz. Esta respuesta requiere no solo la disponibilidad de intervenciones de control de eficacia demostrada, sino también, de una mejor coordinación entre las distintas instituciones que forman parte del sector salud del país y de la implementación de intervenciones innovadoras y flexibles que puedan adaptarse a las circunstancias sociales y medioambientales locales.

Por último, cabe destacar la ética de esta propuesta de Trabajo Final de Graduación, el cual se desarrolla con el fin de lograr un impacto positivo en la salud pública del país,

mediante la implementación de un modelo estadístico que pueda ser utilizado como una herramienta de alerta temprana, el cual permita un mejor uso de los recursos para el control del vector, mediante estrategias de control y prevención focalizadas.

1.4. Pregunta de Investigación

¿Cómo influyeron las variables climatológicas de temperatura, precipitación, humedad relativa y ENOS en los casos de dengue reportados en los cantones Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires durante el período 2007-2017?

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo General

Analizar la influencia de las variables climatológicas de temperatura, precipitación, humedad relativa y ENOS con la incidencia de dengue en los cantones de Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires durante el período 2007-2017.

1.5.2. Objetivos Específicos

1. Estandarizar los casos reportados de dengue y las variables climatológicas de temperatura, precipitación, humedad relativa y ENOS, para los cantones de Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires en el período 2007-2017.

2. Identificar las condiciones predominantes de temperatura, precipitación, humedad relativa y ENOS existentes para el período 2007-2017 y su relación con el tiempo de aparición (rezago), para los cantones de Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires.
3. Desarrollar un modelo de predicción para casos de dengue, utilizando las variables meteorológicas y los casos reportados de dengue para el período 2007-2017 en los cantones de Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires.
4. Proponer estrategias de control y prevención de dengue basadas en el efecto que las variables climatológicas de temperatura, precipitación, humedad relativa y ENOS tienen sobre la incidencia de dengue en los cantones de Santa Cruz, Liberia, Limón, Alajuela y Buenos Aires.

Capítulo 2

2.1. Marco Teórico

2.1.1. Salud Pública y enfermedades de transmisión vectorial

A lo largo de la historia, la humanidad ha afrontado múltiples epidemias que han cambiado el curso de civilizaciones y cuyas enseñanzas han servido de base para la formulación conceptual y práctica de la salud pública actual (Rosen, 2015). Por siglos, la gran morbilidad y mortalidad asociada a este tipo de eventos obligó a la constante búsqueda de sus orígenes, utilizando para esto, la detallada observación de patrones que pudieran explicar su causa, evolución y que permitieran por lo tanto su prevención (Hays, 2005).

A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, el entendimiento del origen de las epidemias sufre un avance trascendental con el descubrimiento de la capacidad de ciertos artrópodos de transmitir enfermedades. En esta época, se evidencia que la filariasis (1887), la malaria (1898), la fiebre amarilla (1900) y el dengue (1903) eran propagados mediante la picadura de insectos, al demostrarse que, durante sus períodos de alimentación, los insectos ingerían los microorganismos patógenos alojados en la sangre de un portador infectado y posteriormente eran transmitidos a un huésped sensible (Gubler, 1998; WHO, 2017).

Este descubrimiento propicia el interés científico por descifrar su historia natural, los determinantes involucrados en su transmisión, así como, modificar la larga coexistencia de estos patógenos con las sociedades, estimulando el pensamiento y cambiando las estrategias de prevención y control utilizadas en la época (Gómez, 2015). Por lo tanto, inician actividades dirigidas a brindar acceso al agua potable, viviendas seguras y fuentes de alimentos nutritivos;

el crecimiento de las ciudades también fomentó el desarrollo de sistemas de alcantarillados y mejores medidas de salubridad (Kelleher, 2008; Fierros, 2014).

Se evidencia, además, el potencial en el uso de diversos modelos para la formulación de estrategias de control gracias al trabajo realizado por el médico británico Ronald Ross. En 1911, el médico publica su libro "*The prevention of Malaria*" (Ross, 1911), en el cual se demuestra mediante un modelo basado en ecuaciones diferenciales que para mitigar la propagación de la malaria era suficiente con disminuir la población de los mosquitos vectores a un bajo nivel (Bacaër, 2011). Este modelo, marca el inicio de las intervenciones de políticas públicas para el control en la población de mosquitos utilizadas en la actualidad (Smith, et al., 2012).

La compleja naturaleza de las enfermedades vectoriales, se convierte, por lo tanto, en un punto de inflexión en la constante búsqueda por mejorar y garantizar el bienestar de las poblaciones, ya que, como se logró demostrar, este tipo de patologías no podían ser contrarrestadas con éxito abordando solamente al individuo enfermo o desde una sola disciplina (Novick & Morrow, 2008). Esta perspectiva permitió, además, que, los problemas de salud, fueran analizados de forma integral y desde el punto de vista de los determinantes de la salud, los cuales, son un imperativo para comprender la vulnerabilidad de las poblaciones, sus riesgos de exposición, tanto ambientales como sociales, los condicionantes de su atención en salud y de participación en campañas de prevención y control de enfermedades (Arenas, Piña, & Gómez, 2014). Proporcionó, también, piezas fundamentales para el fortalecimiento de distintas disciplinas biomédicas, el incursionar de las ciencias básicas en el desarrollo de estrategias de control y prevención, además de promover la

innovación tecnológica en el campo de los medicamentos, las vacunas y los insecticidas (Gómez, 2015).

Estos avances, pueden ser resumidos en la concepción actual de la salud pública, la cual, más que una disciplina, es entendida como un campo de conocimientos de índole transdisciplinario, en el que convergen diversas ciencias las cuales, cada una desde su quehacer, potencializan el conocimiento teórico y metodológico necesario para abordar de forma integral los complejos y diversos retos que enfrentan las autoridades sanitarias a nivel mundial (Frenk, 1992; Gonzáles, 2007).

Actualmente, y según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su conjunto, las enfermedades transmitidas por vectores representan alrededor del 17% de la carga mundial estimada de enfermedades transmisibles, siendo responsables de más de 700.000 muertes al año (WHO, 2017). Si bien es cierto, todos los niveles de la sociedad son susceptibles a estos patógenos, son las poblaciones más empobrecidas las que se continúan viendo más afectadas (Kourí, Pelegrino, Munster, & Guzmán, 2007). Condiciones como la ausencia de una red fiable de suministro de agua, el alto costo de ciertos métodos de barrera vector-humano como los repelentes, el vivir en condiciones de hacinamiento, el menor acceso o cobertura por parte de los servicios de salud, así como barreras para la implementación de las medidas necesarias para disminuir la cantidad de reservorios, son algunos de los determinantes en que persista esta desigualdad social en salud (Vanlerberghe & Verdonck, 2013).

En las últimas décadas, han sido los patógenos transmitidos por mosquitos, principalmente aquellos del género *Aedes* y *Anopheles* los que mayor significancia han

tendido en la salud pública tanto a nivel nacional, como mundial. Dentro de ellas, el dengue se ha convertido la infección vírica transmitida por mosquitos de mayor expansión geográfica a nivel mundial (WHO, 2009).

2.1.2. Dengue

El dengue, es una enfermedad infecciosa de etiología viral, transmitida por la picadura de hembras infectadas del mosquito *Aedes aegypti* y en menor medida por hembras del mosquito *Aedes albopictus* (Gubler, 1998). Esta infección, sistémica y dinámica, puede cursar de forma asintomática o producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde un síndrome vírico no específico, hasta una enfermedad con manifestaciones hemorrágicas y daño multisistémico que puede llevar a la muerte del paciente (Simmons, Farrar, Nguyen, & Wills, 2012).

2.1.2.1. Epidemiología e historia del dengue en las Américas

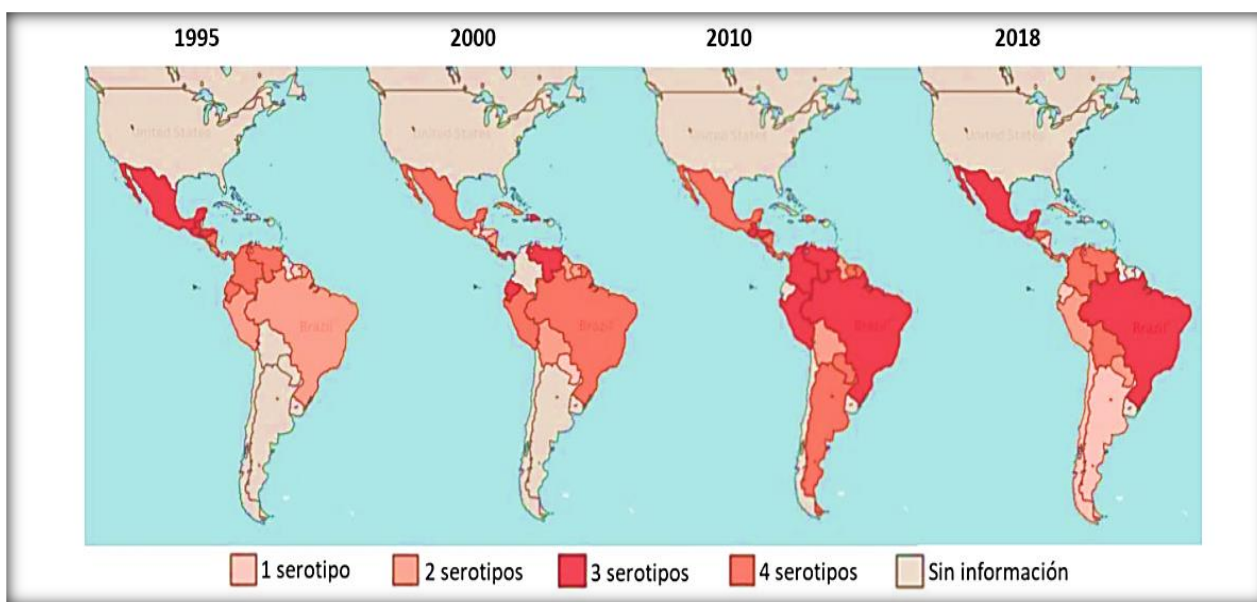
Presente en la literatura médica desde hace más de 200 años (Wang, et al., 2000), las primeras descripciones de una enfermedad similar al dengue en el Continente Americano remontan al siglo XVIII, cuando en 1780 Benjamin Rush describe el brote de una enfermedad febril en Filadelfia, Estados Unidos a la que sus habitantes denominan “fiebre rompe huesos”, por las características clínicas de mialgias y artralgias sufridas por lo afectados (Rush, 1951). A inicios del siglo XX, en 1903, se logra identificar que el mecanismo de transmisión de esta

enfermedad se producía a través de la picadura de mosquitos infectados, siendo hasta 1906, que se logra demostrar su transmisión por el mosquito *Ae. aegypti* (Henchal & Putnak, 1990; Schaffner & Mathis, 2014).

Para 1922, el dengue se había diseminado por toda el área del Caribe, sin embargo, lo amplio de los intervalos entre brotes de la enfermedad, así como su fluctuación entre regiones geográficas impidió que el dengue se identificara como un problema de salud para los países (Gómez, 1991; Camacho & Ávila, 2016). En 1947, la amplia distribución de mosquito *Aedes aegypti* y el riesgo de transmisión de la fiebre amarilla impulsó una intensiva campaña de erradicación del mosquito vector, liderada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Esta campaña culmina a principios de los sesenta logrando que 21 países fueran declarados libres del mosquito (Brathwaite, et al., 2012). No obstante, después de la década de 1970, se les restó importancia y prioridad política a los programas de erradicación en la mayoría de los países que lo habían logrado, por lo que los resultados no se lograron mantener y hubo un claro retroceso (Gary, 1995). Una vez detectada la reinfestación, la respuesta por parte de las autoridades de salud de los países tardó mucho, durante esa época, además, la región vivía un crecimiento poblacional acelerado y desorganizado, existían diversos conflictos políticos y socioeconómicos, mientras el vector se volvía resistente a insecticidas organoclorados, lo que brindó un escenario óptimo para su expansión (Morice, Marín, & Ávila, 2010; UNICEF, 2016). Ya para 1980, la región estaba experimentando epidemias importantes en países que habían estado libres de la enfermedad y del vector por décadas (Gubler, 1998).

En la actualidad, el dengue es la infección viral transmitida por mosquitos de mayor propagación en las Américas (WHO, 2017). Como se observa en la Figura 1, en la región circulan los cuatro serotipos virales, y en varios países circulan de manera simultánea, incrementando el riesgo de presentación de casos graves, así como de la ocurrencia de brotes (WHO, 2017). De 1980-2019, los ministerios de salud de 51 países y territorios del continente americano reportaron más de 26 millones de casos de dengue, con ciclos epidémicos observados cada 3 a 5 años (PAHO, 2020). La alta incidencia de la enfermedad implica, además, un impacto económico anual estimado para la región de \$2.1 billones (Shepard, Coudeville, Halasa, Zambrano, & Dayan, 2011).

Figura 1. Serotipos de dengue circulantes en países de las Américas, 1995-2018.

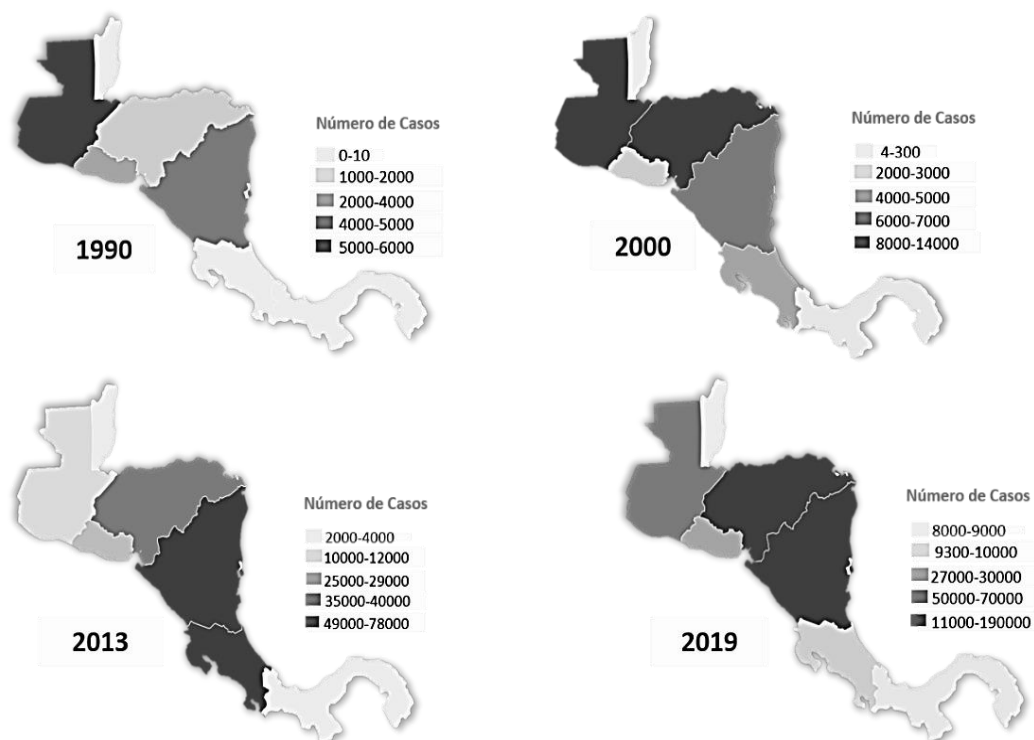


Fuente: PAHO, Actualización Epidemiológica Dengue, 2019.

En los países centroamericanos, durante el mismo período, más de 2 millones de casos han sido reportados, con una importante tendencia al aumento en las últimas tres décadas, pasando de 68.423 casos reportados en la década de 1980 a más de 1 millón de casos en los

años comprendidos entre 2011-2019 (PAHO, 2020). La Figura 2, muestra la evolución en el número de casos registrados de dengue en la región Centroamericana.

Figura 2 Evolución en el número de casos de dengue en la región centroamericana durante los años 1990, 2000, 2013 y 2019.



Fuente: Elaboración propia a partir de PAHO, *Health Information Platform for the Americas*, 2020.

Durante el 2019, el continente americano experimentó su mayor epidemia al exceder los 3 millones de casos, de los cuales, un total de 403.710 fueron reportados por países centroamericanos, superando la epidemia del 2013 cuando se reportaron 214.417 casos. En Centroamérica, Nicaragua fue el país que más casos reportó en ese año, con un total de 186.173 casos, seguido de Honduras con 112.708 casos reportados (PAHO, 2020).

2.1.2.2. Ecología del virus

El agente etiológico del dengue, el virus del dengue (DENV), es un arbovirus del género flavivirus de la familia Flaviviridae del cual se han reconocido cuatro tipos o serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) cada uno con características antigénicas distintas (Kuno, Chang, Tsuchiya, Karabastos, & Cropp, 1998). A pesar de que su mecanismo de transmisión vectorial era conocido desde 1903, fue hasta 1943 en Japón y 1945 en Hawái que se aislaron los primeros dos serotipos del virus del dengue DENV-1 y DENV-2, respectivamente (Messina, et al., 2014). Un quinto serotipo fue reportado en octubre del 2013, sin embargo, por el momento, carece de relevancia epidemiológica (Mustafa, Rasotgi, Jain, & Gupta.V., 2015; Cegolon, Heymann, & Lange, 2018).

La infección con cada uno de estos serotipos genera una respuesta inmune única en el huésped, por lo que infección con un serotipo en particular confiere inmunidad permanente contra dicho serotipo, pero solo inmunidad cruzada, parcial y transitoria contra serotipos heterólogos (Simmons, et al., 2012), la cual se ha reportado es de aproximadamente de 1 a 3 años (Reich, et al., 2013). Por lo que aquellas personas que viven en áreas donde el dengue es endémico, pueden contraer más de una infección en el transcurso de su vida, lo que aumenta las posibilidades de presentar una respuesta intensificada mediada por anticuerpos que se traduce en una inflamación exacerbada y asociación a manifestaciones más severas de la enfermedad (Soo, Khalid, Ching, & Chee, 2016; Beita, Salazar, & Valverde, 2016).

El análisis filogenético de las distintas cepas del DENV, han indicado, además, que la diseminación global ha dado lugar a cuatro o cinco genotipos o linajes distintos dentro de

cada serotipo, lo que destaca la extensa variabilidad genética de los diversos tipos de virus del dengue (WHO, 2009).

La partícula madura del DENV es esférica con un diámetro aproximado de 50 nm, conformado por una membrana lipídica, sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura (Velendia & Castellanos, 2011). El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral, que consiste en una simple cadena de ácido ribonucleico positiva (ARN⁺), la cual codifica para tres proteínas estructurales C, PrM/M, E y siete proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 (Amin, Reyes, Calero, Camacho, & Acosta, 2013; Velendia & Castellanos, 2011). Es a través de la proteína E que se realiza la unión virus-célula, considerada como la más importante en la respuesta inmune por inducir anticuerpos neutralizantes y establecer el serotipo (García, Pérez, Pérez, Castillo, & García, 2018; Moya, Hun, & Piza, 2010). Dentro de las proteínas no estructurales, la NS1 es considerada esencial en el proceso de replicación viral, útil en el proceso de diagnóstico de la enfermedad (Kumarasamy, et al., 2007).

2.1.2.3. Ciclo de transmisión

Los distintos tipos del DENV son transmitidos al ser humano mediante la picadura de hembras infectadas del mosquito Aedes, siendo el vector principal el mosquito *Ae. Aegypti* (WHO, 2009). La circulación del virus entre mosquitos y humanos se presenta cuando un vector infectado, al alimentarse, inyecta de forma subcutánea el patógeno.

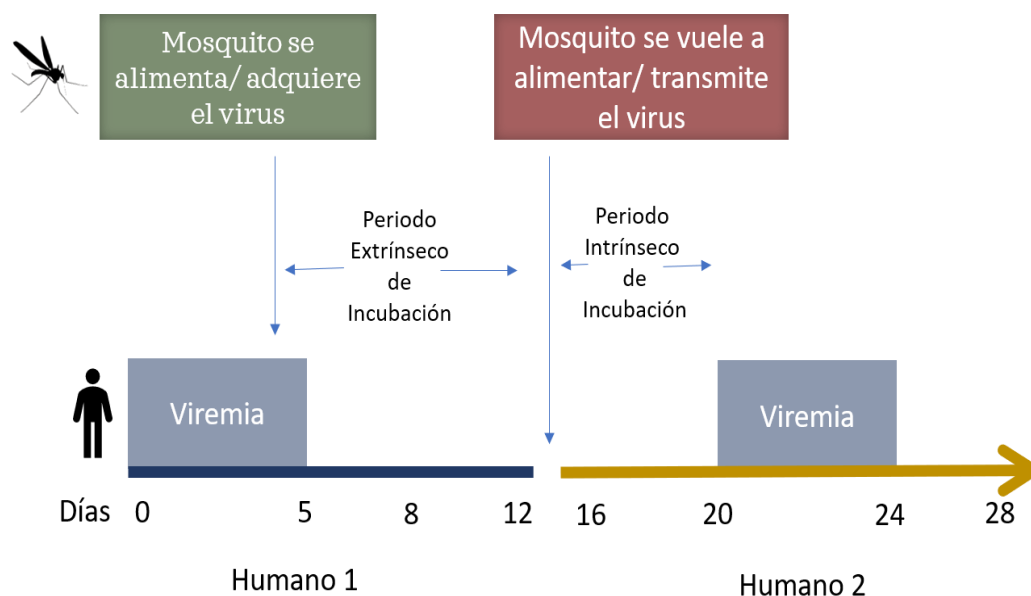
Al ingresar al organismo de los humanos, el virus se encuentra con varias células del sistema inmune (Acosta, Kumar, & Bartenschlager, 2014) e inicia lo que se conoce como el *Período Intrínseco de Incubación*, definido como el intervalo de tiempo entre la invasión del virus y la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad (Chan & Johansson, 2012). La cantidad de virus circulante en sangre de la persona infectada va a influir en la posibilidad de que el mosquito adquiera el virus durante su período de alimentación (Carrington & Simmons, 2014).

Según estudios, una persona puede ser infecciosa para el mosquito desde 1.5 días antes del inicio de síntomas y permanecer infecciosa hasta el final del período febril (Carrington & Simmons, 2014) con un rango promedio de duración de la viremia de 2 a 12 días (Gubler, Suharyono, Tan, Abidin, & Sie, 1981; Barba J. , 2013). Aquellos pacientes que permanecen asintomáticos son también infecciosos para los mosquitos, convirtiéndose en un reservorio silencioso de gran importancia en la dinámica de transmisión de la enfermedad. Esto debido, en gran medida, a que los pacientes asintomáticos continúan laborando y realizando sus actividades habituales (Duong, et al., 2015; Castro, Wilson, & Bloom, 2017).

La transmisión de humanos infectados al mosquito es uno de los procesos más críticos en la epidemiología del dengue (Duong, et al., 2015). Una vez que el mosquito ingiere el virus de una persona infectada inicia lo que se conoce como el *Período Extrínseco de Incubación*, comúnmente definido como el intervalo de tiempo entre la adquisición de un agente infeccioso por el vector y la habilidad del vector de transmitir el agente a otro huésped susceptible (Chan & Johansson, 2012). En el caso del DENV, este es el tiempo que se requiere desde la ingesta del virus, la replicación en las células epiteliales del intestino medio del

mosquito y su posterior liberación hasta que finalmente se extiende a las glándulas salivares, las cuales se convierten en los órganos reservorios finales para el virus (Tjaden, Thomas, Fischer, & Beierkuhnlein, 2013). Este proceso usualmente tiene una duración de 8 a 12 días (Tjaden, et al., 2013; WHO, 2009). Una vez que el mosquito es infectado, permanece como un reservorio que eficientemente transmite el agente patógeno durante el resto de su vida (Kaptein & Neyts, 2016).

Figura 3. Ciclo de transmisión del virus del dengue.



Fuente: Adaptado del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Si bien, el proceso de transmisión horizontal (humano-mosquito-humano) de los distintos tipos de virus del dengue (ilustrado en la Figura 3) es el que determina en mayor medida la epidemiología de la enfermedad, se ha comprobado que, en condiciones naturales, las hembras infectadas de *Ae. aegypti* pueden transmitir los virus a su descendencia, el cual se ha sugerido como un mecanismo que garantiza el mantenimiento del virus en ausencia de

huéspedes reconocidos o en aquellos períodos con condiciones poco favorables para la actividad del mosquito, enfatizándose de este modo la necesidad mejorar las acciones de control en los estadios inmaduros del vector (Gutiérrez, et al., 2018; Murillo, Holechek, Murillo, Sanchez, & Castillo-Chavez, 2014).

2.1.2.4. Manifestaciones clínicas

El dengue es una enfermedad con diversas presentaciones clínicas y a menudo con evolución y resultados impredecibles (OPS, 2016). Posterior a la picadura del mosquito vector y a un período de incubación de 3 a 7 días, la enfermedad inicia abruptamente y pasa por tres fases: la fase febril, la fase crítica (con o sin signos de alarma) y la fase de recuperación (Simmons, et al., 2012). Una gran proporción de los pacientes infectados van a ser asintomáticos. Se estima que, de los 390 millones de infecciones anuales a nivel mundial, solamente 96 millones van a presentar manifestaciones clínicas (24,6%) (Bhatt, et al., 2013). En aquellos pacientes que sí presentan algún tipo de manifestación clínica, la forma más común de presentación es una enfermedad febril autolimitada que no progresa a las formas más severas (Murray, Quam, & Wilder-Smith, 2013). Aquellos que evolucionan y requieren de cuidados hospitalarios pueden presentarse con una variedad de signos de alarma que pueden conducir a la muerte del paciente (WHO, 2009).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en sus guías diagnosticas actualizadas clasifican al dengue de acuerdo con niveles de severidad en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue severo (WHO, 2009). Esta guía, es considerada como

la más sensible en capturar casos de dengue severo, con una sensibilidad observada de hasta el 92%, a su vez, esta nueva clasificación es particularmente útil en el triaje, manejo de dengue y en reportes de vigilancia de la salud (Hadinegoro, 2012).

Los casos de dengue severo se manifiestan en aquella pequeña proporción de pacientes que tengan una o más de las siguientes manifestaciones: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave del plasma, sangrado grave con manifestaciones como hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central y compromiso grave a órgano blanco como hígado, corazón, pulmones, cerebro, páncreas, riñón e intestino, pudiendo llegar a causar la muerte (OPS, 2016; Pang, Mak, & Gubler, 2017). A nivel mundial, aproximadamente 500.000 pacientes por año van a requerir cuidados hospitalarios; el número de muertes varía dependiendo de la región, sin embargo, un incremento se ha observado en los últimos once años, al pasar de 24.500 muertes en el 2007 a 40.500 muertes reportadas debidas a dengue en el 2017 (Roth, et al., 2018).

El amplio espectro de manifestaciones clínicas va a depender de varios factores, entre los que se encuentran: la historia individual de infecciones previas con el virus del dengue, la edad del huésped, ya que las manifestaciones más severas pueden ser observadas en los infantes y adultos mayores (Guzmán, et al., 2002), la susceptibilidad genética (Xavier-Carvalho, Cardoso, de Souza, Pacheco, & Moares, 2017), padecimiento de enfermedades crónicas (WHO, 2009), así como, el serotipo y genotipo específico causante de la infección (Yung, et al., 2015).

2.1.2.5. Diagnóstico y manejo

Un diagnóstico eficiente y preciso del dengue es de esencial importancia en la atención clínica del paciente, así como en la vigilancia y control de los brotes (Araya & Wilson, 2016). Para este fin, es necesaria una adecuada evaluación clínica y epidemiológica (Ministerio de Salud, 2010). Sin embargo, como en la mayoría de las infecciones de etiología viral, el diagnóstico definitivo es realizado solamente por laboratorio. Este diagnóstico, incluye técnicas de aislamiento e identificación del virus, de diagnóstico serológico y de biología molecular (Faingezicht & Ávila, 1999; Barba J. , 2013).

Posterior a la aparición de los síntomas, el virus puede ser detectado durante los primeros cuatro a cinco días en el suero, el plasma, las células sanguíneas circulantes y otros tejidos (WHO, 2009). Durante esta fase aguda, se utilizan las que son consideradas pruebas confirmatorias o directas de la infección que incluyen: el aislamiento viral e identificación de serotipo, la detección de genoma y la detección de antígeno (que puede ser realizado por medio de la detección de NS1 e inmunohistoquímica) (Díaz-Quijano, Martínez-Vega, Ocazionez, & Villar, 2006).

Una vez finalizada la fase aguda, aproximadamente a partir del sexto día, los virus y antígenos del dengue desaparecen de la sangre, por lo que el estudio por serología constituye el método de elección para el diagnóstico (WHO, 2009). A través del tiempo, cinco han sido las pruebas serológicas utilizadas, dentro de las que se encuentran: inhibición-hematuginación (IH), fijación de complemento (FC), neutralización (NT), prueba de inmunocaptura enzimática de la inmunoglobulina M (MAC-ELISA) e inmunoglobulina indirecta G (ELISA) (Faingezicht & Ávila, 1999). Es importante destacar que la respuesta de

los anticuerpos a la infección difiere de acuerdo con el estado inmunitario del paciente. Durante infecciones primarias de dengue, la respuesta de inmunoglobulina M (IgM) tiene titulaciones usualmente mayores y más específicas que durante infecciones secundarias, por otra parte, la inmunoglobulina G (IgG) es el isotipo de inmunoglobulina que predomina en las infecciones secundarias (Peeling, et al., 2010). Dentro de la variedad de pruebas serológicas, las pruebas de ELISA basadas en IgM se han convertido en una herramienta de gran importancia para la vigilancia de dengue, donde el MAC-ELISA es usado frecuentemente (Peeling, et al., 2010).

Aunque no existe un medicamento antiviral específico para tratar esta enfermedad, el manejo de los pacientes se basa en las manifestaciones clínicas. En aquellos pacientes sin complicaciones, el tratamiento radica en el manejo de síntomas al indicarse hidratación, reposo y analgesia con acetaminofén, según las dosis recomendadas para niños (15-20 mg/kg/dosis) y adultos (500mg-1g cada 6 horas). En aquellos pacientes con manifestaciones más severas, el tratamiento debe realizarse de forma intrahospitalaria (WHO, 2009).

2.1.2.6. Ecología del vector

A nivel mundial, los mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, son dos de las especies más importantes de mosquitos en los que se refiere a la transmisión de enfermedades y relevancia médica (Rey & Lounibos, 2015). Estos artrópodos, pertenecientes a la familia Culicidae, subgénero *Stegomyia*, son considerados los vectores naturales del virus del dengue, siendo *Ae. aegypti* el vector principal en áreas urbanas y *Ae. albopictus* el segundo

vector en importancia, mayormente encontrado en áreas más rurales (Gubler, 1998). En general, estos mosquitos habitan zonas por debajo de los 2.000 metros sobre el nivel del mar (msnm), aunque también se han registrado en alturas de alrededor 2.400 metros sobre el nivel del mar (Quintero, Osorio, & Martínez, 2010).

El mosquito *Ae. aegypti*, originario de la región etíope en África, es un culícido pequeño, de color oscuro, con marcas blancas, patas listadas y es responsable de transmitir el virus del zika, dengue, chikungunya y fiebre amarilla (García, Pérez, Pérez, Castillo, & García, 2018). Su propagación al continente americano durante los siglos XVI y XVII se vio facilitada por el comercio de esclavos, mediante barcos procedentes de África, propagándose, posteriormente, hasta abarcar la mayoría de las regiones tropicales y subtropicales del mundo (Basso, 2010; Uribe L. , 1983). Las hembras adultas del *Ae. aegypti*, son las encargadas de transmitir los patógenos. Al ser hematófagos, se alimentan de la sangre de vertebrados, con una marcada predilección por el ser humano (altamente antropofílicas) (Ponlawat & Harrington, 2005). El propósito primordial de la alimentación sanguínea es llevar a cabo la ovogénesis y la producción de huevos viables (Basso, 2010; Barba J. R., 2013). La edad más temprana en la que las hembras tienen su primera alimentación sanguínea es a los dos días de su emergencia (Ponlawat & Harrington, 2005).

La picadura de estos mosquitos es prácticamente imperceptible y en cada período de alimentación puede picar a varias personas, especialmente si es perturbado antes de alcanzar la saciedad (Wilder & Schwartz, 2005; Barba,2013). Los períodos en que se intensifican las picaduras son en horas de baja intensidad solar, por lo general, al principio de la mañana y al atardecer (Gubler, et al., 1981). Cuando las condiciones son propicias, el mosquito no suele

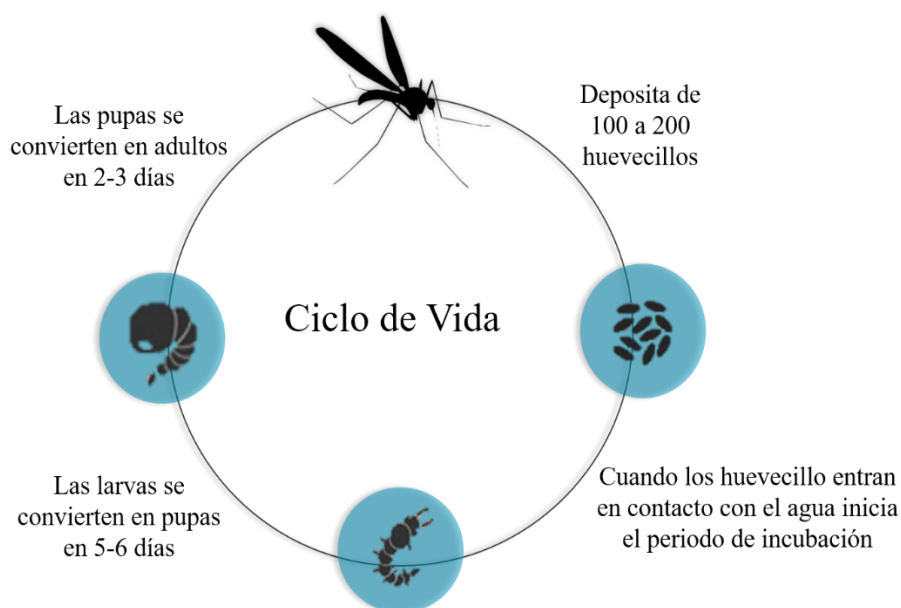
desplazarse grandes distancias de los sitios de oviposición, y cuenta con un alcance de vuelo aproximado de 200 metros, lo cual sugiere que son las personas en lugar de los mosquitos, la principal forma de diseminación del virus de dengue dentro y entre distintas comunidades (Harrington, et al., 2005). Cabe destacar que los mosquitos macho no poseen piezas bucales adaptadas para succionar sangre, lo que los obliga a procurarse de carbohidratos tales como el néctar de las plantas para suplir sus requerimientos (Barba J. , 2013).

Ae. albopictus, originario del sudeste de Asia (Rai, 1991), es un vector de amplia distribución, cuya competencia vectorial se ha comprobado para virus tales como dengue, fiebre amarilla, chikungunya y zika. Este mosquito, fue introducido al continente americano en la década de 1980, a través de neumáticos importados y plantas de bambú. Desde entonces, se ha dispersado ampliamente en América del Norte, por las islas del Caribe y otros países de América Central y del Sur (Rojas, et al., 2017; Calderón, Troyo, Moreira, Marín, & Taylor, 2015; Acosta, Kumar, & Bartenschlager, 2014). A diferencia del *Ae. aegypti*, este mosquito no es atraído tan fuertemente por la sangre humana, en cambio, se alimenta de una forma más agresiva y oportunista de una variedad de vertebrados como vacas, perros, aves, reptiles entre otros (Bonizzoni, Chen, & James, 2013). *Ae. albopictus*, puede sobrevivir en temperaturas más frías y puede ser encontrado en áreas boscosas, lo que expande las áreas donde las infecciones por dengue pueden propagarse (Castro, Wilson, & Bloom, 2017).

Como se observa en la Figura 4, el ciclo de vida de los mosquitos de género *Aedes*, comprende cuatro etapas: huevo, larva, crisálida o pupa y adulto, las cuales involucran cambios dramáticos en forma, función y hábitat (CDC, 2012). Desde la forma de huevecillo a adulto, transcurren de 7 a 10 días (UNICEF, 2016). Las formas adultas tienen un promedio

de vida de una semana en los machos y aproximadamente un mes en las hembras (Ministerio de Salud de la Nación, 2010).

Figura 4. Ciclo de vida del mosquito *Aedes Aegypti* y *Aedes albopictus*



Fuente: Elaboración propia a partir de Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

La fase de huevecillo inicia unos tres días después de ingerir sangre. Durante este tiempo, los mosquitos hembra depositan sus huevos sobre las paredes internas húmedas de reservorios naturales o artificiales que contenga agua. Normalmente, las hembras depositan entre 100 y 200 huevos por vez, donde, la cantidad de huevos que coloca va a depender de la cantidad de sangre que ingieran (CDC, 2012; UNICEF, 2016).

Estos huevecillos se adhieren a las paredes internas de los recipientes, por encima de la línea de agua. En condiciones no favorables, como falta de agua, bajas temperaturas o incluso en épocas de alta insolación, el embrión entra en un aplazamiento de la eclosión (Soares-Pinheiro, Dasso-Pinheiro, Trindade-Bezerra, & Tadei, 2017). Este período, puede

extenderse hasta por seis meses en condiciones favorables (Rodhain & Rosen, 1997), de este modo, se asegura la supervivencia aún en condiciones desfavorables, como períodos de sequía (Trpiš, 1972). El estadio de huevecillo se considera, por lo tanto, la fase dentro del ciclo de vida del mosquito que presenta la mayor resistencia al estrés ambiental, adaptación que desempeña un papel fundamental en la dispersión del vector (Soares-Pinheiro, et al., 2017). Una vez que entran en contacto con el agua inicia el proceso de incubación.

Los sitios de cría preferibles para la oviposición se encuentran influenciados por la combinación de una variedad de factores dentro de las que se encuentran: el tamaño del contenedor, ya que, contenedores más grandes pueden aumentar la posibilidad de sobrevivencia larvaria (Harrington, Ponwalt, Edman, Scott, & Vermeulen, 2008), la exposición a la luz solar, con una preferencia por contenedores expuestos a la luz solar al menos un 20% del día, sin que estos sean propensos a la desecación (Wong, Stoddard, Astete, Morrison, & Scott, 2011), sitios con acceso a fuentes de alimento y con limitación a la exposición de parásitos, predadores y competencia (Abreu, Moreira, & Pontes, 2015).

En los días subsiguientes los huevos eclosionan dando lugar a las formas larvarias, acuáticas, nadadoras, de respiración aérea que se alimentan de microorganismos y partículas de materia orgánica (CDC, 2012; UNICEF, 2016). Las larvas son fotosensibles, por lo que, al iluminarlas se desplazan al fondo del recipiente casi de inmediato. La fase larval es el período de mayor alimentación, crecimiento y vulnerabilidad en el ciclo de vida. Su duración va a depender de la temperatura, la disponibilidad de alimento y la densidad de larvas en el recipiente (Ministerio de Salud de la Nación, 2010). Es en esta etapa larvaria que, principalmente, se da la competencia entre *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, donde este último

tiende a ser un competidor larval superior, desplazando al *Ae. aegypti* en regiones urbanas y suburbanas (Juliano, 2009; Bonizzoni, Gasperi, Chen, & James, 2013).

Cuando la larva ha adquirido suficiente energía y tamaño, en 5-6 días aproximadamente, se activa la metamorfosis y cambia al estado de pupa. Las pupas se mantienen en la superficie del agua, no se alimentan y tienden a moverse poco. En condiciones óptimas demoran entre 2 y 3 días en convertirse en mosquitos adultos con capacidad para volar. Dentro de las 24 horas siguientes, machos y hembras se aparean, generalmente por única vez en el caso de las hembras (Ministerio de Salud de la Nación, 2010; CDC, 2012; UNICEF, 2016).

2.1.3. Influencia del clima en la dinámica de transmisión del dengue

La relación entre el clima y la salud humana es conocida desde tiempos antiguos (Ballester, Michelozzi, & Iñiguez, 2003). Por siglos, la oscilación de elementos como temperatura, la precipitación y la humedad han contribuido a moldear patrones sociales, culturales, económicos e influido en la distribución geográfica e incidencia de múltiples patologías (UNA, 2012).

En el caso de enfermedades de transmisión vectorial, como el dengue, cada uno de los eslabones que forman parte de su triada epidemiológica (virus, vector, huésped) (Xu, et al., 2017) va a estar influenciado de forma directa o indirecta por variaciones en las condiciones climáticas (Morin, Comrie, & Ernst, 2013). El número de adultos que emergen del ciclo de vida, la capacidad de transmitir agentes patógenos en la etapa adulta del

mosquito, así como efectos en la biología del vector y su interacción con el huésped, van a ser afectados por los parámetros meteorológicos utilizados para caracterizar el clima de cada región, dentro de los que se encuentran la temperatura, la precipitación, la humedad relativa y la radiación solar (WMO, 2003). Lo que convierte a la transmisión de esta y otras arbovirosis en un proceso altamente sensible al clima.

Dentro de estos parámetros, la temperatura es considerada una de las variables más importantes al relacionarse con la tasa de picadura, el desarrollo de los huevos y las formas inmaduras, así como, con el período extrínseco de incubación y supervivencia del mosquito vector (Ebi & Nealson, 2016). Diversos estudios han demostrado que, a mayor temperatura, la duración del ciclo de vida disminuye (Yang H. , Macoris, Galvani, Andrighetti, & Wanderley, 2009), la tasa de picadura aumenta y el período extrínseco de incubación del virus se vuelve más corto (Watts, Burke, Harrison, Whitmaire, & Nisalk, 1987), prolongándose esta forma los días infectivos del mosquito (Ebi & Nealson, 2016).

Al ser los mosquitos del género *Aedes*, pequeños organismos poiquiloterms (organismos cuya temperatura corporal varía con la temperatura ambiental) es esperable que la temperatura sea uno de los principales factores que afectan su supervivencia (Brady, et al., 2014). Se ha observado que el rango ideal de temperatura para la supervivencia de los mosquitos adultos, se encuentra entre los 15°C y 30°C, mientras que para las fases acuáticas el rango varía entre 15°C y 35 °C, donde la transiciones más rápidas en estas fases ocurren a temperaturas de 26 °C. (Yang H. , Macoris, Galvani, Andrighetti, & Wanderley, 2009). Se ha observado, además, que la duración del desarrollo desde la eclosión del huevo hasta el adulto se relaciona de forma inversa con la temperatura, la cual varía de 7,2 días a 35 °C a una

duración de aproximadamente 39,7 días con una temperatura de 15 °C (Tun-Lin, Burkot, & Kay, 2000).

En cuanto a la capacidad vectorial, se ha evidenciado que el período extrínseco de incubación, es un proceso altamente dependiente de la temperatura, con rangos de duración que disminuyen al aumentar la temperatura (Watss, Kurke, Harrison, Whitmite, & Nisalak, 1987; Rohani, Wong, Zamre, Lee, & Zurainee, 2009). Se ha estimado que a temperaturas de 25 °C el período extrínseco de incubación tiene una duración de 5 a 33 días (media de 15 días), mientras que a temperaturas de 30 °C la duración de incubación del virus dentro del mosquito se reduce a 2-15 días (media de 6,5 días) (Chan & Johansson, 2012). Los hábitos de picadura también son influenciados por este parámetro meteorológico. Se ha evidenciado que las hembras *Ae. aegypti* son capaces de sostener el vuelo a temperaturas entre los 15°C y los 32°C , mientras que a temperaturas inferiores de 15 °C (con un límite de 10°C) y hasta 35 °C el vuelo es posible pero solo por cortos períodos de tiempo (Rowley & Graham, 1968), experimentando una reducción en la movilidad y por lo tanto una mayor dificultad para alimentarse (Brady, et al., 2014). Se ha evidenciado también, que las hembras se alimentan de forma más frecuente en regiones más cálidas, lo cual podría estar en relación con el desarrollo del mosquito y sus requerimientos de energía, esto debido a que la temperatura se ha relacionado de forma inversa con el tamaño de los mosquitos hembra, por lo tanto, es esperable que mosquitos más pequeños se alimenten de forma más frecuente al contar con menores reservas de energía (Scott, et al., 2000). Se observa un máximo pico en la capacidad de transmisión del DENV en un rango de temperatura entre los 26°C a 29 °C (Mordecai, et al., 2017).

La humedad relativa, definida como la relación entre masa de vapor de agua contenida en un volumen dado de aire y la que podría contener el mismo volumen si estuviese saturado a la misma temperatura (WMO, 1976), desempeña también un papel en la supervivencia del mosquito. Se ha encontrado que, cuando la humedad relativa es cercana al 84% la supervivencia diaria del mosquito varía entre el 91% y 95%, mientras que en valores más bajos de humedad (35%) la supervivencia baja a un 60% y 69% (Canyon, Hii, & Muller, 1999). Niveles bajos de humedad relativa, también han sido relacionados con una reducción en la fecundidad. Niveles mayores de oviposición se han relacionado a temperaturas de 25 °C con humedades relativas elevadas (80%), mientras que lo inverso se obtiene con temperaturas a 35 °C y humedades relativas menores (60%) (Costa, Santos, Cavalcantii, & Ribeiro, 2010). Esto podría explicarse debido a que si bien la frecuencia de picadura no se ve afectada, sí se observa una menor producción de huevos secundario al estrés y las mayores necesidades para el mantenimiento del cuerpo en ambientes de reducida humedad (Canyon, Hii, & Muller, 1999).

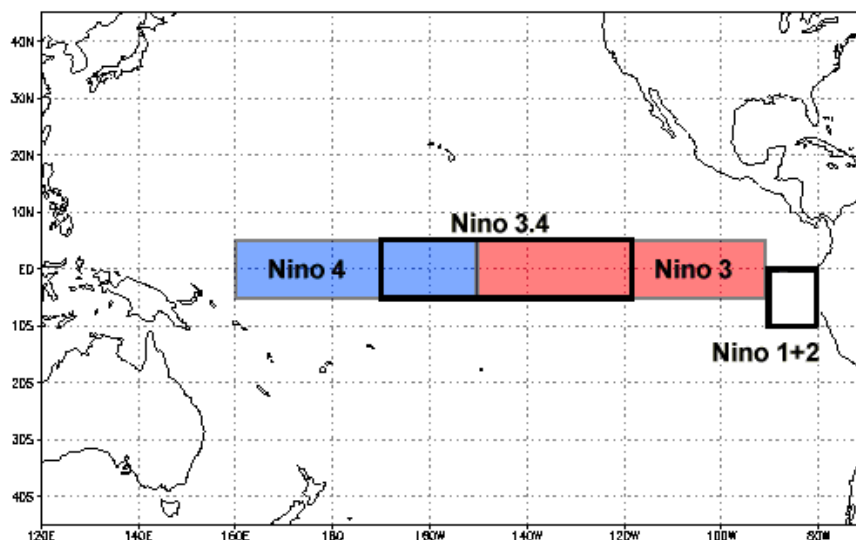
Las precipitaciones proveen hábitats para la fase acuática del ciclo de vida y tienen una influencia importante en la distribución del vector (Morin, Comrie, & Ernst, 2013). En general, cualquier objeto o recipiente que pueda contener 10 ml de agua tiene el potencial de convertirse en criadero, por lo que posterior a época de lluvias la población del mosquito puede aumentar rápidamente (Sahay, 2017; Ebi & Neelson, 2016). Sin embargo, lluvias de gran intensidad pueden disminuir la abundancia del mosquito al lavar las larvas de los contenedores, por el contrario, período de sequías pueden aumentar la cantidad de reservorios disponibles debido al comportamiento humano de mantener reservas de agua (Stewart, Ryan, Beltrán, Silva, & Muñoz, 2013).

Para contextualizar la afectación del ENOS en la ecología del mosquito y en su capacidad vectorial, es importante primero definir y describir sus fases. ENOS, es un fenómeno natural caracterizado por la fluctuación de las temperaturas del océano en la parte central y oriental del Pacífico Ecuatorial, asociada a cambios en la atmósfera (WMO, 2014). El Niño y La Niña son sus componentes oceánicos, mientras que la Oscilación del Sur es el componente atmosférico, y ambos dan origen al término (WMO, 2014).

Este fenómeno natural comprende tres fases: El Niño, La Niña y una fase neutra. El Niño representa un calentamiento en las aguas hacia el Centro y el Este del océano Pacífico, por lo general ocurre en una escala interanual de 2 a 7 años y puede durar hasta 18 meses (CRRH-SICA, 2018). El Niño suele asociarse a condiciones cálidas, secas y a una mayor actividad de los ciclones tropicales en las cuencas de la parte central y oriental del Pacífico y una menor actividad en la cuenca del Atlántico. El fenómeno opuesto se conoce como La Niña y se trata del enfriamiento a gran escala de las temperaturas de la superficie del océano en la misma región del Pacífico Ecuatorial. La Niña produce las variaciones climáticas opuestas a las de El Niño amplificando el período y la intensidad de las lluvias (WMO, 2014).

Para una mayor comprensión y monitoreo del ciclo ENOS, la comunidad científica ha definido cuatro regiones de acción. De Oeste a Este estas regiones son: Regiones Niño 4, Niño 3, Niño 3.4 y Región Niño 1+2 (mostradas en la Figura 5).

Figura 5. Representación gráfica de las cuatro regiones del Niño.



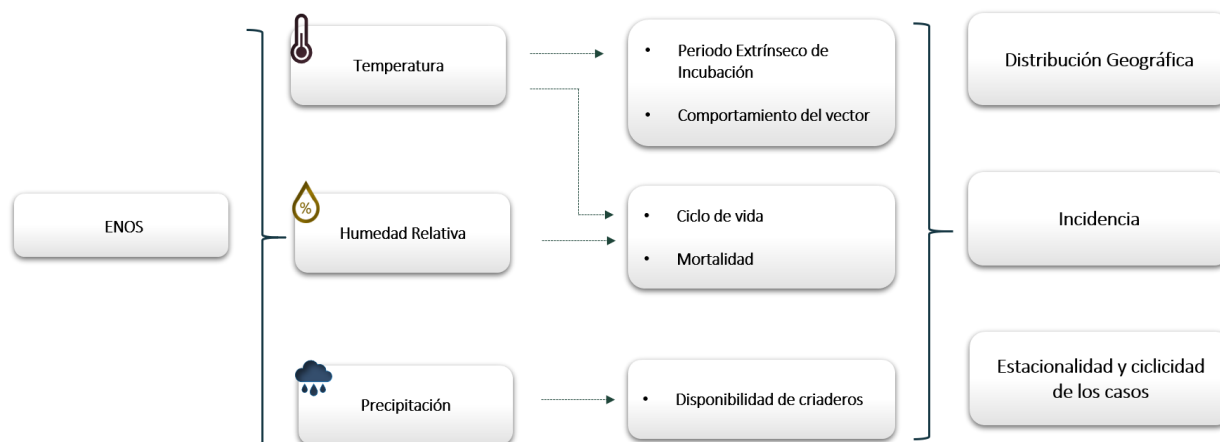
Fuente: National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA).

Las regiones Niño 4 y 3 se caracterizan por presentar las máximas anomalías de temperatura superficial del mar. La región Niño 3.4 es una subregión comprendida entre las regiones Niño 4 y 3 y representa un buen indicador de la correlación entre la temperatura superficial del mar, mientras que la región Niño 1+2 incluye las costas de Perú y Ecuador incluidas las Islas Galápagos; esta región representa un indicador de los cambios inducidos por El Niño en los patrones de variabilidad de la costa del Pacífico de América del Sur (NOAA, 2020).

La gran afectación del fenómeno ENOS, en el clima, tanto global como regional, afecta, por lo tanto, la estacionalidad de los casos de dengue, al influir en las condiciones de temperatura, precipitación y humedad, contribuyendo a aumentar o disminuir los casos reportados dependiendo de la fase en la que se encuentre (Xiao, et al., 2018). La Figura 6,

esquematiza la influencia de cada una de las variables climáticas en la biología del mosquito y el ciclo de transmisión del DENV.

Figura 6. Influencia de variables climáticas en la ecología del mosquito y el ciclo de transmisión del virus del dengue.



Fuente: Elaboración propia.

2.1.4. Caracterización del clima en Costa Rica

Costa Rica se localiza en la región central del continente americano, en la franja planetaria comprendida entre los Trópicos de Cáncer y Trópico de Capricornio (IMN, 2007). Sus 51.100 kilómetros cuadrados de extensión territorial, comprenden elevaciones desde los 0 msnm hasta los 3.8000 msnm, rodeados por dos océanos que abarcan más de 2.000 kilómetros de litorales (Orozco, 2007).

Esta ubicación en los Trópicos confiere al país de un clima tropical, el cual, presenta modificaciones regionales debido a la interacción entre factores geográficos, oceánicos y atmosféricos (IMN, 2008). En su conjunto, estos factores hacen que el territorio nacional se

divida en siete grandes regiones climáticas: Pacífico Norte, Pacífico Central, Pacífico Sur, Región Central, Zona Norte, Región Caribe y Región Caribe Sur (IMN, 2007).

Figura 7. Regiones climáticas en Costa Rica



Fuente: Instituto Meteorológico Nacional.

Cada una de estas siete grandes regiones se divide a su vez en subregiones, basadas en las características particulares de los regímenes de precipitación, temperatura y humedad, confiriendo al país de múltiples microclimas (Manso, Stolz, & Fallas, 2005). Dentro de las características principales de cada región, se establece a la Región Pacífico Norte como una de las más secas y cálidas del país con un acumulado de lluvias en las zonas más bajas de 1.400 mm a los 2.500 mm anuales (Herandez & Mora, 2005). Por su parte en la región Pacífico Sur, la precipitación promedio es cercana a los 3.700 mm anuales, con un periodo seco corto, de enero a marzo, y un periodo lluvioso largo e intenso, de mayo a diciembre; siendo abril un periodo de transición (IMN, 2008).

La región Pacífico Central, por su parte, cuenta con una precipitación promedio de 3.500 mm anuales y una temperatura máxima promedio de 31°C, mientras que la región climática central se divide, a su vez, en dos valles, Valle Central Occidental y el Valle Central Oriental. En promedio, el valle occidental (2.300mm) es más lluvioso que el oriental (1.700mm). Sin embargo, el valle oriental presenta más días con lluvia y posee mayor precipitación durante los meses de diciembre, enero y febrero producto de la influencia del Caribe (IMN, 2008). La región de la Zona Norte es descrita como la tercera región más lluviosa del país, con más de 3.200 mm anuales en promedio, con una disminución relativa de las lluvias en los meses de febrero, marzo y abril (IMN, 2008). La región Caribe presenta un patrón lluvioso durante todo el año con un promedio de 3.300 mm anuales (IMN, 2008).

En cuanto al fenómeno ENOS, el país se ha visto fuertemente afectado por su influencia, tanto en la fase cálida como fría. Este fenómeno afecta de forma diferenciada el territorio nacional (Fernández & Ramírez, 1991). Por lo que, cuando se presenta la fase cálida (El Niño), existe mayor probabilidad que la vertiente Pacífica y Región Central del país experimenten valores acumulados de precipitación menores a lo esperado, originando sequías, mientras que en el Caribe existe una mayor probabilidad de escenarios lluviosos extremos. Por el contrario, La Niña tiende a presentar escenarios más lluviosos y extremos en la vertiente Pacífica, Región Central y la Zona Norte, la vertiente del Caribe tiene mayor posibilidad de disminución en el patrón de lluvias (IMN, 2008). En el Cuadro 1, se muestran los períodos en los que la fases cálida y fría han estado presentes.

Cuadro 1. Períodos en los que la Fase del Niño y Niña ha estado presente en el país desde 1995.

| Periodos en los que el fenómeno de la Niña ha estado activo | Periodos en los que el fenómeno de la Niño ha estado activo |
|--|--|
| Agosto 1995 - Marzo 1996 | Setiembre 1994 - Marzo 1995 |
| Julio 1998 - Febrero 2001 | Mayo 1997 - Mayo 1998 |
| Noviembre 2005 - Marzo 2006 | Junio 2002 - Febrero 2003 |
| Julio 2007 - Marzo 2009 | Julio 2004 - Febrero 2005 |
| Junio 2010 - Marzo 2012 | Setiembre 2006 - Enero 2007 |
| Agosto 2016 - Marzo 2018 | Julio 2009 - Marzo 2010 |
| - | Noviembre 2014 - Mayo 2016 |

Fuente: Instituto Meteorológico Nacional.

En Costa Rica, se ha descrito que el patrón estacional en los casos de dengue coincide, en la mayoría de las localidades, con el inicio de la temporada lluviosa de cada región climática (Wong - McClure, Suarez-Pérez, & Badilla-Vargas, 2007). La estacionalidad también se ha relacionado con la fase del ENOS que se encuentre influenciando al país en determinado momento, la cual varía dependiendo de la localidad y las características propias de cada región (Ramírez, Chamizo, & Fallas, 2017).

2.1.5. Historia y epidemiología del dengue en Costa Rica

En Costa Rica, el desarrollo y la implementación de estrategias para el control y prevención de la transmisión del virus del dengue ha formado parte del quehacer de las autoridades sanitarias por décadas y contribuido a moldear la historia, el conocimiento y actividades de salud pública en el país.

Lo que marca los inicios del control de *Aedes aegypti* en el país (OPS, 2003) se remonta a 1949, mediante la campaña impulsada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en busca de disminuir la incidencia de fiebre amarilla en la región. Estos primeros esfuerzos, llevaron a detectar el vector en 104 localidades del territorio nacional, las cuales fueron tratadas de forma repetida con el insecticida DDT (diclorodifeniltricloroetano). Es después de esta estrategia de control químico, y posterior a varios procesos de verificación que, en 1961, el país es clasificado como territorio libre del mosquito por la OPS (Morice, Marín, & Ávila, 2010).

Sin embargo, al igual que ocurrió en el resto de los países de la región, no se mantuvo un sistema activo de vigilancia, además, múltiples factores como crisis económicas, desastres naturales y el cambio en los patrones migratorios, llevaron a que, en 1971, el Departamento de Lucha contra Insectos, a través del Sistema Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) constatará que el *Ae. aegypti* se encontraba nuevamente en la ciudad de Puntarenas y Chacharita. Esta positividad, se extendió a nueve localidades, cuatro en el litoral Pacífico y cinco del Atlántico (Morice et al, 2010).

En años posteriores, se realizaron nuevas campañas de erradicación con la aplicación de insecticidas residuales de compuestos organofosforados, sin embargo, posterior a un breve periodo de nueva negativización en 1973, en 1977 el mosquito fue encontrado en Puntarenas, Guanacaste y Limón (Morice et al, 2010). En 1984, un informe realizado por la OPS, señala a Costa Rica como un territorio reinfestado (Brenes, Mora, & Barquero, 1996).

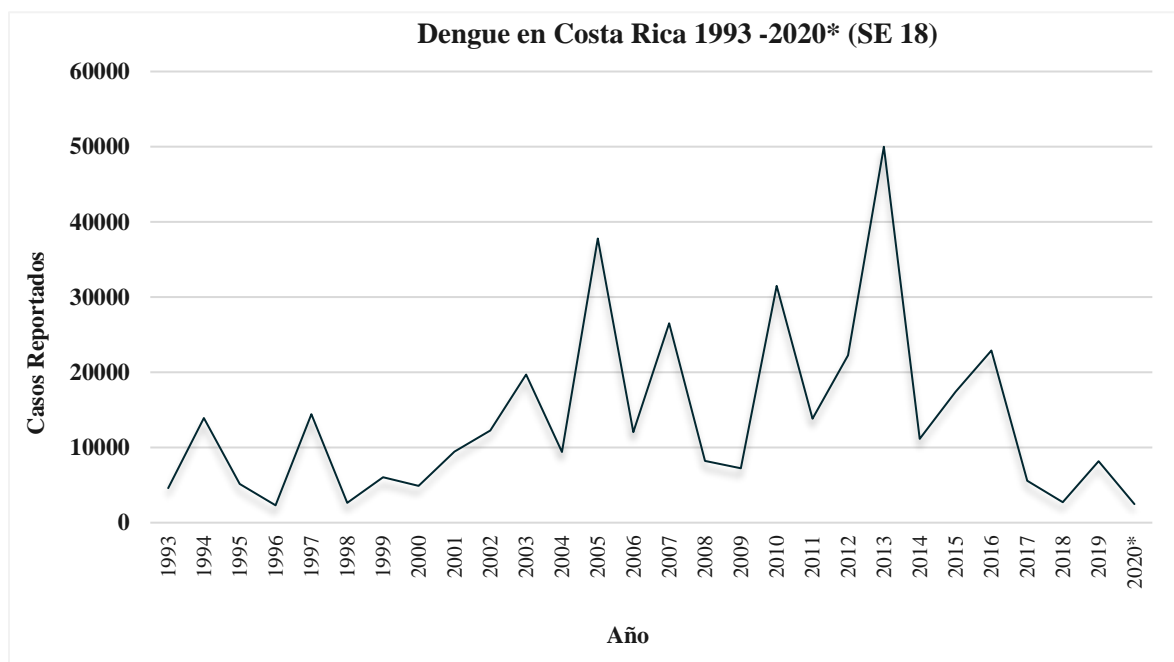
Poco tiempo después, en 1993, se reportan los primeros casos de pacientes con dengue por el serotipo DENV-1 en las ciudades de Liberia y Puntarenas, extendiéndose posteriormente a otras regiones (Mena, et al., 2011). Durante ese primer año, el Ministerio de Salud, reporta un total de 4.612 casos a nivel nacional. En regiones como la Chorotega y Pacífico Central, se llegaron a notificar más de 100 casos por semana, llegando a un pico en la región Chorotega de 896 casos notificados durante la semana epidemiológica 43, correspondiente al mes de octubre (Ministerio de Salud, 2020).

En 1994, ingresa el DENV-3 al país y es hasta finales de ese año, que la costa Caribe reporta sus primeros cinco casos en el cantón de Limón (Ministerio de Salud, 2020). En 1995, se reporta la primera defunción por dengue en Costa Rica (Sáenz, González, Víquez, Lara, & Valverde, 1999), y para 1999 el DENV-2 ingresa al territorio nacional (Ministerio de Salud, 2020).

Como se observa en la Figura 8, durante más de dos décadas de circulación endémica del DENV en el país, la transmisión de la enfermedad se ha caracterizado por picos epidémicos que son cíclicos, presentándose cada 2 a 3 años, y estacionales, dentro de un mismo año, con un aumento en el número de casos en la época lluviosa. El 2013 es el año epidémico con mayor cantidad de pacientes notificados, con un total de 49.993 casos, seguido

por el 2005 con 37.798 casos y el 2010 con un total de 31.484 casos (Ministerio de Salud, 2020).

Figura 8. Casos reportados de dengue en Costa Rica para el periodo 1993-2020

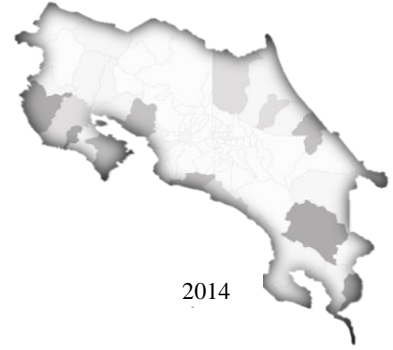
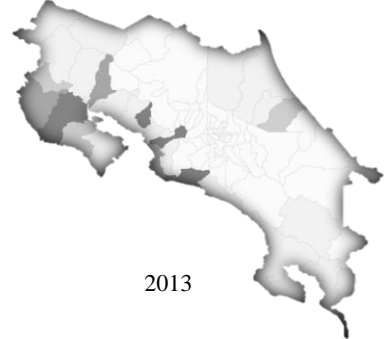
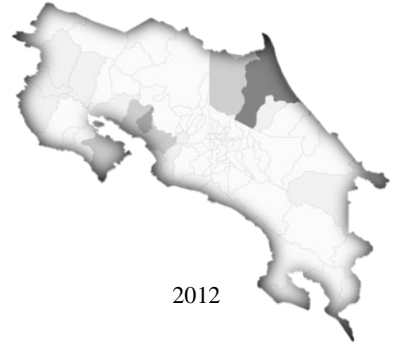
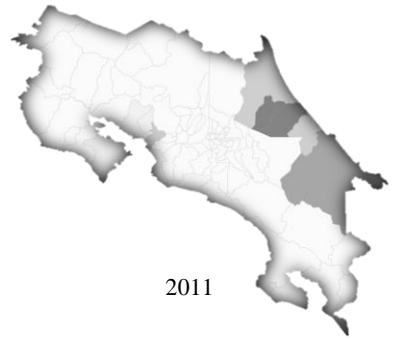


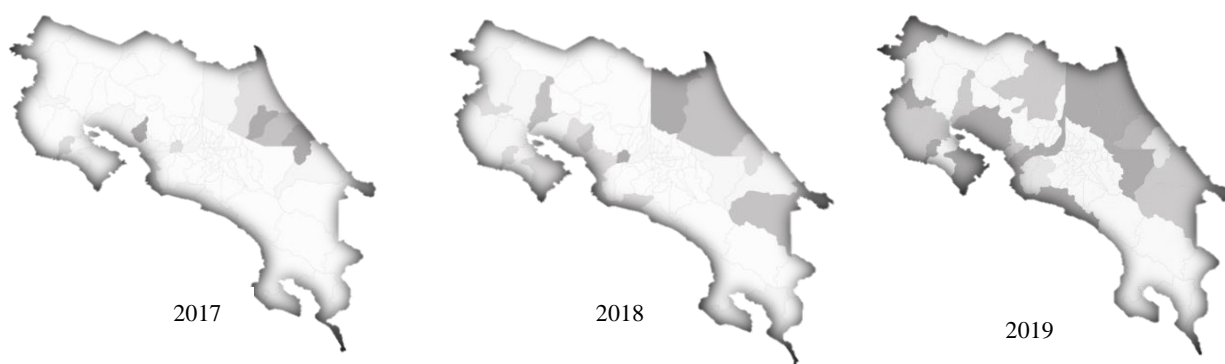
Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

Un total de 384.524 casos han sido reportados desde 1993 a la semana epidemiológica 18 del año 2020 (26 de abril al 2 de mayo 2020). De ellos, 1.209 han sido clasificados como casos graves, ocasionando 23 fallecimientos. El 2007 reportó 318 casos de dengue grave, la mayor cantidad de pacientes notificados a la actualidad, de los cuales, 8 fallecieron, siendo, este también el mayor número de defunciones presentadas en un solo año en el país (Ministerio de Salud, 2020). En cuanto a las regiones más afectadas, como se observa en la Figura 9, los cantones que históricamente han reportado el mayor número de casos se ubican en las zonas costeras, tanto del Caribe como del Pacífico, acumulándose en estas zonas el 71% del total de las notificaciones a nivel nacional (Ministerio de Salud, 2020)

Figura 9. Distribución geográfica de los casos de dengue en Costa Rica. 1993- 2019





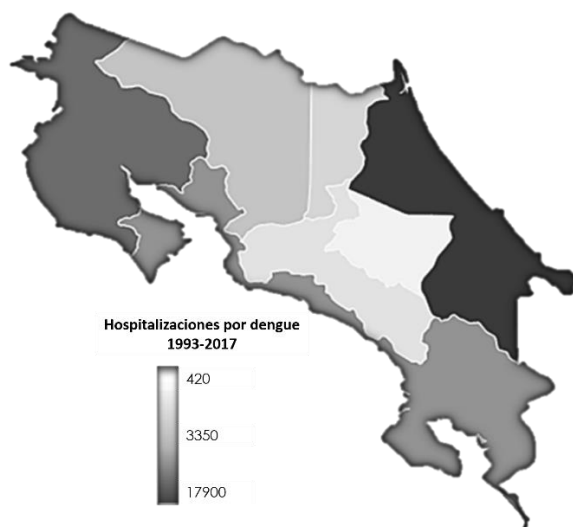


Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

Cada año se presenta, además, un cambio en la distribución del mayor número de casos, variando de forma alternante entre la zona Pacífica y Caribe del país. Este comportamiento evidencia la compleja interacción entre el vector, el virus y el ser humano en el ecosistema, donde factores como la inmunidad poblacional, o la ocurrencia de ciertos eventos climatológicos determina la distribución espacial de los casos en el territorio nacional (Mena et al., 2011).

En cuanto a la atención hospitalaria, según datos brindados por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), desde 1997 al 2017 un total de 45.577 pacientes han requerido este tipo de atención especializada. La provincia más afectada ha sido Limón con un total de 17.894 pacientes egresados con diagnóstico de dengue, seguido por Guanacaste con 12.233 y Puntarenas con 8.244 pacientes egresados. En la Figura 10, se presenta la cantidad de egresos hospitalarios por provincia desde 1997-2017.

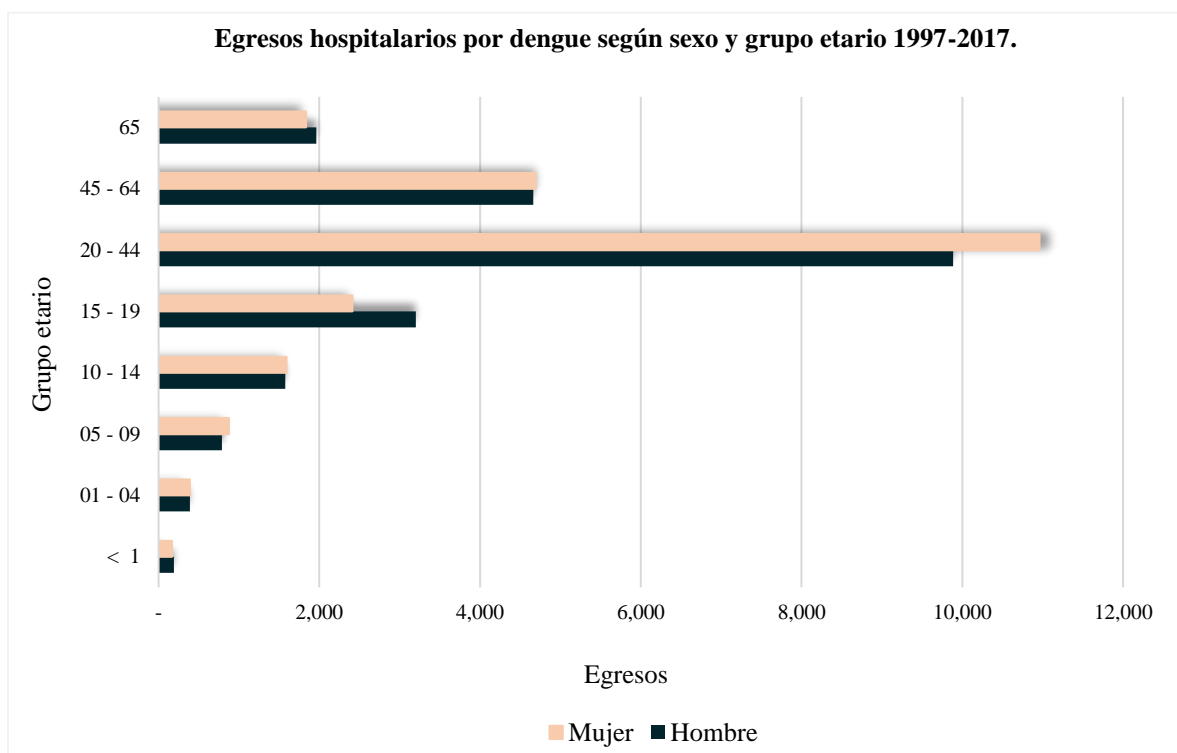
Figura 10. Egresos hospitalarios por provincia, 1997-2017



Fuente: Elaboración propia con datos brindados por el Área de Estadística en salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Del total de pacientes que han requerido hospitalización, y como se muestra en la Figura 11, el mayor número se encuentra en el grupo de edad comprendido entre los 20 y 44 años, grupo etario en el que las mujeres predominaron. Dentro de las razones que pueden explicar la diferenciación por sexo, se encuentran los hábitos de alimentación, de vuelo y lugares de descanso del mosquito vector, las cuales, como se ha evidenciado tanto a nivel internacional (Liebman, et al., 2014) como nacional (Sanchez, Barboza, & Vásquez, 2019) desempeñan un papel fundamental en incrementar el riesgo de infección en aquellas personas que pasan mayor tiempo dentro de sus casas, que en el caso de Costa Rica, corresponde a las mujeres (INEC, 2017). Estos datos, también evidencian que es la población en edades económicamente activas la que es más afectada, lo que genera un impacto económico importante tanto para el núcleo familiar como para el país en general.

Figura 11. Egresos hospitalarios por dengue según sexo y grupo etario, Costa Rica 1997-2017.



Fuente: Elaboración propia con datos brindados por el Área de Estadística en Salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Para el periodo 2007-2017, del total de pacientes diagnosticados con dengue, ya sea que hayan requerido de cuidados hospitalarios o no, un total de 70.242 pacientes requirieron de una boleta de incapacidad, lo que equivale al 51.3% del total de pacientes reportados para ese mismo periodo por el Ministerio de Salud. En la Tabla 1. se muestra el total de incapacidades reportadas en el periodo de 11 años, siendo el 2013 el año que las personas en la mayor cantidad, requirieron de una incapacidad, cifra que va de la mano con el hecho de que el 2013 ha sido el año con mayor cantidad de casos reportados. Sin embargo, fue el 2017 el año en el que mayor porcentaje de pacientes fue incapacitado con respecto al total de casos, a pesar de haber sido un año en el que el número de pacientes reportados fue bajo.

Tabla 1. Incapacidades por dengue emitidas para el período 2007-2017

| Año | Casos | Boletas de Incapacidad | Cantidad de días de Incapacidad | Cantidad de personas incapacitadas | Porcentaje |
|--------------|--------------|-------------------------------|--|---|-------------------|
| 2007 | 26504 | 14159 | 54017 | 9489 | 53,40% |
| 2008 | 8212 | 4891 | 18358 | 3457 | 59,50% |
| 2009 | 7214 | 3520 | 12304 | 2519 | 48,80% |
| 2010 | 31484 | 14815 | 55072 | 10106 | 57,20% |
| 2011 | 13838 | 7921 | 28817 | 5256 | 57,20% |
| 2012 | 22243 | 11551 | 37949 | 7685 | 51,90% |
| 2013 | 49993 | 24603 | 78353 | 15957 | 49,20% |
| 2014 | 11140 | 6151 | 18381 | 4363 | 55,20% |
| 2015 | 17394 | 8122 | 23865 | 5759 | 46,70% |
| 2016 | 22904 | 11884 | 32795 | 8317 | 51,80% |
| 2017 | 5561 | 3474 | 9444 | 2538 | 62,50% |
| Total | 216487 | 111091 | 371355 | 70242 | 51,30% |

Fuente: Elaboración propia con datos brindados por el Área de Estadística en Salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Según datos presentados en la Plan General de Emergencia Decreto N° 39526-MP-S: “Estado de Emergencia por la Proliferación del Vector del Dengue, Chikungunya y el Zika”, los costos de la Caja Costarricense del Seguro Social en atención directa de pacientes con dengue, han mostrado cifras elevadas, sobre todo años epidémicos. En la epidemia del 2013, se reporta, fueron destinados más de 20.3 millones de dólares en la atención de pacientes hospitalizados, consultas médicas e incapacidades. Según este documento, una persona diagnosticada con dengue sin complicaciones se incapacita en promedio 7 días, con las

implicaciones en su productividad y actividades laborales. El Ministerio de Salud ha estimado en 6.5 millones de dólares la inversión en campañas preventivas y acciones de combate en este mismo período (N 9526-MP-S, 2016) .

2.1.6. Estrategias de control para el dengue utilizadas en Costa Rica

En Costa Rica, al igual que el resto de los países con circulación endémica del virus, las estrategias de control y prevención se han dirigido al control del mosquito, principalmente mediante: la vigilancia epidemiológica, vigilancia entomológica, el uso de plaguicidas químicos, la eliminación de criaderos, la educación comunal, así como, la organización en los centros de salud (Ministerio de Salud, 2010).

Como una de las actividades esenciales descritas en el lineamiento para el control del dengue en Costa Rica, se encuentra la clasificación de las localidades basándose en el nivel de riesgo tomando en cuenta criterios entomológicos y datos de vigilancia epidemiológica realizada por funcionarios de las áreas de salud. Esta clasificación se basa en cuatro escenarios y permite dirigir las actividades establecidas en el Manejo Integrado de Vectores.

- Ausencia del Vector
- Presencia del vector sin notificación de casos
- Presencia del vector y aparición de casos
- En epidemia

El control químico, definido como “aquel procedimiento aplicado contra los vectores en sus estadios inmaduros y adultos utilizando sustancias tóxicas con efectos insecticidas”

(Ministerio de Salud, 2010), se encuentran entre los más utilizados. Este puede ser realizado mediante la utilización de larvicidas, utilizados principalmente en aquellos recipientes que no pueden ser tratados de otra manera y los adulticidas, tratamiento dirigido al vector en su fase adulta cuya aplicación se realiza únicamente cuando hay casos reportados y se confirma la presencia del vector (Ministerio de Salud, 2010; WHO, 2009).

Sin embargo, el uso excesivo de estos insecticidas a lo largo de los años ha llevado a que el mosquito desarrolle resistencia contra muchos de los químicos que se han utilizado. Estudios recientes realizados en la Universidad de Costa Rica, evidenciaron que el mosquito *Aedes aegypti* está generando un proceso de resistencia a la cipermetrina y a la deltametrina, dos de los principales insecticidas utilizados para el control de adultos (Jiménez, 2018).

El control biológico, no muy utilizado en el país, se caracteriza por la utilización de toxinas biológicas u organismos vivos que depredan, parasitan, compiten o de otra forma reducen las poblaciones de las especies objetivo, con el fin de controlar la población de vectores (Ministerio de Salud, 2010). Dentro de los métodos biológico utilizados a nivel internacional, se encuentra la introducción de la bacteria *Wolbachia* en poblaciones de mosquitos *Aedes*. Esta bacteria causa incompatibilidad citoplasmática que se manifiesta cuando el macho infectado fecunda a una hembra no infectada dejando una descendencia inviable. En el caso contrario, cuando la hembra infectada es fecundada por un macho (infectado o no), la descendencia es viable y totalmente infectada, permitiendo a la bacteria una rápida invasión y fijación en las poblaciones de mosquitos, lo que disminuye, además, la capacidad vectorial del mosquito (Dorigatti, McCormack, Nedjati-Gilani, & Ferguson, 2018; Arredondo-García, Méndez-Herrera, & Medina-Cortina, 2016). Aunque el control biológico

evita la contaminación química del ambiente, pueden existir limitaciones operativas, como el costo y la tarea de criar los organismos a gran escala, dificultad para aplicarlos y su limitada utilidad en sitios acuáticos donde la temperatura, el pH y la contaminación orgánica pueden exceder las escasas necesidades del organismo (OPS, 2016).

El país, se rige, además, bajo un sistema de manejo integrado de vectores (MIV). El MIV como tal, se aplica en todo el país y es implementado en los tres niveles de gestión mediante un proceso de trabajo intersectorial, liderado por el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense del Seguro Social, con la participación del gobierno local y las comunidades (Morice, Marín, & Ávila, 2010). Un elemento fundamental de esta estrategia es la elaboración y ejecución de planes nacionales integrados que aseguren la sostenibilidad de las estrategias construidas con un enfoque inter programático, integrado e intersectorial (Ministerio de Salud, 2010), en el que se resaltan como acciones prioritarias, aparte del control químico y biológico, la educación, acciones del ordenamiento del medio, promoción de la participación comunitaria y articulación con actores sociales, así como, la investigación epidemiológica y entomológica de campo (Ministerio de Salud, 2010).

1.1.4. Modelos predictivos para el control de enfermedades vectoriales

El uso de modelos matemáticos y estadísticos como una herramienta de gestión para el control y prevención de enfermedades vectoriales es una práctica que, en las últimas décadas, ha experimentado una creciente aceptación por parte de las autoridades de salud pública a nivel global. Estos modelos son utilizados para describir dinámicas de transmisión pasadas, estimar el impacto potencial de una intervención bajo diversos escenarios de

implementación y a su vez, predecir el comportamiento de epidemias futuras (Brauer & Kribs, 2016).

En el caso de los modelos dirigidos a predecir el riesgo de enfermedades vectoriales, el auge y mayor disponibilidad de recursos tecnológicos ha permitido el desarrollo de sistemas de alerta y respuesta temprana cada vez más sensibles. Estos sistemas tienen como finalidad detectar de la forma más temprana posible, aquellos eventos que tengan el potencial de incrementar la incidencia de enfermedades, dando a las comunidades y autoridades correspondientes el tiempo suficiente para una adecuada preparación y ejecución de medidas de control.

Con esta finalidad, la escogencia de las herramientas analíticas adecuadas, así como, las medidas utilizadas para estimar su precisión, es uno de los pasos fundamentales que permiten asegurar su asertividad. Esta escogencia, va a depender tanto de las características únicas de cada región como de la calidad de datos disponibles.

En este sentido, los modelos de aprendizaje automatizado (machine learning), han venido a incursionar como una técnica cada vez más utilizada en la modelación de enfermedades infecciosas (Jordan & Mitchell, 2015). Esta rama de la inteligencia artificial permite, mediante el uso de algoritmos computacionales, el desarrollo de modelos de predicción, al aprender de tendencias y dinámicas de transmisión pasadas (Bishop, 2006). Los algoritmos bajo este enfoque procesan datos en suficiente cantidad y sin instrucciones explícitas externas (y por tanto potencialmente sesgadas) proporcionadas por el investigador, por lo que, son considerados, actualmente, como una de las aplicaciones más prominentes de la inteligencia artificial en salud pública (Ashrafian, 2018).

Estos modelos, permiten predecir y estudiar la dinámica de transmisión de enfermedades vectoriales, mediante dos enfoques:

1. Encontrando patrones en espacios de observaciones o variables que permitan identificar la estructura subyacente en la incidencia o distribución geográfica de casos (Aprendizaje no Supervisado). En este tipo de aprendizaje, el ejemplo más representativo es el análisis de conglomerados (clustering) que tiene como fin encontrar grupos de datos que compartan características similares (Cardoso & Abalo, 1999).
2. Prediciendo el valor de una variable dependiente con respecto al comportamiento de variables auxiliares o covariables (Aprendizaje Supervisado). Los modelos de aprendizaje supervisado, son diseñados bajo la premisa de que deben ser ajustados a través de un proceso de entrenamiento sobre un conjunto de datos, siendo sus mayores exponentes: los modelos lineales generalizados, modelos discriminantes, modelos aditivos, árboles de decisión, redes neuronales, máquinas de soporte vectorial entre otros (Hastie.T., Tibshirani, & Friedman, 2009).

La capacidad predictiva de los modelos de aprendizaje supervisado es corroborada a través de medidas de bondad de ajuste usuales, como el error cuadrático medio normalizado, el cual permite comparar los valores predichos con un conjunto de datos más pequeño que el usado en el proceso de entrenamiento (datos de prueba). La selección de los conjuntos de entrenamiento y prueba se puede repetir un número determinado de veces, de tal forma que se genere aleatoriedad en los resultados de la estimación. A este proceso se le llama validación

cruzada y permite además que la medida de bondad de ajuste sea verificada contra los resultados esperados de su distribución empírica.

Otro de los pasos fundamentales en el desarrollo de modelos predictivos es el tiempo de alerta dado por los modelos. Este periodo, va a ser determinado por el tipo de dato recopilado, ya sea, mediante el monitoreo directo de factores de riesgo conocidos (por ejemplo, el uso de la temperatura o los niveles de precipitación en un mes para predecir el riesgo en los meses futuros), mediante el pronóstico de los factores de riesgo (por ejemplo, pronóstico de las condiciones climáticas) o mediante datos de vigilancia epidemiológica, que si bien no ofrecen tiempo de alerta, proveen información específica correspondiente al tiempo y localización de la epidemia. Si bien los modelos basados en pronóstico de clima ofrecen un tiempo de alerta mayor (de 4 a 9 meses), su especificidad es esperable que sea menor. Estudios han demostrado que el tiempo de alerta óptimo para autoridades de salud pública es de 3 meses previo al posible aumento en el número de casos (Hii, et al., 2012).

Capítulo 3

3.1 Marco Metodológico

3.1.1 Paradigma y enfoque de investigación

La constante búsqueda de métodos efectivos que permitan disminuir el impacto del dengue, requiere, como se ha presentado en los capítulos anteriores, de la aplicación de principios de razonamiento científico, incluyendo, la observación, la recopilación sistemática de datos y su posterior análisis mediante diversos métodos estadísticos, los cuales conlleven a la formulación de estrategias de control y prevención cada vez más adecuadas a los requerimientos únicos de cada población y región (Smith, et al., 2012).

Bajo este contexto, y en la búsqueda de una mejor comprensión de la dinámica de transmisión del virus del dengue en el país, el presente trabajo de investigación se desarrolló desde el paradigma del positivismo con un enfoque predominantemente cuantitativo. En este particular, el desarrollo de los objetivos planteados se llevó a cabo mediante la obtención de datos de cuatro instituciones públicas del país: el Ministerio de Salud, el Instituto Meteorológico Nacional (IMN), el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) y el Centro Centroamericano de Población (CCP), así como, se emplearon datos satelitales disponibles a través una instancia internacional, en este caso, la Administración Nacional Oceánica y Atmosférica (NOAA por sus siglas en inglés). Esta información fue procesada y posteriormente analizada mediante diversas técnicas estadísticas que permitieran evidenciar y cuantificar la influencia que variables climáticas de temperatura, precipitación, humedad

relativa y fenómeno del Niño Oscilación del Sur desempeñan en la dinámica de transmisión del dengue en cinco cantones de Costa Rica.

3.1.2 Diseño de investigación

Se desarrolló un diseño de investigación no experimental, transversal, correlacional en el cual información diaria de variables climáticas y semanal de los casos de dengue reportados por el Ministerio de Salud, fueron analizados tal y como se dieron en su contexto natural. Para su análisis, se definió una temporalidad de once años (2007-2017) y una distribución geográfica cantonal, considerando la disponibilidad de datos a esa escala para el número de casos de dengue.

De los 82 cantones del país, se seleccionaron cinco: Santa Cruz, Liberia, Buenos Aires, Alajuela y Limón. Para la escogencia de los lugares de estudio fue necesario que estos cumplieran con tres requisitos: la presencia de casos de dengue, su localización geográfica en distintas regiones climatológicas y la existencia de estaciones meteorológicas dentro de los límites territoriales del cantón, que, además, contaran con información para las variables climáticas de precipitación, humedad relativa, temperatura mínima, media y máxima durante el período establecido.

El análisis correlacional inicial fue realizado mediante el uso de modelos lineales normales y generalizados. Posteriormente se utilizaron algoritmos de aprendizaje automatizado que permitieron el desarrollo de un modelo predictivo. Todos los análisis fueron realizados utilizando el lenguaje de programación R.

Dado que la variable dependiente (número de casos de dengue) expresa una forma de conteo (variables discretas como un valor entero no negativo), se seleccionaron los modelos de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el análisis inicial (Dobson & Barnett, 2008). Estos modelos, son de uso frecuente en el ámbito de la salud pública, al permitir modelar la asociación entre datos de recuentos con diversas variables explicativas (Salinas-Rodriguez, Espinoza, & Sosa-Rubi, 2009). Sin embargo, esta técnica de regresión presenta varias limitaciones que se desprenden del supuesto restrictivo de que la media y la varianza para la distribución de Poisson deben ser iguales (Agresti, 2015). Por esta razón, y dado el exceso de ceros encontrados en el número semanal de casos en diversos cantones, se planteó el uso de modelos Quasi-Poisson que permitieran funcionar como una alternativa para todas aquellas regiones en las que por la sobredispersión o subdispersión presentada en el número de casos de dengue no fue posible el uso de modelos de Poisson.

Los periodos de rezago de cada una de las covariables fueron determinados con el fin de ser incluidas en el modelo predictivo, el cual fue desarrollado utilizando dos técnicas estadísticas distintas: el Modelo Aditivo Generalizado (GAM por sus siglas en inglés) propuesto por Hastie y Tibshirani en 1990 y el método de aprendizaje automatizado supervisado de Bosques Aleatorios (Random Forest, RF) desarrollado por Breiman (2001).

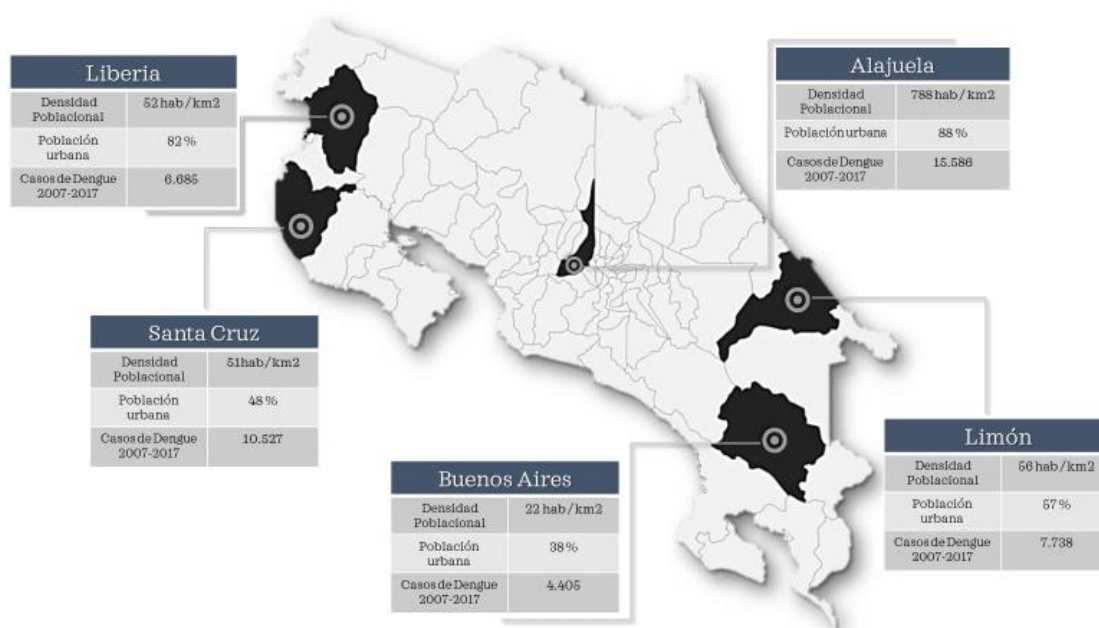
Una de las ventajas de utilizar GAM se fundamenta en el hecho que el usuario, a diferencia de otros modelos de regresión, no debe sugerir el tipo de función existente entre las variables, sino que es el modelo quien define esta relación (Quintas, 2000). Mientras que los modelos de RF permiten mejorar la precisión en la clasificación mediante la incorporación

de aleatoriedad en la construcción de cada clasificador individual (Fawagreh, Gaber, & Elyan, 2014).

3.1.3 Población de estudio

Se seleccionaron cinco unidades de análisis: Santa Cruz, Liberia, Alajuela, Buenos Aires y Limón. En la Figura 11, se presenta la localización geográfica de cada uno de los cantones elegidos, así como, las características de la población con información demográfica tomada del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC). El número de casos de dengue representados en el mapa muestra el total de casos reportados para el periodo 2007-2017 según los reportes de la sección de Vigilancia de Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Figura 12. Localización geográfica de las áreas de estudio



Fuente: Elaboración propia a partir de (INEC, 2020, Ministerio de Salud, 2020).

A continuación se presenta la caracterización de cada una de las unidades de estudio.

▪ **Cantón de Liberia**

Liberia es el primer cantón de la provincia de Guanacaste, limita al norte con los cantones de Upala y La Cruz, al oeste con el Océano Pacífico, al sur con los cantones de Bagaces y Carrillo, y al este con el cantón de Bagaces. Cuenta con una extensión territorial de 1.436 kilómetros cuadrados dividido en cinco distritos: Liberia, Cañas Dulces, Mayorga, Nacascolo y Curubandé. Con un total de 74.300 habitantes, Liberia es el cantón más desarrollado de la provincia en el que un 82% de la población vive en áreas urbana (INEC, 2013). La actividad económica se basa principalmente en el turismo y la agricultura (Inder, 2014).

Liberia cuenta con un clima cálido y un periodo relativamente seco durante todo el año, característico de la región climática Pacífico Norte a la que pertenece. La precipitación promedio anual es de 1.584 mm, y los meses de junio, setiembre y octubre son los más lluviosos. La estación seca se extiende desde diciembre a abril. Al ser una región tan seca, el inicio de las lluvias es fundamental para la agricultura, situación que se ve afectada cuando la influencia de la fase del Niño se encuentra en la región (Inder, 2014).

La temperatura promedio mensual presenta poca variación de un mes a otro, sin embargo alcanza sus números más altos en abril. En promedio, la temperatura máxima es de 35,1°C con una mínima promedio anual de 19,3°C. La humedad relativa durante los meses más secos puede alcanzar un valor promedio diario de 61.4% y sube a 86% durante el mes más lluvioso (octubre) (IMN, 2017) .

En 1970, Liberia fue una de las primeras localidades en las que se identificó la reinfestación por el mosquito *Ae. aegypti*, fue también el segundo cantón en reportar

pacientes con dengue en 1993 y el primero en presentar un paciente con datos de dengue severo en 1995. Desde 1993 a la semana epidemiológica 18 del 2020 Liberia ha reportado un total de 16.571 casos, de los cuales 6.685 ocurrieron en el periodo 2007-2017. A pesar de estar en la misma provincia, la intensidad y ciclicidad en el número de casos reportados varia con respecto a Santa Cruz. En 2007, el cantón de Liberia reporta el mayor número de casos con un total 2.283 casos (Ministerio de Salud, 2020).

Figura 13. Casos de dengue en el cantón de Liberia para el período 2007-2017



Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

▪ **Cantón de Santa Cruz**

Santa Cruz es el tercer cantón de la provincia de Guanacaste, ubicado en el Pacífico Norte de Costa Rica. Sus límites territoriales son: al norte con el cantón de Carrillo, al noroeste con el cantón de Bagaces, al este y al sur con el cantón de Nicoya, y al suroeste con el Océano Pacífico (González & Vilaboa, 2010). Cuenta con una extensión total de 1.312,27

kilómetros cuadrados repartidos en nueve distritos: Santa Cruz, Bolsón, Veintisiete de Abril, Tempate, Cartagena, Cuajinicuil, Diría, Cabo Velas y Tamarindo, ubicados a una altitud entre los 13 a 63 msnm (Inder, 2016).

La dinámica poblacional del cantón ha mostrado un cambio en los últimos 55 años, pasando de un modelo productivo donde prevalecía la gran hacienda dedicada a la ganadería de carne, que provocaba la expulsión de pobladores hacia otras zonas, a un flujo migratorio hacia el cantón a partir del desarrollo de la actividad turística (González & Vilaboa, 2010). Actualmente cuenta con una población aproximada de 65.683 habitantes, de los cuales el 48% vive en áreas consideradas como urbanas con una densidad poblacional de 51 hab/km² (CCP, 2018).

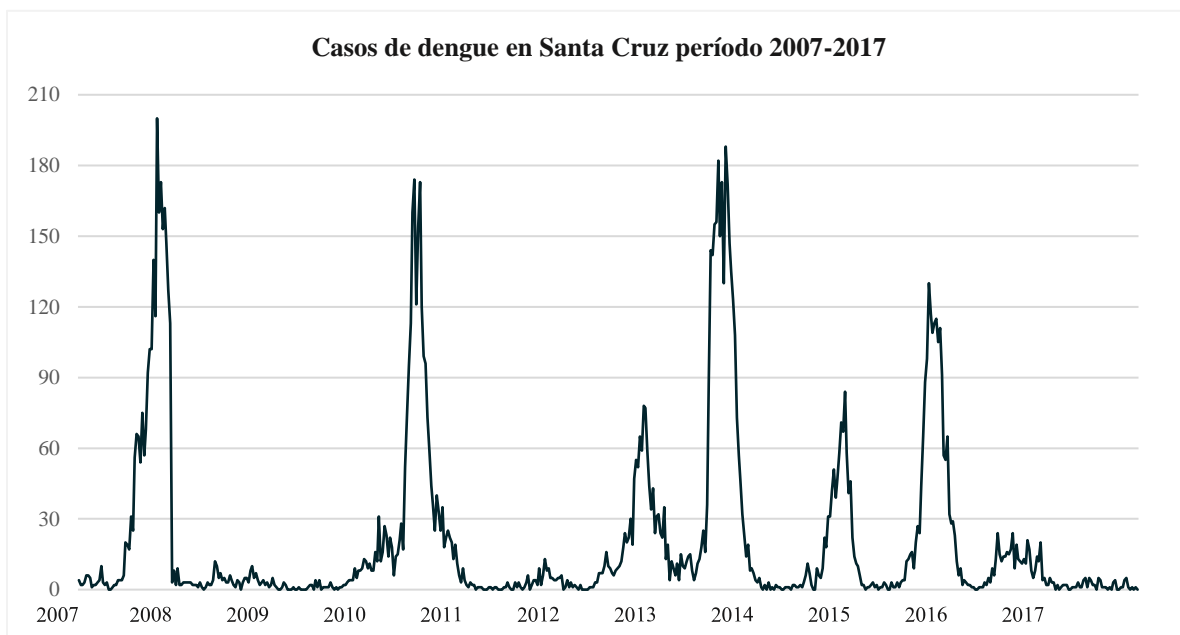
En cuanto a las características ambientales, en el cantón son abundantes los terrenos con pastizales para la actividad ganadera y otras actividades agrícolas, pero igualmente diverso en áreas boscosas de crecimiento secundario, manglares y algunos remanentes de bosque primario. El desarrollo de infraestructura y demanda de servicios ha generado un mayor deterioro ambiental en un espacio ya degradado fuertemente por la actividad ganadera. Los principales conflictos se refieren a la deforestación, erosión, quemas y al uso poco controlado del recurso del agua (Mideplan, 2013).

El clima, al igual que el resto de la provincia de Guanacaste, es tropical seco a tropical húmedo y se caracteriza por tener dos estaciones definidas, la seca y la lluviosa. La estación seca ocurre en los meses de diciembre a abril y la estación lluviosa en los meses de mayo a noviembre. El promedio de temperatura oscila entre 24°C y 32 °C y la precipitación promedio es de 1.795 mm al año. El Fenómeno del Niño, que afectó al país en los años 2014-2015 fue

especialmente severo en la Región Chorotega, provocando una fuerte sequía. En el año 2015, Santa Cruz mostraba un déficit de lluvias del 42% (Inder, 2016).

En cuanto a los casos de dengue, el cantón se ha visto afectado por la enfermedad desde octubre de 1993, cuando el primer caso fue reportado por el Ministerio de Salud durante la semana epidemiológica 42 (octubre 1993), reportándose un total de 54 casos durante ese primer año; los casos en los meses posteriores presentaron una franca disminución. No obstante, aumentaron nuevamente en setiembre de 1994; al final de ese segundo año se reportarían un total de 363 casos por dengue. A partir de ese momento, todos los años han presentado circulación del virus, siendo el 2013 el año con la mayor cantidad de casos reportados con un total de 2.909. En el periodo que abarca el presente estudio 2007-2017, el Ministerio de Salud reporta un total 10.527 casos de dengue.

Figura 14. Casos de dengue en el cantón de Santa Cruz para el período 2007-2017



Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

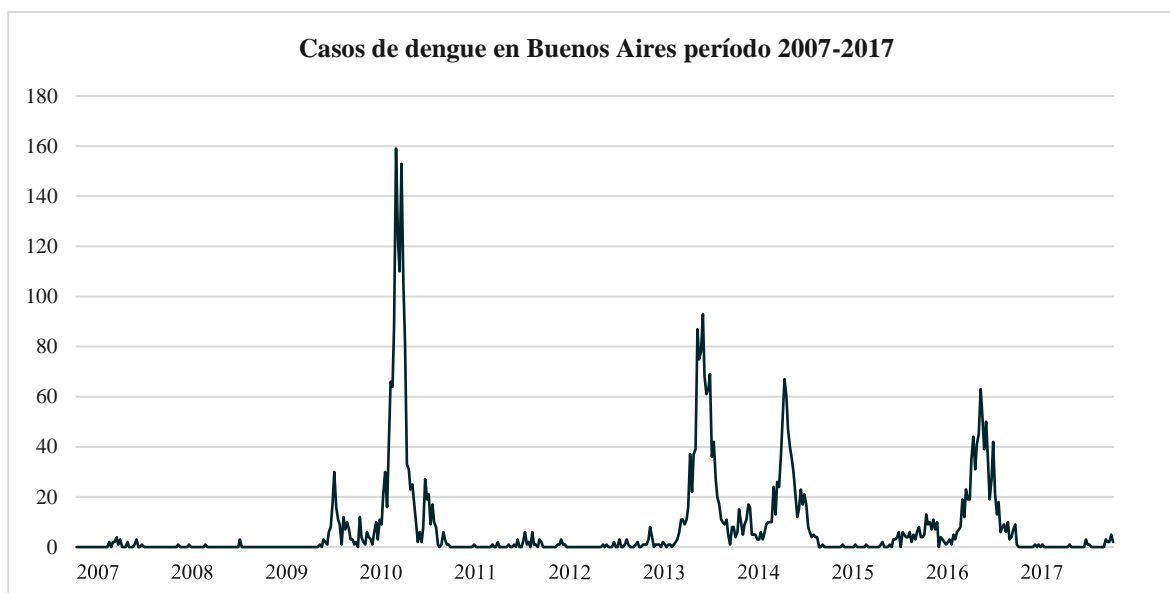
▪ **Cantón de Buenos Aires**

El cantón de Buenos Aires se localiza en la región Pacífico Sur del país, sus límites son: al este los cantones de Talamanca y Coto Brus, al oeste Pérez Zeledón, al norte con Talamanca y Pérez Zeledón y al sur: Osa, Golfito y Coto Brus. Con un total de 3.318 kilómetros cuadrados, el cantón se divide en nueve distritos: Buenos Aires, Volcán, Potrero Grande, Boruca, Pilas, Colinas, Chánguena, Biolley y Brunca. La mayor parte de la población en este cantón vive en áreas rurales, con solo el 38% de la población que vive en áreas urbanas (INEC, 2013). Buenos Aires alberga cinco grupos étnicos y nueve territorios indígenas. Estos se encuentran formados por comunidades diferenciadas por su cultura (Inder, 2014).

El clima en el cantón de Buenos Aires se caracteriza por ser lluvioso con influencia monzónica, con un promedio anual de precipitación de 3.500 mm y una temperatura media de 28°C-34°C. La humedad relativa a través del año se mantiene en cifras entre 81 a 91% (IMN).

En Buenos Aires, a pesar de contar con las condiciones ideales para la transmisión del virus, los primeros casos de dengue fueron reportados hasta el 2003, cuando el Ministerio de Salud informa el caso de dos pacientes con síntomas de dengue. Posterior a este año, durante el 2005 se reportan un total de 30 pacientes; en los años siguientes el número de casos se mantuvo bajo, pero se presenta un pico importante en el 2010, cuando se alcanzan un total de 1.409 casos. A lo largo de este período, Buenos Aires ha presentado un total de 4.405 casos, siendo el 2010 el año con mayor número de casos reportados (Ministerio de Salud, 2020).

Figura 15. Casos de dengue en el cantón de Buenos Aires para el período 2007-2017.



Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

▪ Cantón de Alajuela

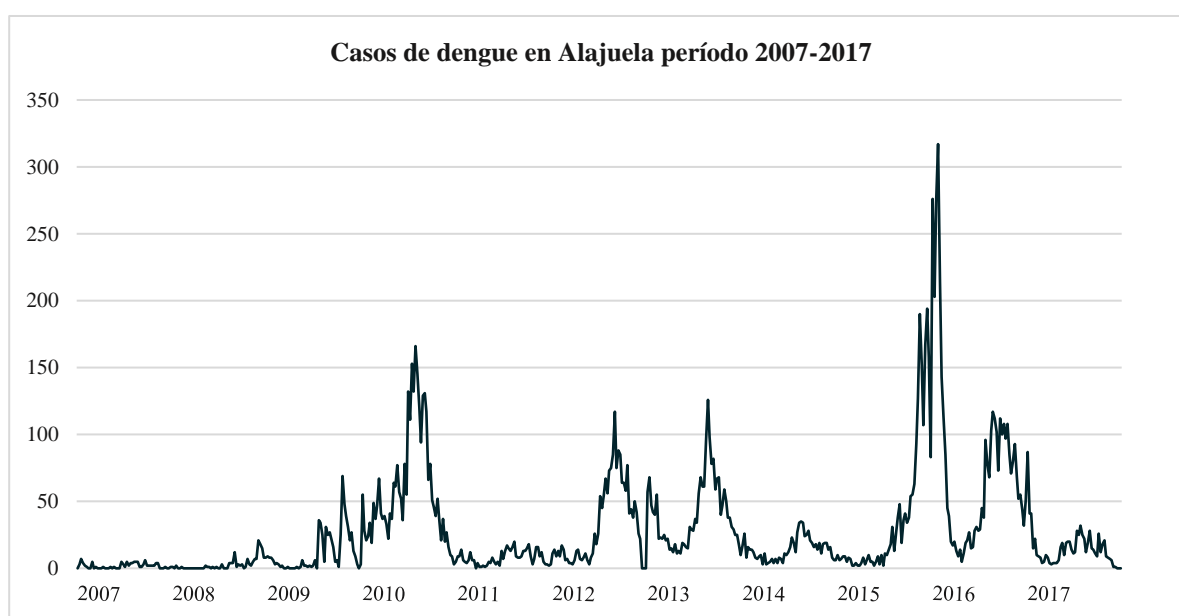
Alajuela es el primer cantón de la provincia que lleva el mismo nombre, limita al este con los cantones de Sarapiquí, Heredia, Belén y Santa Bárbara, al sur con Santa Ana y Mora, al oeste con Atenas, Grecia, Poás y Valverde Vega, y al norte con el cantón de Río Cuarto. Con una extensión de 388,43 kilómetros cuadrados, el cantón se encuentra dividido en 14 distritos, Alajuela, San José, Carrizal, San Antonio, La Guácima, San Isidro, Sabanilla, San Rafael, Río Segundo Desamparados, Turrúcares, Tambor, La Garita y Sarapiquí (Inder, 2015). Con un total de 302.074 habitantes, el cantón cuenta con una densidad poblacional de 778 hab/ km², de los cuales un 88% vive en zona urbanas (INEC, 2013).

Alajuela presenta un clima tropical de montaña y se ubica en una llanura aluvial de la vertiente al Océano Pacífico, entre los ríos Ciruelas y Alajuela, los cuales bajan de los

macizos del volcán Poás (2.708 msnm) y del volcán Barva (2.906 msnm) (Municipalidad de Alajuela, 2012). La oscilación térmica diaria es de aproximadamente de 10°C, en el que las temperaturas más bajas del año pueden alcanzar 15°C entre diciembre y febrero, y las más altas 32°C entre marzo y mayo. El clima alajuelense tiene mayor influencia del Pacífico, lo que convierte a Alajuela en una zona muy seca. En cuanto a los niveles de precipitación, según el Instituto Meteorológico Nacional (IMN), en el cantón de Alajuela caen 2.500 mm/año de agua, siendo junto con el cantón de Palmares en donde menos niveles de precipitación existen (Inder, 2015).

En 1994 se reporta el primer caso por dengue en el cantón, año en el que en total hubo 458 casos. El 2010, fue un año con importante afectación, ya que se reportaron un total de 3.058 casos. Durante estos 25 años, Alajuela ha alcanzado un total de 22.011 casos, de los cuales 15.578 son del 2007 al 2017 (Ministerio de Salud, 2020).

Figura 16. Casos de dengue en el cantón de Alajuela 2007-2017



Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

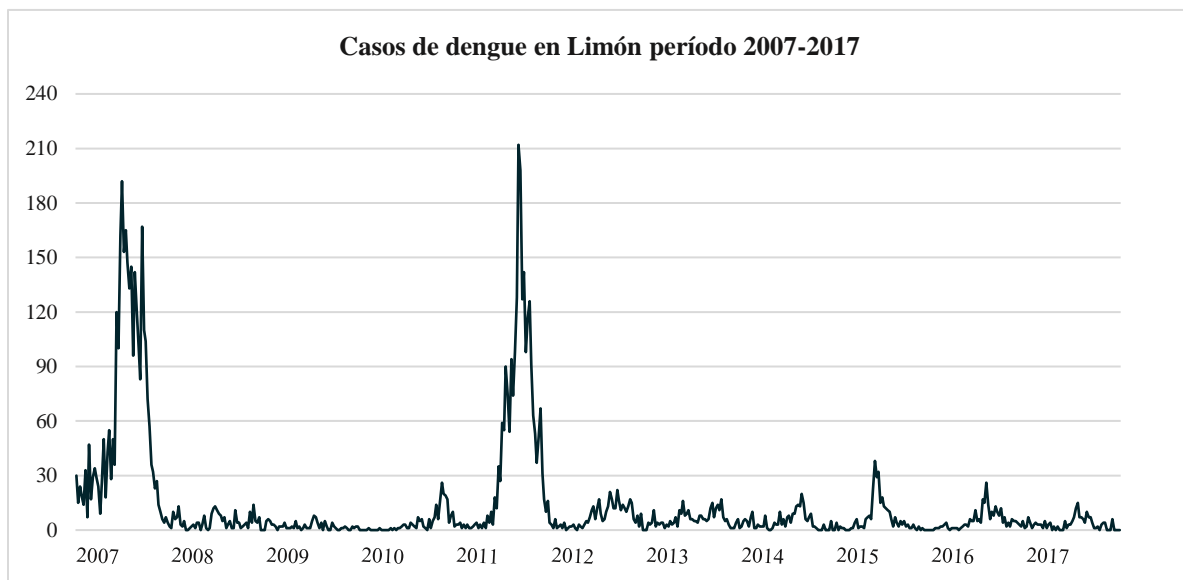
▪ **Cantón de Limón**

El cantón de Limón se ubica en la provincia del mismo nombre, con una extensión de 1.765 kilómetros cuadrados, el cantón se divide en cuatro distritos: Limón, Valle la Estrella, Río Blanco y Matame. De acuerdo con datos del INEC, un 57% de su población es urbana (INEC, 2013).

El clima de la región tiene una influencia caribeña, presentando en promedio una disminución de la precipitación durante los meses de marzo, setiembre y octubre. Según registros históricos, el promedio anual de precipitación es de 3.574,9 mm, presentando dos periodos intensos de precipitación a lo largo del año, el primer periodo se presenta en los meses de mayo a agosto, mientras que el segundo trasciende entre noviembre y enero. En promedio los meses más lluviosos son julio y diciembre (IMN, 2016). A lo largo del año, la temperatura promedio mensual presenta poca variación de un mes a otro, la temperatura mínima más baja históricamente fue de 17,9°C con una máxima de 32,5°C. La humedad relativa promedio mensual alcanza un valor promedio diario más bajo de 85,2% y sube a 88,9% durante el mes de Julio (IMN, 2016).

En cuanto al dengue, este cantón ha sido afectado por el virus desde 1994 cuando en octubre de ese año, se reportan los primeros casos de la enfermedad. Durante ese primer año Limón reporta un total de 61 casos, para subir a 1.377 al año siguiente. Desde 1994 el cantón ha reportado un total de 22.062 casos, 7.738 de los cuales corresponden al periodo 2007-2017.

Figura 17. Casos de dengue en el cantón de Limón 2007-2017



Fuente: Elaboración propia a partir de (Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud, 2020).

3.1.4 Conceptualización y operacionalización de las variables

Como variable dependiente se utilizó el número de casos de dengue para los cinco cantones escogidos, durante el período establecido. No se discriminó entre casos de dengue y dengue grave, ya que este último solo representa el 0,3% del total de casos. Tampoco se hizo distinción entre los casos confirmados por nexo epidemiológico y aquellos con diagnóstico confirmado por laboratorio, ya que el Ministerio de Salud de Costa Rica, no realiza esta distinción en su reporte semanal epidemiológico.

Como variables independientes se utilizaron las variables climáticas de temperatura (mínima, media, máxima), precipitación, humedad relativa y anomalía en la temperatura de

la superficie del mar (ATSM) en la región 3.4 para el mismo período. En el Cuadro 2 se realiza la conceptualización de las variables independientes.

Cuadro 2. Conceptualización de las variables independientes.

| Variable | Definición Conceptual | Tipo de Variable | Unidad de Medida | Definición Instrumental |
|--|--|-----------------------|---------------------|---|
| Precipitación | Cantidad de agua que cae a la superficie terrestre que proviene de la humedad atmosférica, ya sea en estado líquido (llovizna o lluvia) o en estado sólido (granizo, escarcha). | Cuantitativa continua | Milímetros (mm). | Estaciones Meteorológicas del IMN |
| Temperatura 1. Mínima 2. Media 3. Máxima | La temperatura del aire, es definida como la temperatura indicada por un termómetro expuesto al aire en una localización protegida de la radiación solar. | Cuantitativa continua | Grados Celsius (°C) | Estaciones Meteorológicas del IMN |
| Humedad Relativa | Relación porcentual entre la cantidad de vapor de agua que tiene el aire y el máximo que podría contener a una temperatura y presión determinada. | Cuantitativa continua | Porcentaje (%) | Estaciones Meteorológicas del IMN |
| Anomalía en la temperatura de la superficie del mar (ATSM) | La Temperatura Superficial del Mar (TSM) es la temperatura de los primeros metros del espesor de la superficie del océano. Una anomalía es una desviación de las condiciones promedio. | Cuantitativa continua | Grados Celsius (°C) | Centro de Predicción Climatológica del NOAA |

Fuente: Elaboración propia a partir de (IMN, 2020, NOAA, 2020).

Las coordenadas geográficas de las estaciones meteorológicas brindadas por el Instituto Meteorológico Nacional (IMN) se especifican seguidamente:

Cuadro 3. Coordenadas geográficas de las estaciones meteorológicas utilizadas

| Estaciones | | Coordenadas Geográficas | | Altitud (msnm) | Periodo | |
|------------|------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------|----------|------------|
| Número | Nombre | Latitud Norte | Longitud Oeste | | Inicio | Fin |
| 74053 | Santa Cruz | 10° 17' 07" | 85° 35' 30" | 40 | 1/1/2007 | 31/12/2017 |
| 74051 | Aerop. Liberia Oeste 07 | 10° 35' 20,40" | 85° 33' 07,70" | 89 | 1/1/2007 | 31/12/2017 |
| 84169 | Aerop Juan Santa María media pista | 09° 59' 26,45" | 84° 12' 52,93" | 913 | 1/1/2007 | 31/12/2017 |
| 81005 | Aerop. Limón | 09° 57' 44" | 83° 01' 29" | 5 | 1/1/2007 | 31/12/2017 |
| 98087 | Pindeco | 09° 08' 49" | 83° 20' 06" | 397 | 1/1/2007 | 31/12/2017 |

Fuente: Instituto Meteorológico Nacional.

Dado que todas las estaciones meteorológicas contaban con datos faltantes, se utilizó la metodología descrita por Alfaro y Soley (2009) en (Alfaro & Soley, 2009). Este método, consiste en ajustar un modelo autorregresivo a cada serie de tiempo y posteriormente utilizar ese modelo como estimador de los datos ausentes (Alfaro & Soley, 2009). Su correspondiente implementación fue realizada en el paquete informático Scilab v.5.5.2. que consiste en un entorno numérico desarrollado inicialmente por el *Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique* (INRIA).

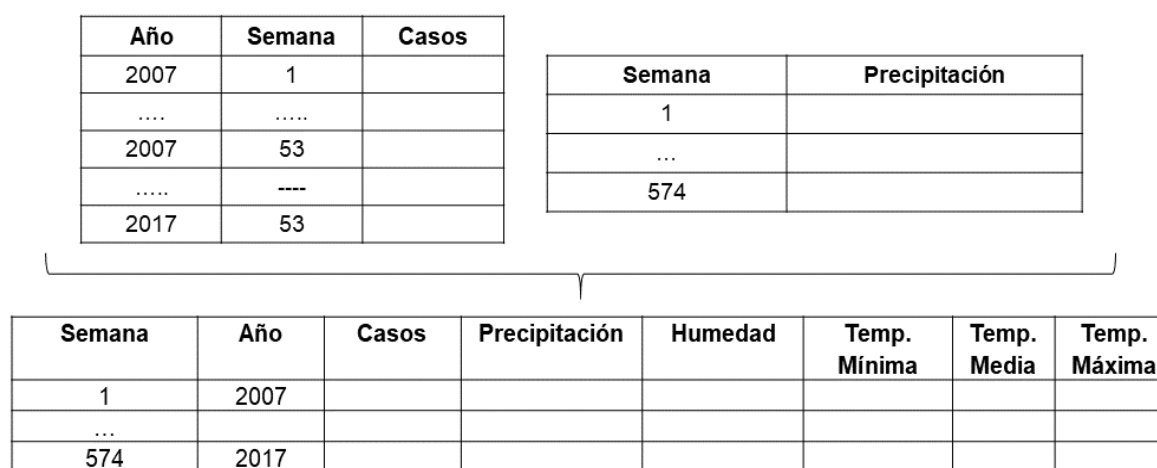
La variable precipitación, al presentar una importante asimetría en los datos, recibió una transformación logarítmica con el objetivo de reducir el efecto de los valores extremos.

3.1.5 Análisis de datos

Dada la distinta periodicidad de los datos del Ministerio de Salud (semanal) y la información climatológica (diaria), se estandarizó los datos a una periodicidad semanal, lo cual permitió obtener una sola base de datos.

Este proceso, fue realizado utilizando los paquetes de R: *xlsx*, *dplyr*, *tidyr*, *lubridate*. Además, se creó una variable en formato fecha para así poder asignar un día de la semana a cada una de las observaciones diarias. De forma seguida, se promediaron las observaciones según la variable Semana (ejemplo: los 7 datos de la semana 1 se promediaron y convirtieron en una sola observación) además se eliminó la semana 575 (esta cifra es la sumatoria de semanas desde el 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2017) ya que esta última semana incluía 6 días que correspondían a enero 2018. En la figura 10, se observa el proceso de acomodo de los datos. El mismo proceso fue realizado para todas las variables utilizadas.

Figura 18. Procesamiento de datos



3.1.6 Análisis Estadístico

▪ Modelos de Regresión

Para el análisis estadístico inicial, cada variable independiente se analizó contra el número de casos de dengue por medio de una regresión lineal de Poisson y Quasi Poisson.

El modelo fue planteado de la siguiente manera.

$$\log(\lambda) = \beta_0 + K + \beta_1 * \log(P + 0.01) + \beta_2 * H + \beta_3 * Min + \beta_4 * Med + \beta_4 * Max$$

Donde:

P = precipitación

H = humedad

Min = temperatura mínima

Med = temperatura media

Max = temperatura máxima

Donde λ es el valor esperado de casos y K es una variable offset obtenida a través del riesgo relativo según la siguiente fórmula:

$$\log(RR_i) = \log\left(\frac{\frac{Casos_i(C)}{Pob_j(C)}}{\frac{Casos_i}{Pob_j}}\right)$$

El Riesgo Relativo (RR) representa el exceso (o falta) de riesgo en un área establecida en comparación con el riesgo de fondo (Martínez-Bello, López-Quílez, & Prieto, 2019), lo cual permite que los resultados sean comparables entre cantones.

A través del paquete *AER* de R. se realizaron pruebas de hipótesis para verificar la hipótesis de sobredispersión en los datos. Para aquellos casos en donde esta hipótesis se detectaba se utilizó el modelo Quasi Poisson (Q) en lugar del modelo Poisson.

▪ **Periodos de Rezago**

El análisis de períodos de rezagos o de desplazamiento, permite determinar el intervalo entre la exposición a las variables climáticas seleccionadas y la posterior aparición de casos de dengue en las unidades de estudio (Hussain-Alkhateeb, et al., 2018). Esta identificación tiene como base teórica el tiempo que le toma a determinada variación climática afectar: el ciclo de vida del mosquito, la duración del periodo extrínseco de incubación, así como, la incubación del virus en el humano y la posterior aparición de manifestaciones clínicas que generan la consulta en los servicios de salud (Lowe, et al., 2018). Posterior a consultas bibliográficas realizadas, se seleccionó la metodología utilizada por (Hii, et al., 2012) y (Carvajal, et al., 2018) en el que se determinó la mayor correlación cruzada entre los casos observados y cada covariable extraída. El tiempo máximo fue establecido en 30 semanas, periodo basado en estudios anteriores de correlación cruzada (Carvajal, et al., 2018; Hussain-Alkhateeb, et al., 2018).

▪ **Modelo Aditivo Generalizado**

Los modelos aditivos generalizados, propuestos en la década de 1990, son una extensión de los modelos tradicionales de regresión lineal para el análisis de datos, que incorpora la no linealidad y la regresión no paramétrica (Hastie & Tibshirani, 1990). A través de procesos de entrenamiento, estos modelos permiten captar estructuras de asociación entre variables que no siguen una clara relación lineal, como es el caso del efecto que tienen la

temperatura, precipitación, humedad y ENOS sobre los casos de dengue en diversas regiones. En este caso, la flexibilidad de los GAM permite evidenciar el impacto que estos elementos tienen en conjunto en el aumento o descenso de los casos de dengue en las diversas regiones analizadas.

Para el desarrollo del modelo predictivo, se definió el GAM de la siguiente manera:

$$RR_t = f_1(RR_{t-1}) + f_2(RH_t) + f_3(RH_{t-l_1}) + f_4(P_t) + f_5(P_{t-l_2}) + f_6(T_t) + f_7(T_{t-l_3}) \\ + f_8(SST_t) + f_9(SST_{t-l_4}) + \varepsilon$$

En la ecuación se agregan los periodos de rezago para cada una de las variables de humedad relativa, temperatura media, logaritmo de precipitación y anomalía de la temperatura sobre la superficie del mar en la región 3.4 (representada en el modelo como SST por sus siglas en inglés).

- **Bosques Aleatorios “Random Forest” (RF)**

RF es un método de agregación utilizado para clasificación y regresión. Este método de aprendizaje supervisado, permite la construcción de múltiples árboles de decisión con observaciones y variables aleatorias (Fawagreh, Gaber, & Elyan, 2014). Para el desarrollo del modelo predictivo, se utilizó el mismo conjunto de variables dependientes e independientes que en la ecuación anterior. El proceso de entrenamiento y predicción se realizó con los paquetes de R *caret* y *randomForest* utilizando aproximadamente 500 árboles de muestra.

Capítulo 4

4.1 Análisis de resultados

4.1.1 Modelos de Regresión

Posterior a los análisis de regresión de Poisson y Quasi-Poisson se obtuvieron diagramas de dispersión para cada uno de los cantones seleccionados. Estos diagramas permiten cuantificar el grado de relación lineal existente entre dos variables. Sin embargo, los resultados iniciales, evidenciaron una no linealidad notoria entre los casos observados y las variables climáticas para los cantones seleccionados. Los resultados de los diagramas se adjuntan en la sección de Anexos. Estos resultados, mostraron la necesidad de utilizar otro tipo de técnica para el desarrollo del modelo predictivo, modelo que permitiera capturar de mejor forma la dinámica de transmisión de la enfermedad en relación con las variables climáticas.

4.1.2 Períodos de rezago

El período de rezago obtenido para cada una de las variables se muestra en la Tabla 2. El resultado de este periodo de rezago, muestra el número de semanas que transcurren entre la exposición a variaciones en las condiciones climáticas y la presentación de casos de dengue para cada uno de los cantones. Estos resultados fueron posteriormente utilizados en el desarrollo del modelo predictivo.

Tabla 2. Períodos de rezago seleccionados por criterio de correlación cruzada

| Variable | Santa Cruz | Liberia | Limón | Buenos Aires | Alajuela |
|---------------------|------------|---------|-------|--------------|----------|
| Humedad Relativa | 5 | 6 | 7 | 7 | 10 |
| Log (precipitación) | 7 | 7 | 17 | 3 | 10 |
| Temperatura Media | 29 | 27 | 4 | 19 | 25 |
| ATSM 3.4 | 27 | 28 | 14 | 27 | 22 |

Los resultados evidencian la distinta afectación de las variables climáticas para cada uno de los cantones. Por sus características, es esperable que la ATSM en la región 3.4 sea la que presente los mayores períodos de rezago.

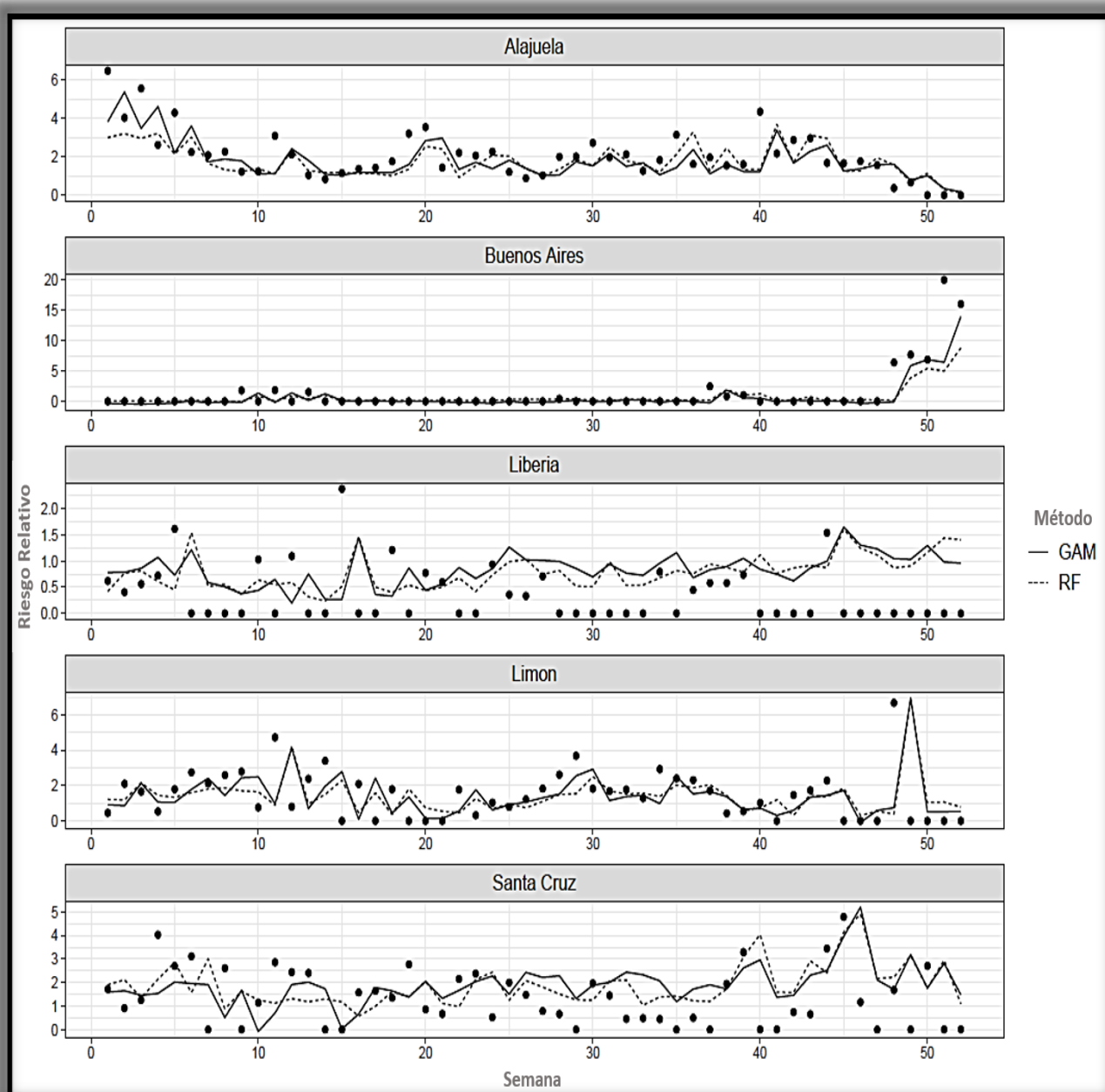
4.1.3 Modelo predictivo

Basado en el Riesgo Relativo para cada cantón y la información climatológica de precipitación, humedad relativa, temperatura media y la Anomalía de la Temperatura para la Superficie del Mar en la región 3.4 para el período 2007-2017, se ajustaron dos modelos de predicción. La información semanal, tanto de la variable dependiente como independiente para el período 2007-2016, fue utilizada como datos de entrenamiento para los algoritmos y las 52 semanas del 2017 fueron utilizadas como período de prueba.

La Figura 19, muestra los resultados obtenidos de los distintos modelos estadísticos para el RR de dengue durante el año 2017 para los cantones analizados. Los puntos, muestran el riesgo relativo real para cada cantón, mientras que las líneas punteadas evidencian los

resultados para el modelo de Random Forest y las líneas continuas los resultados para el Modelo Aditivo Generalizado.

Figura 19. Resultados del modelo predictivo.



Los resultados demuestran que tanto el Modelo Aditivo Generalizado como el Modelo de Bosques Aleatorios presentaron un adecuado y similar rendimiento en la predicción del riesgo relativo en los distintos cantones.

La predicción del riesgo relativo para el cantón de Alajuela fue bastante precisa, en el que se puede observar que ambos modelos lograron capturar los picos, así como la disminución en el RR durante el tiempo de prueba seleccionado. El caso del cantón de Buenos Aires fue uno de los más llamativos. Este cantón presentó durante la mayor parte del año 2017 un RR bajo, sin embargo, durante la semana 47, el RR aumenta de forma súbita, comportamiento que logró ser captado por ambos modelos los cuales predijeron con precisión el incremento.

Para los cantones localizados en el Pacífico Norte: Liberia y Santa Cruz, la predicción no fue tan precisa como en los otros cantones. Sin embargo, el modelo fue capaz de capturar picos en el número de casos con precisión de una semana. Principalmente, el cantón de Liberia presentó diferencias importantes durante varias semanas, cuando el modelo sobre-predijo lo reportado por el Ministerio de Salud. Por lo tanto, mayor investigación es necesaria para determinar si el modelo de hecho sobre-predijo el número de casos o si en estas regiones hubo un bajo reporte en el número de casos. Según el reporte anual de arbovirus del INCIENSA para el año 2017, el número de muestras enviadas para confirmación diagnóstica por parte de las áreas de salud de la provincia de Guanacaste fue llamativamente baja durante ese año (INCIENSA, 2017). En una enfermedad con gran diversidad de síntomas inespecíficos, este reporte destaca la importancia en la identificación del virus de forma periódica, que permita monitorear la circulación o no del virus en regiones que históricamente

han presentado una importante endemividad (INCIENSA, 2017). Es también necesario notar que ambas áreas son atractivos turísticos importantes, por lo que, existe la posibilidad de que varios casos puedan no ser reportados en las áreas de salud correspondientes al presentarse en turistas nacionales o internacionales, por lo que varios de los pacientes infectados podrían presentar los síntomas cuando se encuentran en sus respectivos cantones o países de origen. Otros factores intrínsecos de la dinámica de transmisión local como son variables socioeconómicas, movilidad poblacional y el comportamiento poblacional en regiones en las que se observan épocas de sequía, en algunos casos prolongadas. Esto último hace que haya una regulación en el abastecimiento de agua potable por parte de las entidades locales, lo cual conduce a un incremento en la reserva de agua por los habitantes de las zonas y por lo tanto de posibles reservorios para el mosquito vector. Además, factores como la inmunidad a los distintos serotipos circulantes, la intensidad de las estrategias de salud pública implementadas, factores que no fueron incluidas en el modelo actual, es probable que tengan una mayor o menor participación en los diferentes cantones seleccionados.

En la costa Caribe, los modelos consiguieron nuevamente una capacidad predictiva con alta precisión. Los modelos lograron predecir con una precisión no mayor de una semana los picos y descensos en el RR de dengue. El mayor número de casos se presentó durante la semana 48, ambas técnicas de modelaje predijeron este incremento una semana después, aun así, la información que un modelo de sistema de alerta temprana pueda ofrecer a las autoridades de salud pública, representa una herramienta de alto valor para los tomadores de decisiones.

La capacidad predictiva del modelo fue corroborada a través del Error Cuadrático Medio. Este método, fue determinado utilizando el riesgo relativo predicho por el modelo y el riesgo relativo observado para cada cantón, lo cual, permitió comparar la dispersión obtenida de la predicción con respecto a su comportamiento medio.

Tabla 3. Error cuadrático medio de los métodos predictivos

| Cantón | GAM | FR |
|---------------------|------------|-----------|
| Alajuela | 0.53 | 0.54 |
| Buenos Aires | 1.74 | 2.03 |
| Liberia | 2.43 | 2.36 |
| Limón | 1.21 | 1.24 |
| Santa Cruz | 1.13 | 1.14 |

Los resultados demuestran que, ambos modelos se comportaron de manera muy similar en cada cantón, además, permite evidenciar lo observado en la Figura 19, donde el cantón que obtuvo los resultados más precisos con respecto al riesgo relativo observado para el año en estudio fue Alajuela. Por el contrario, el cantón con valores más elevados fue Liberia.

4.1.4 Estrategias de control y prevención basadas en modelos climáticos en Costa Rica

Basado en los resultados obtenidos, así como, en el análisis bibliográfico y teórico expuesto en los capítulos anteriores, se propone una estrategia de gestión que permita la integración de información climática en modelos predictivos. Este tipo de modelos pretenden incidir de forma positiva en la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud pública nacionales al incluirse como una herramienta, que a priori, no ha sido utilizada en los lineamientos de control y prevención de dengue en Costa Rica.

En este respecto, el objetivo principal del modelo es detectar de forma temprana ciertas condiciones climatológicas que, históricamente, han aumentado el riesgo de dengue en los diferentes cantones del país. Condiciones que son aprendidas por los algoritmos utilizados en el modelo. Sin embargo, al ser el dengue una enfermedad de causas multifactoriales, es evidente que los resultados que este instrumento genere deben interpretarse en el contexto social, económico y demográfico de cada cantón. De manera que, con la interpretación apropiada e integrada a los indicadores de monitoreo utilizados actualmente por las autoridades sanitarias, permita direccionar acciones concretas en la prevención y atención de brotes y epidemias de esta enfermedad vectorial.

- **Fases recomendadas para la implementación del modelo**

Esta propuesta se formula siguiendo las guías metodológicas sugeridas por la Organización Mundial de la Salud tanto para el uso de información climática en la predicción

de epidemias de enfermedades infecciosas (WHO, 2005), así como, para la detección temprana, evaluación y respuesta ante eventos agudos de salud pública (OMS-OPS, 2015).

La estrategia involucra cuatro grandes fases de implementación que son descritas a continuación:

1. Recopilación de información

La recopilación de información fundamenta y guía la respuesta de las autoridades de salud pública ante cualquier evento que afecte el bienestar de la población (WHO, 2005). Es por esto que para el desarrollo de un modelo predictivo eficaz, la captura de datos es el primer paso para su adecuada implementación. Debido a que este tipo de modelos requieren de información que va mucho más allá de los datos epidemiológicos generados por las autoridades sanitarias, se requiere de un trabajo interinstitucional e interdisciplinario, en el que se abran canales de comunicación entre los distintos actores que permitan la utilización, en este caso, de información climatológica para la toma de decisiones en salud (OMS-OPS, 2015).

Sin embargo, este proceso debe ser precedido de una estandarización en la forma y metodología de capturar el dato, lo que permite utilizar escalas y sistemas de análisis compatibles entre sí. Es, además, un componente central en esta fase la capacitación del personal que estará a cargo de este proceso en las instituciones participantes.

Posterior a esta estandarización, es crucial la creación de un sistema informático que permita la centralización y continua actualización de la información. De esta manera, los datos que estén siendo utilizados en el aprendizaje del modelo puedan ser de fácil acceso para

los involucrados, así como pueda ser sujeto de controles periódicos que garanticen su confiabilidad. Las fuentes de información propuestas abarcan:

- **Ministerio de Salud:** como ente rector de salud, el Ministerio de Salud tiene como misión garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población (Ministerio de Salud, 2016) . Para ejercer esta rectoría, el Ministerio ejecuta de manera continua y sistemática distintas funciones dentro de la vigilancia de la salud que incluye el seguimiento, control y monitoreo constante de enfermedades vectoriales, a través del Manejo Integrado de Vectores (MIV) (Decreto N° 40724-S, 2017). Este programa, permite contar con un registro actualizado del número de casos sospechosos y confirmados de dengue a nivel nacional, tanto por servicios de salud públicos como privados. Para el registro de los casos, cada área de salud cuenta con una base de datos en el que se registra de forma diaria la información generada a partir de los distintos establecimientos de salud tanto públicos como privados a nivel nacional (Ministerio de Salud, 2010).
- **Caja Costarricense de Seguro Social:** como encargado de la prestación de servicios de salud, todo paciente sospechoso o confirmado por dengue es notificado en forma individual al Ministerio de Salud por medio de la boleta VE01 (Ministerio de Salud, 2010). En el momento que un paciente cumple con los criterios clínicos de dengue grave, estos también son notificados de manera individual (CCSS, 2013). Por tal razón, es fundamental contar con el apoyo de la CCSS, ya que es la fuente primaria de información, en el que, una capacitación continua a los funcionarios es recomendada para garantizar la

captura adecuada de casos, en una enfermedad, cuyo principal diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas.

- **Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA):** como órgano adscrito al Ministerio de Salud, el INCIENSA, es el responsable de la vigilancia epidemiológica basada en laboratorio de enfermedades vectoriales en Costa Rica. A través del Centro Nacional de Referencia de Virología (CNRV), el instituto analiza todas aquellas muestras que cumplen con los criterios de envío para la confirmación de casos que permita la vigilancia continua del arbovirus circulante y en el caso de dengue, del serotipo predominante para determinado periodo y región del país (INCIENSA, 2017).
- **Instituto Meteorológico Nacional:** para la utilización de información climatológica es fundamental contar con el apoyo del IMN. Este instituto es una dirección adscrita al Ministerio de Ambiente y Energía (MINAE) encargado de la coordinación de las actividades meteorológicas en el país (IMN, 2020). El IMN, mantiene una vigilancia sistemática del estado del tiempo al recopilar, estudiar y analizar toda la información climatológica que se registra y mide en el país (IMN, 2020). Es necesario por lo tanto, realizar un acercamiento con las instancias encargadas de este registro, en el que se pueda establecer las bases de cooperación fundamentadas en la evidencia de la importancia del factor clima en la ecología del vector y por lo tanto en la dinámica de transmisión de la enfermedad.

- **Universidades Nacionales:** la participación del sector académico en la recopilación y análisis de datos climatológicos, virológicos, entomológicos, de salud pública y demográficos, así como, el apoyo en el desarrollo y evaluación de los modelos estadísticos y matemáticos por expertos en el área, permite sustentar las bases teóricas detrás del funcionamiento de los algoritmos desarrollados, por lo que, una alianza entre instituciones públicas y la academia desempeña un rol clave en robustecer la calidad de las herramientas requeridas por las autoridades sanitarias nacionales.
- **Información satelital:** Con el fin de abarcar la mayor parte del territorio nacional, algunos datos de interés, provenientes de información satelital generada por diversas instancias internacionales son fundamentales para realizar un análisis detallado, que, además, permita generar información climatológica en aquellas zonas en las que no es posible obtener información de estaciones meteorológicas; además de utilizar información correspondiente a índices del Fenómeno del Niño Oscilación del Sur. Esta información es de acceso libre y gratuita y es generada por instituciones como la NASA por medio del *Moderate-Resolution Imaging Spectroradiometer* (MODIS). Este instrumento científico fue lanzado en órbita terrestre en 1999 y permite la medición diaria de la temperatura de superficies tanto terrestre como de océanos y cartografías de vegetación global, entre otras (Zhang & Moore, 2014). El uso de este tipo de información permite, además, la futura exploración con otro tipo de variables dentro de las que se incluye el índice normalizado de vegetación, ampliamente utilizado en el estudio de enfermedades vectoriales a nivel internacional (De La Rocque, Michel, Plazanet, & Pin, 2004; Kalluri, Gilruth, Rogers, & Szczur, 2007).

La captura adecuada de estos datos aumenta de forma significativa la sensibilidad del sistema que garantice una respuesta rápida por parte de los tomadores de decisiones. Esto requiere de una coordinación y colaboración estrecha con todos los actores tanto dentro como fuera del sector salud.

2. Modelo de alerta temprana para dengue

Una vez establecido el sistema de captura de información, inicia la fase activa de modelaje la cual tiene como objetivo detectar y cuantificar de forma temprana un riesgo aumentado o disminuido de transmisión de la enfermedad para determinado cantón. Para su desarrollo e implementación es fundamental el trabajo interdisciplinario que garantice la calidad técnica y operativa del modelo.

Posterior a un análisis de datos, en el cual el algoritmo pueda ser entrenado con información histórica, tanto epidemiológica como climatológica correspondiente a cada zona geográfica, con lo cual el modelo se someta a un proceso de evaluación inicial en el que se realicen las observaciones necesarias que garanticen la certeza de los resultados, al utilizar, como datos de prueba, las dinámicas de transmisión que sucedieron en cada uno de los cantones del país. Posterior al proceso de calibración y adecuación a las necesidades y características de cada región, el modelo genera alertas que permiten obtener el riesgo relativo de cada región. Este proceso permite realizar una caracterización de riesgos y dividir a los cantones en aquellos con un riesgo bajo o elevado de presentar un aumento en el número de casos de dengue de forma mensual, lo cual permitirá dirigir los recursos a aquellas áreas identificadas como prioritarias. La frontera entre un riesgo relativo bajo o alto es establecido tomando la mediana del riesgo relativo cantonal.

3. Fase de Respuesta

El resultado de la evaluación de riesgo utilizando variables climatológicas debe ser tomado como un insumo adicional a los indicadores utilizados de forma regular para el control y prevención de la enfermedad en el país de forma temprana. La respuesta incluye la participación de actores tanto oficiales como no oficiales que garanticen el adecuado uso de los recursos disponibles.

Una vez realizada la asignación del nivel de riesgo cantonal mensual por el algoritmo predictivo, se propone un flujo de intervenciones que tome en consideración el riesgo histórico mensual para cada cantón. El dato es calculado utilizando la información de casos por semana epidemiológica desde el año 1993 o desde el inicio del reporte de casos de dengue en cada cantón.

Esta clasificación histórica se propone con el objetivo de realizar un análisis robusto por parte de las autoridades de salud pública, que permita tomar los resultados dentro de un marco de comportamiento esperado para cada mes. En este sentido, el riesgo relativo cantonal histórico mensual se divide en tres cuantiles, permitiendo obtener tres niveles de alerta: bajo, moderado o elevado. Los niveles se cruzan con los niveles de alerta que da el modelo predictivo, permitiendo generar recomendaciones finales para cada cantón.

Se propone, por lo tanto, el flujo de intervenciones que se observa en la Figura 20. En este flujo, la estratificación tanto por el modelo predictivo como por datos históricos, genera un color final de clasificación de cada cantón que direcciona las actividades a ser realizadas, tanto por el Ministerio de Salud como por las distintas instituciones involucradas.

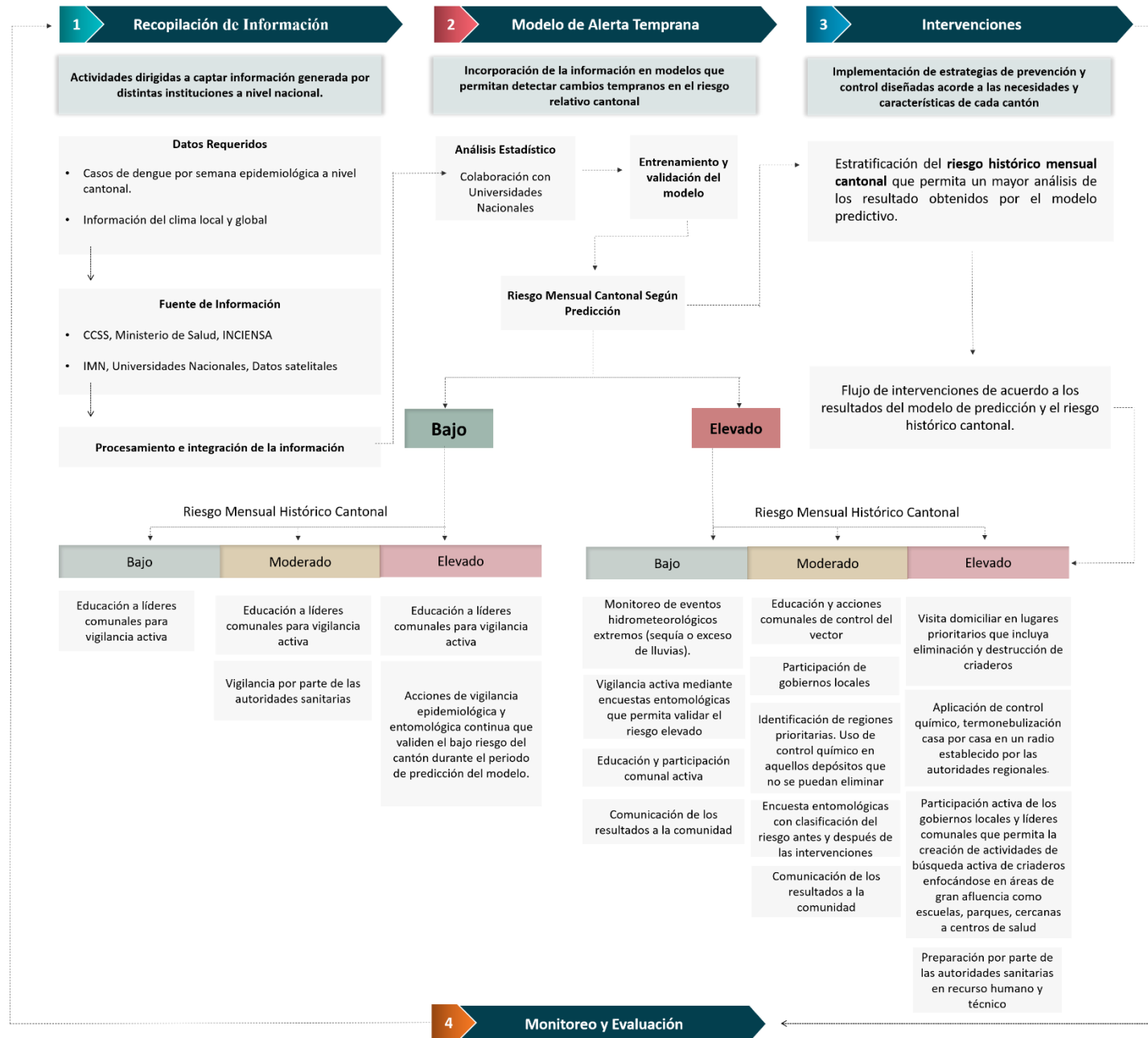
Como parte fundamental de la estrategia propuesta, se encuentra una participación comunal más activa mediante la comunicación a líderes comunales de los resultados de riesgo. Esto tiene como objetivo generar campañas de educación coordinadas y supervisadas por las autoridades del Ministerio de Salud correspondientes, dirigidas a cambios conductuales y de vigilancia activa de vectores.

4. Monitoreo y Evaluación

El seguimiento y la evaluación son esenciales para implementar con éxito un sistema de alerta temprana basado en alertas climatológicas (OMS-OPS, 2015). Este proceso, permite garantizar el funcionamiento continuo del sistema, garantizando, además, la veracidad de los resultados propuestos por el modelo, al realizar análisis retrospectivos de los resultados que el modelo predictivo ha generado. La evaluación debe realizarse tanto por expertos en el tema de modelación como de salud pública, antes y después del periodo de predicción. Debe ser liderado por el Ministerio de Salud, que realizará las observaciones pertinentes. Es de entender que al tratarse de un modelo basado en algoritmos de aprendizaje automatizado, es necesario su constante ajuste y revisión, de manera que sea posible captar los cambios en la dinámica de transmisión de la enfermedad en el territorio nacional.

En la Figura 20 se muestra el método sugerido para establecer un mecanismo de alerta y respuesta temprana sustentada en información climatológica.

Figura 20. Propuesta de estrategia de control y prevención basada en modelos predictivos



Capítulo 5

5.1 Conclusiones y Recomendaciones

Basados en los resultados obtenidos, se evidenció, mediante el uso de diversas técnicas estadísticas, la correlación entre las variables climáticas de precipitación, temperatura, humedad relativa y ATSM en la región 3.4, con los casos de dengue en los cantones seleccionados. Si bien, mediante el ajuste con modelos de regresión lineal, la relación entre los casos de dengue y las variables climáticas evidenciaron una no linealidad notoria, este resultado fue fundamental en la elección de las técnicas de aprendizaje automatizado que permitieran el desarrollo de un modelo predictivo y la posterior recomendación de estrategias de control y prevención de la enfermedad.

Los resultados del modelo predictivo demostraron, que, mediante el uso de datos epidemiológicos y meteorológicos históricos, así como mediante la incorporación de periodos de rezago, tanto el modelo aditivo generalizado, como el modelo de bosques aleatorios presentaron un desempeño adecuado en la predicción de los patrones temporales del riesgo relativo de dengue durante el 2017, año que fue utilizado como período de prueba.

Sin embargo, la capacidad de predicción presentó variaciones dependiendo del cantón. Estas diferencias, ponen en evidencian el papel fundamental de otros factores intrínsecos en la dinámica epidemiológica local. Variables como condiciones socioeconómicas, movilidad poblacional, la inmunidad para diferentes serotipos y la intensidad de campañas de salud pública durante periodos determinados, no fueron incluidos en el modelo, lo cual limitó su capacidad predicativa. La eficacia del modelo actual también

depende de la disponibilidad de información climática precisa, limitando la predicción sobre la disponibilidad de dicha información.

A pesar de estas limitaciones, se evidencia el potencial de incluir información climatológica como insumo en modelos de alerta temprana en la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias. En este aspecto, el incluir herramientas de modelaje a la lucha contra enfermedades vectoriales, como el dengue, presenta una oportunidad de mejora en la implementación de programas, en la gestión y en la adecuación de los recursos disponibles que permitan adaptarse y enfrentar de forma temprana las necesidades regionales y locales de cada comunidad y área de salud.

Se presenta, además, la oportunidad de una inclusión más activa de la población en estrategias de prevención. Si bien, la participación comunal ha sido parte de los programas de control de vectores desde su inicio, ha sido difícil de alcanzar un adecuado compromiso por parte de la población (Winch, Kendall, & Gubler, 1992). Por lo que, un trabajo conjunto de forma temprana, con las autoridades sanitarias, en las que, se comparta la información de un riesgo aumentado basado en modelos predictivos para comunidades identificadas como prioritarias, permite un enfoque más comunicativo e inclusivo, pudiendo generar un mayor interés por parte de la comunidad para implementar las estrategias de control del vector ampliamente recomendadas por funcionarios de salud de todo el país.

Por lo tanto, la capacidad predictiva de estos modelos y el mayor uso de información no tradicional en el desarrollo de estrategias de control y prevención de dengue, en este caso clima, permite de forma anticipada una vigilancia más integral que involucre: el nivel central en la toma macro de decisiones como lo es la ubicación de recursos humanos, técnicos y

administrativos, el nivel regional en la identificación temprana de posibles faltantes de recursos, así como, un acercamiento e inclusión de la comunidad en la identificación de áreas prioritarias en colaboración con los gobiernos e instancias locales. Es recomendado para lograr un control más eficiente, las intervenciones de prevención y control ajustadas a cada región específica, con una participación más activa de los miembros de la comunidad.

Las autoridades de salud pública deben estar preparadas a ajustarse a los retos futuros que pueden presentar las enfermedades vectoriales, los factores externos como el cambio climático y la propagación de enfermedades infecciosas sobre la salud pública nacional, como ha representado la pandemia por Covid-19, por lo que un enfoque preventivo en lugar de reactivo debe ser la base para la formulación de estrategias sanitarias en el país.

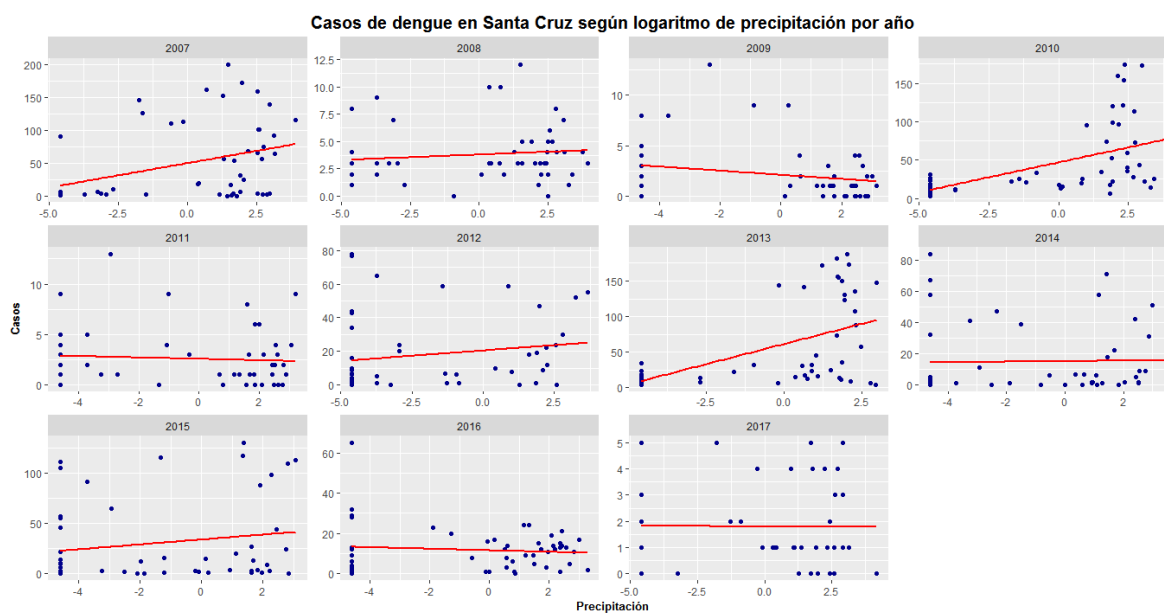
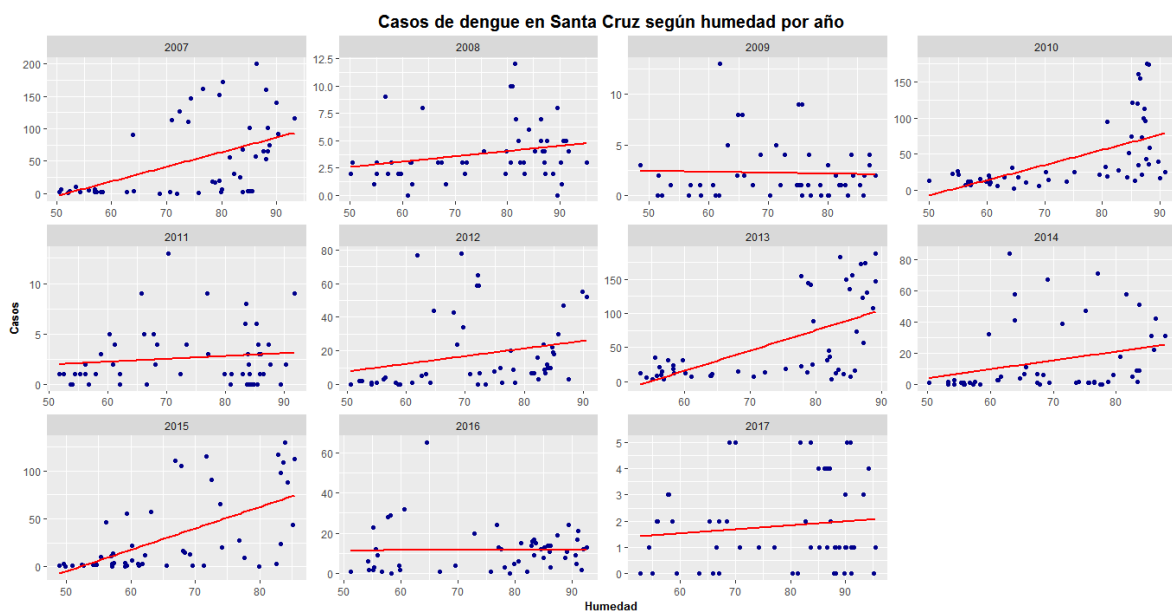
En este proceso, y como parte del desarrollo de este trabajo final de graduación, se logró establecer reuniones con autoridades de la Dirección de Vigilancia de la Salud y de Control de Vectores del Ministerio de Salud. Estos acercamientos permitieron exponer a los encargados correspondientes los resultados obtenidos, evidenciando la utilidad de su inclusión en el proceso de gestión del dengue en el país. Se tuvo la oportunidad, además, de presentar los resultados en diversos foros nacionales como lo fueron el Espacio de Estudios Avanzados de la Universidad de Costa Rica (UCREA), en el Simposio Internacional de Métodos Matemáticos Aplicados a las Ciencias (SIMAC), así como en instancias internacionales con expertos en modelación epidemiológica y de salud pública de la Universidad de Brown en Estados Unidos, lo que permitió una retroalimentación adicional de las técnicas implementadas en el modelo y su uso como herramienta en la constante batalla contra el dengue en el país.

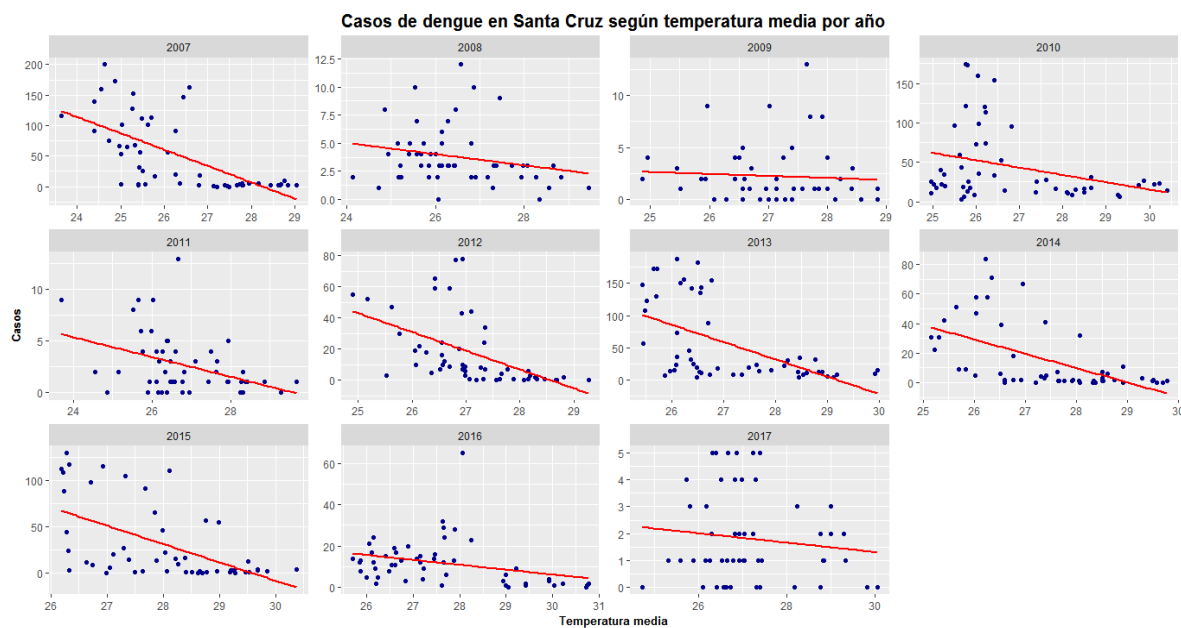
El reto y trabajo para futuras investigaciones consiste en el desarrollo de un prototipo a nivel nacional que permita la inclusión de información meteorológica satelital y, por lo tanto, obtener proyecciones del Riesgo Relativo cantonal, trabajo que ya se encuentra en desarrollo con autoridades del Ministerio de Salud. Se recomienda, además, la búsqueda de mecanismos de coordinación interinstitucional sobre todo en materia de manejo de información que permitan el diseño e implementación de un sistema informático para la integración de diversas capas de datos.

Al Instituto Meteorológico Nacional, se recomienda la colaboración de forma activa en la facilitación de información climatológica generada en el país, que permita su uso y análisis en herramientas para la prevención y mitigación de los efectos de enfermedades vectoriales, y eventualmente de las demás enfermedades sensibles al clima, en la salud pública nacional. A las universidades públicas, se recomienda la participación activa en investigación que permita fortalecer el desarrollo de modelos predictivos y la inclusión de otros factores involucrados de la dinámica de transmisión de patógenos, que puedan ser aplicados a su prevención. Estos aspectos son fundamentales para un abordaje interdisciplinario e interinstitucional necesario para el adecuado control y prevención de enfermedades tan complejas como el dengue.

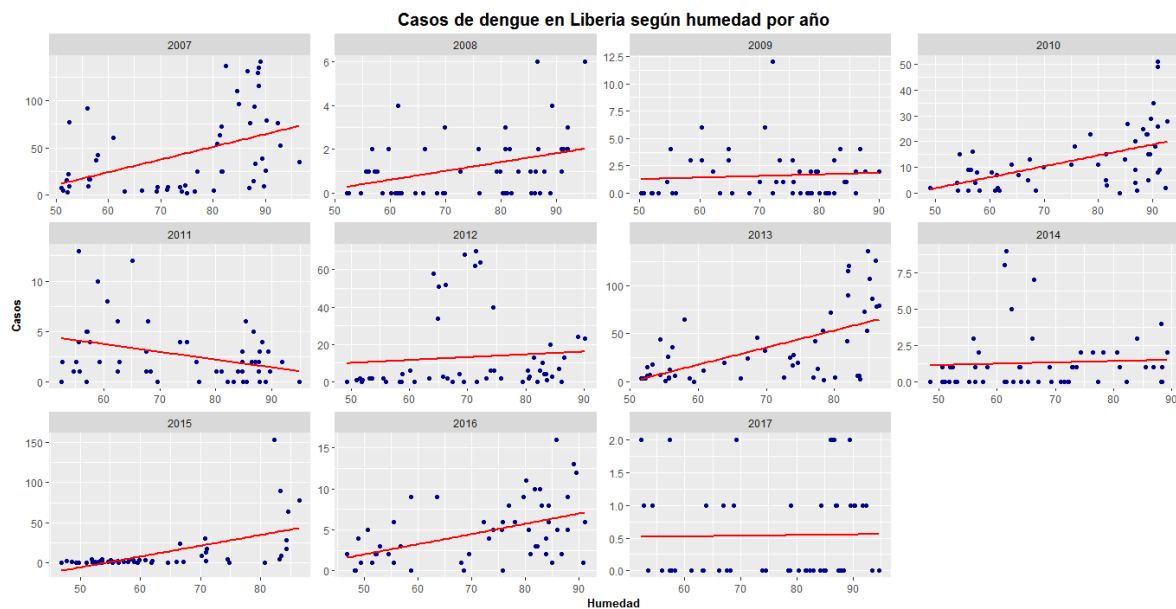
Anexos

- Resultados del análisis de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el cantón de Santa Cruz, utilizando las variables de humedad, logaritmo de precipitación y temperatura media y los casos de dengue para el período 2007-2017.

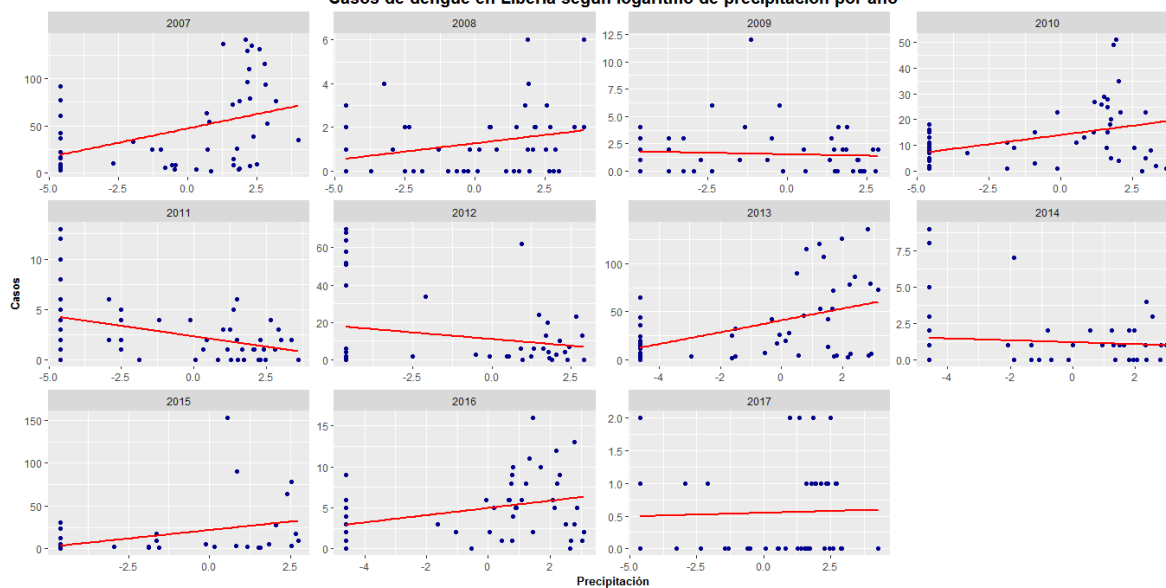




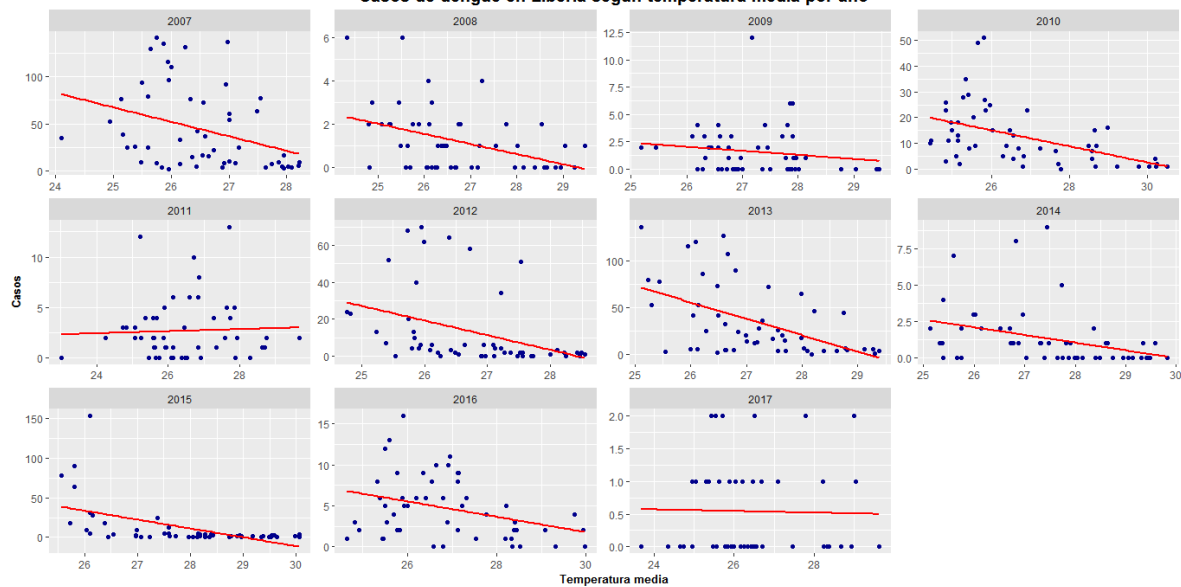
- Resultados del análisis de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el cantón de Liberia utilizando las variables de humedad, logaritmo de precipitación y temperatura media y los casos de dengue para el período 2007-2017.



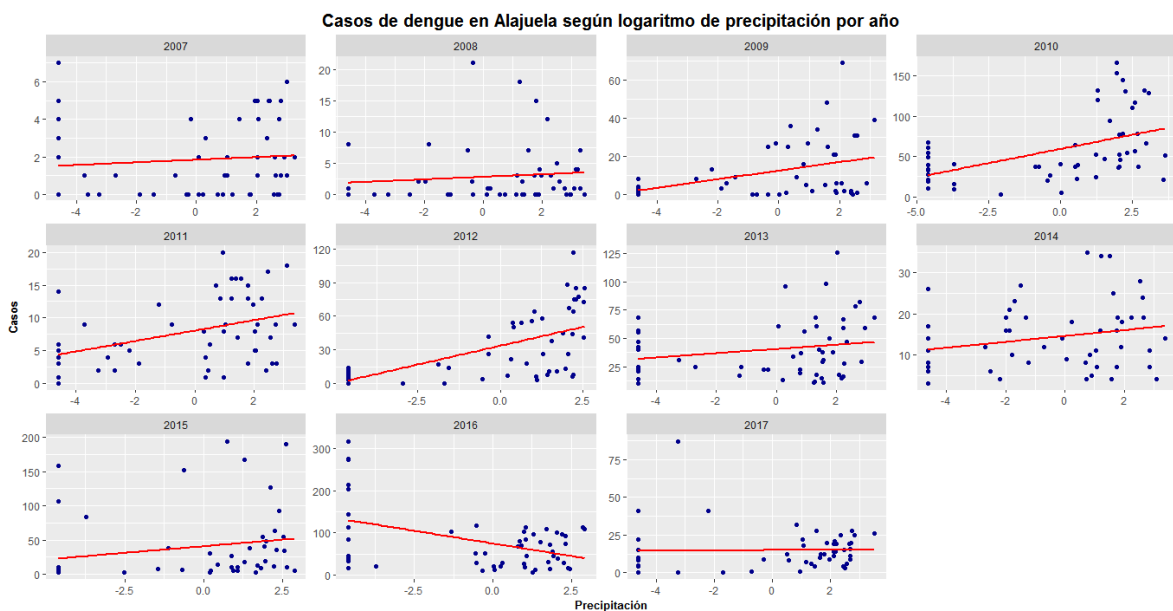
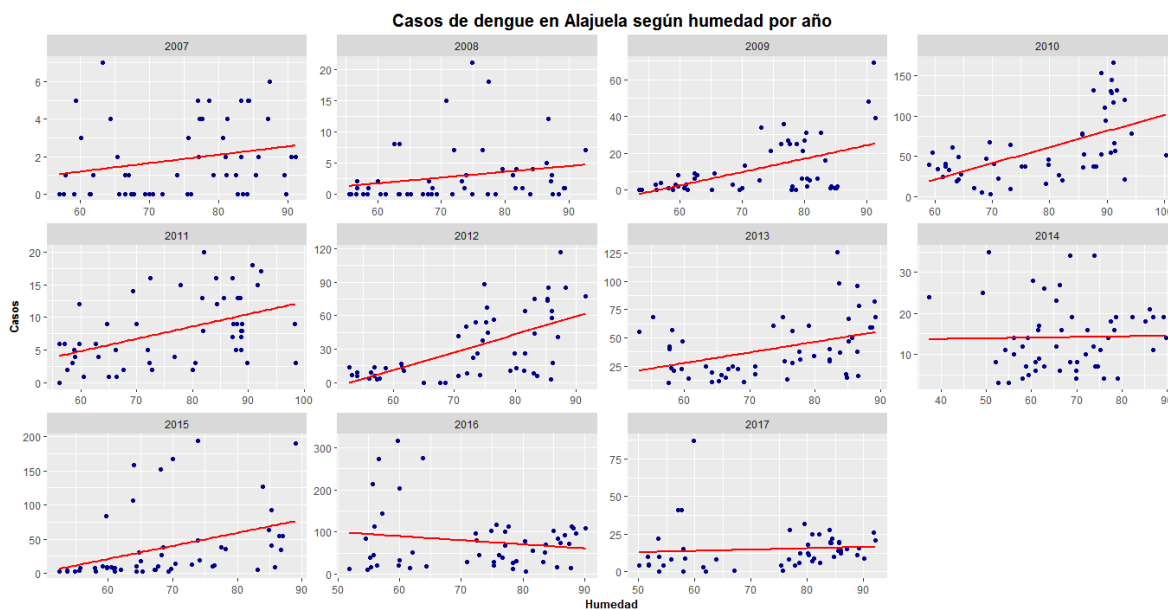
Casos de dengue en Liberia según logaritmo de precipitación por año

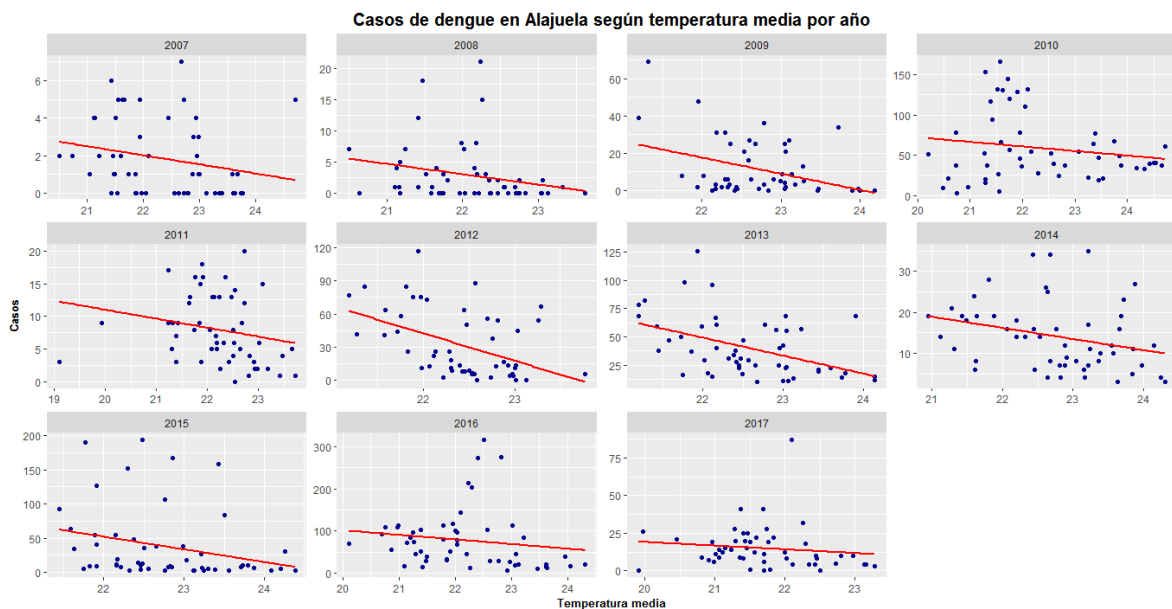


Casos de dengue en Liberia según temperatura media por año

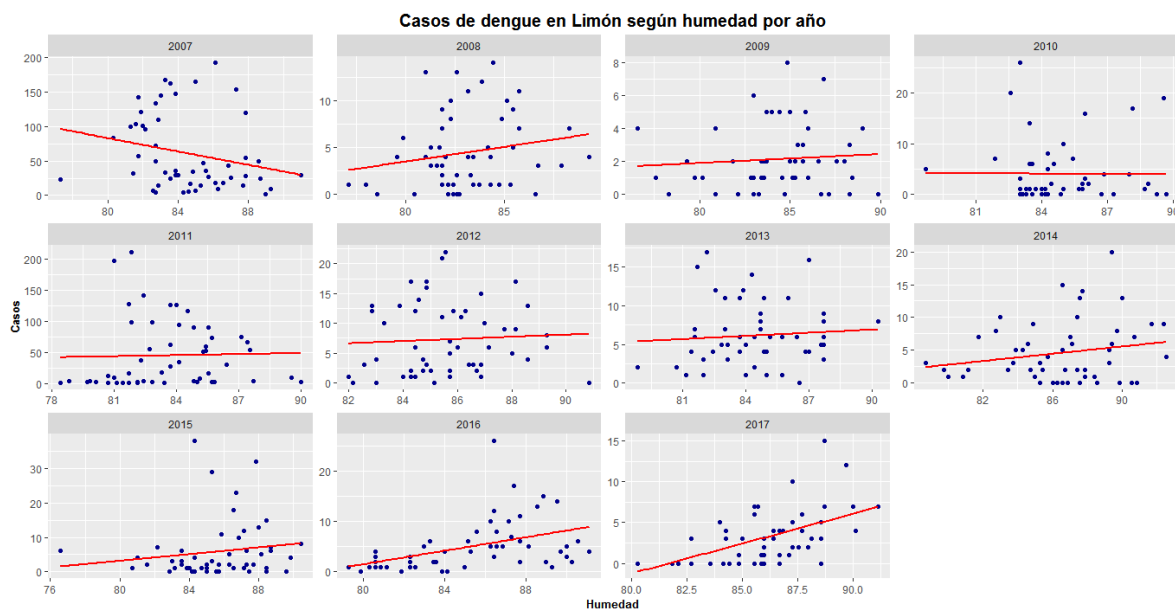


- Resultados del análisis de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el cantón de Alajuela utilizando las variables de humedad, logaritmo de precipitación y temperatura media y los casos de dengue para el período 2007-2017.

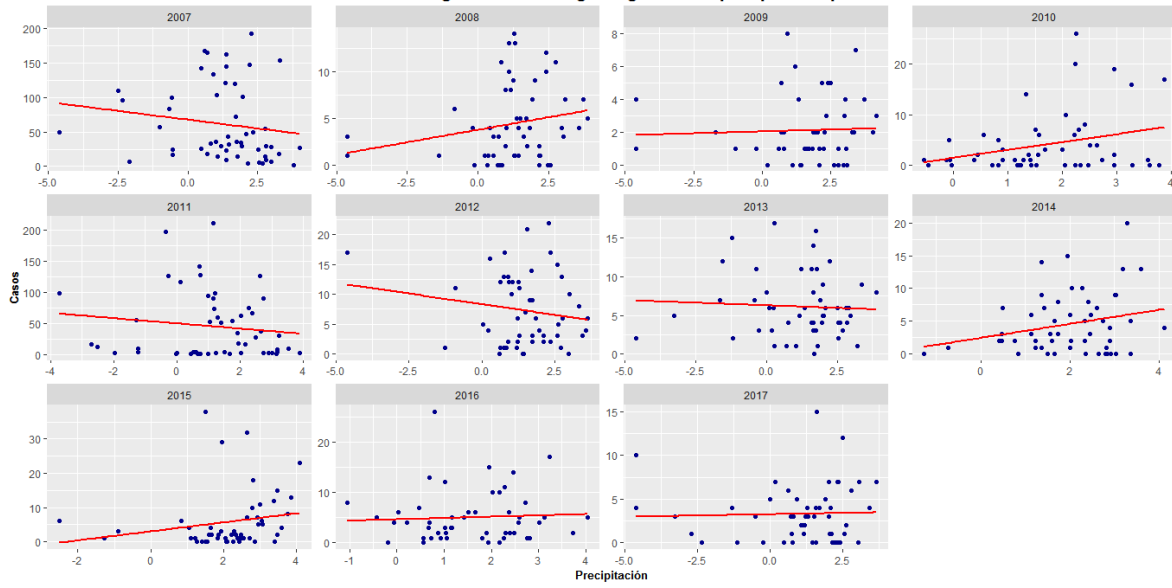




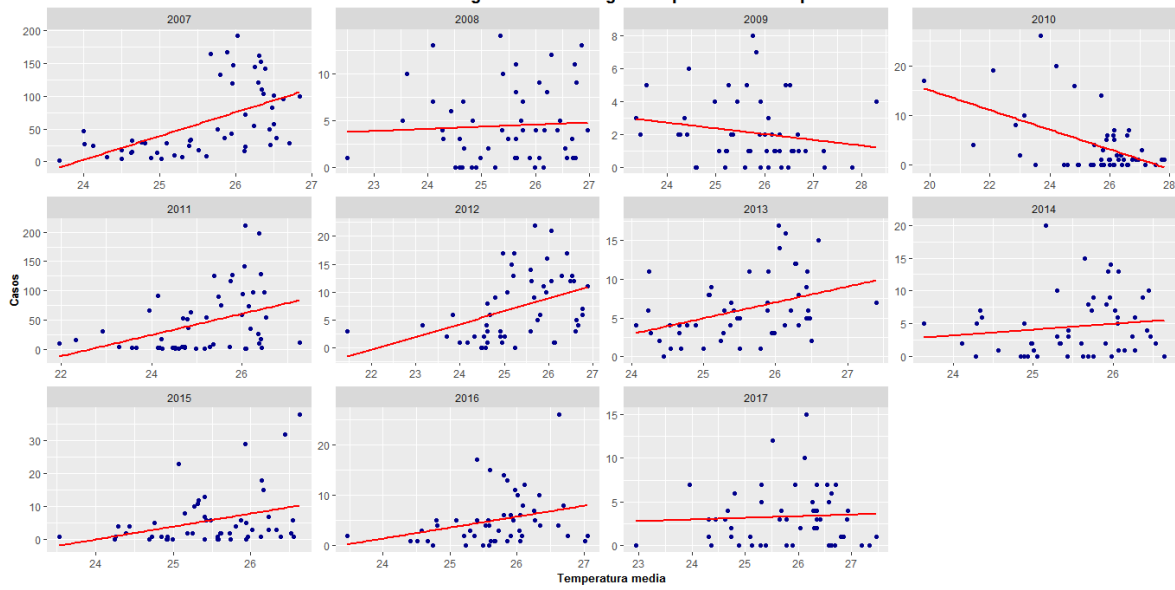
- Resultados del análisis de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el cantón de Limón utilizando las variables de humedad, logaritmo de precipitación y temperatura media y los casos de dengue para el período 2007-2017.



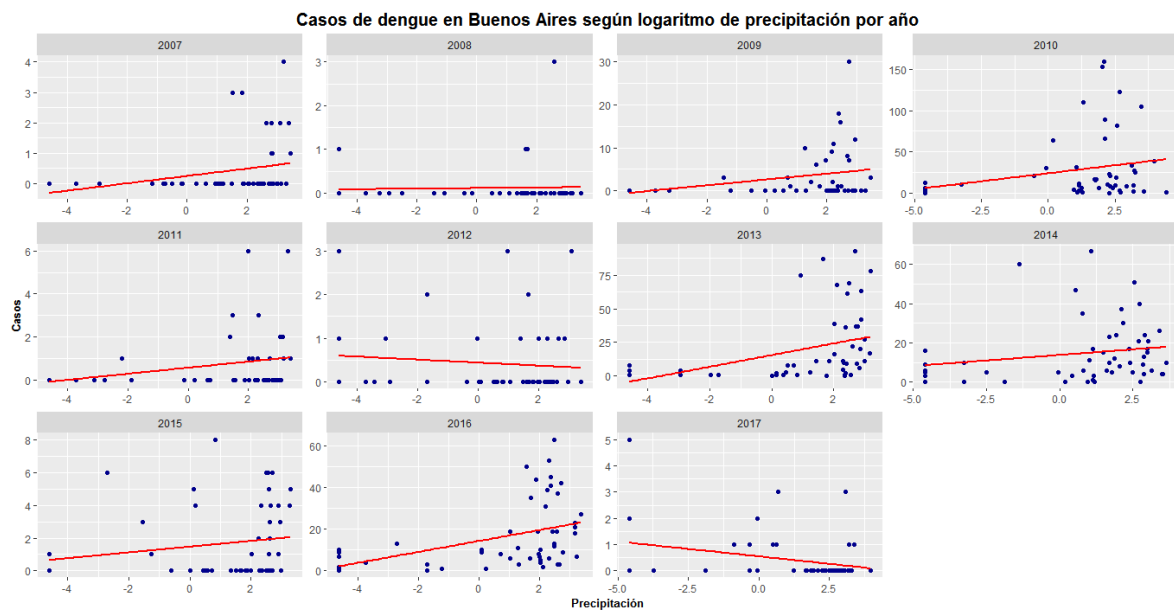
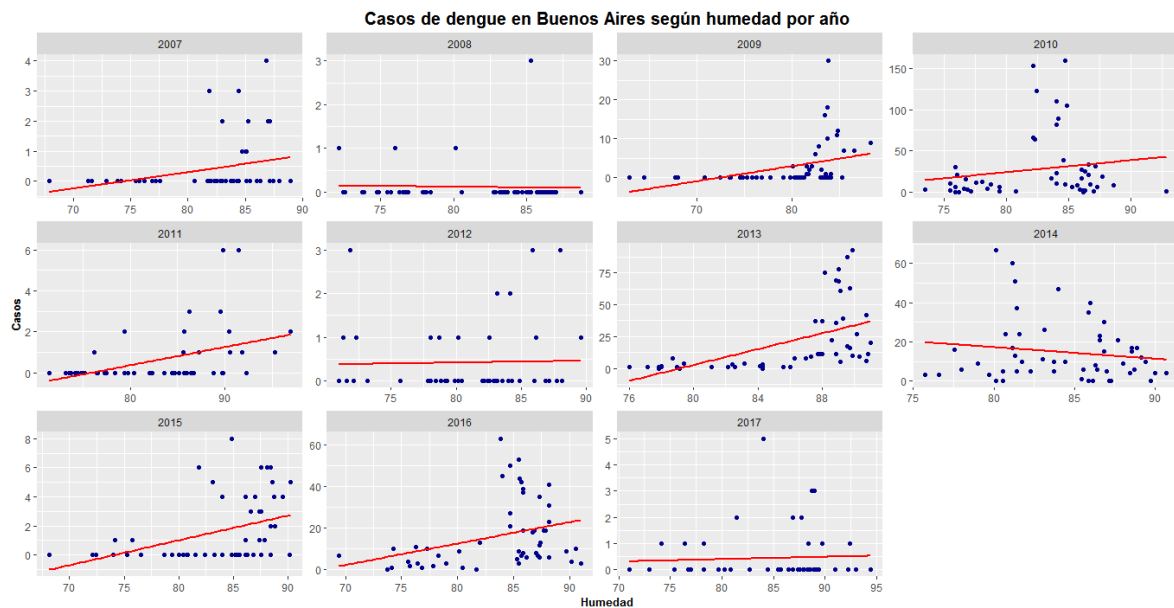
Casos de dengue en Limón según logaritmo de precipitación por año

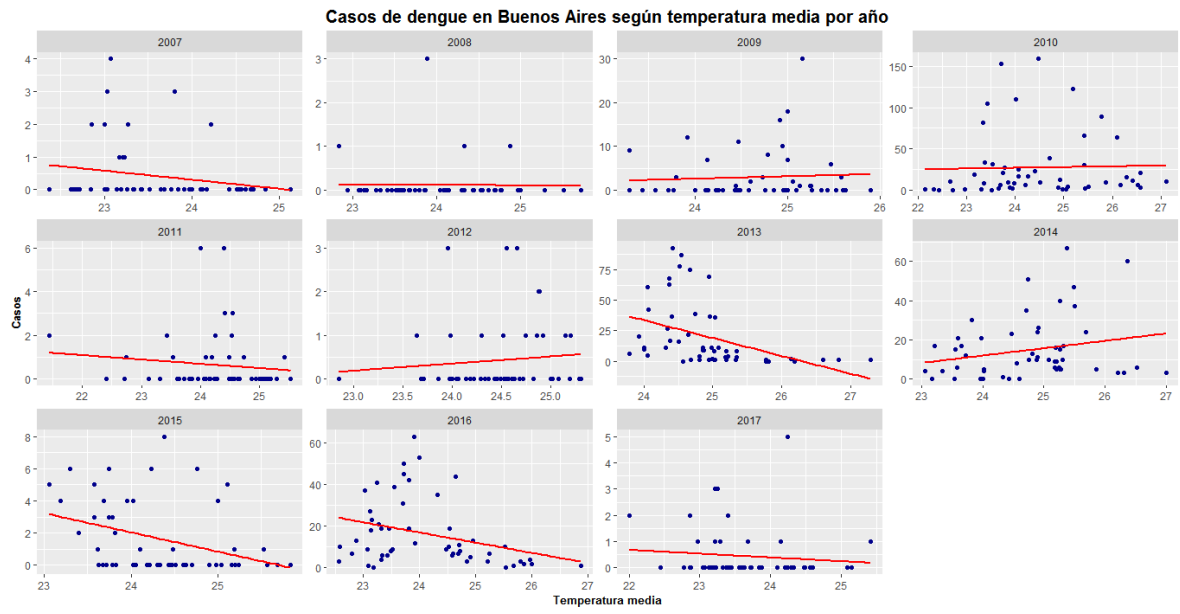


Casos de dengue en Limón según temperatura media por año



- Resultados del análisis de Regresión de Poisson y Quasi-Poisson para el cantón de Buenos Aires utilizando las variables de humedad, logaritmo de precipitación y temperatura media y los casos de dengue para el período 2007-2017.





Bibliografía

- Abreu, F., Moreira, M., & Pontes, S. E. (2015). Influence of breeding site availability on the oviposition behaviour of *Aedes aegypti*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, *110*(5), 669-676. doi:10.1590/0074-02760140490
- Acosta, E., Kumar, A., & Bartenschlager, R. (2014). Chapter One - Revisiting Dengue Virus–Host Cell Interaction: New Insights into Molecular and Cellular Virology. *Advances in Virus Research*, *88*, 1-109.
- Agresti, A. (2015). *Foundations of Linear and Generalized Linear Models*. New Jersey: Wiley.
- Alfaro, E., & Soley, F. (2009). Descripción de dos métodos de rellenado de datos ausentes en series de tiempo meteorológicas. *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones*, *16*(1), 60-75. doi:10.15517/rmta.v16i1.1419
- Amin, N., Reyes, F., Calero, R., Camacho, F., & Acosta, A. (2013). Predicción de epítomos T y B de la proteína NS4b del virus dengue tipo 3. *VacciMonitor*, 14-20.
- Araya, L., & Wilson, E. (2016). Dengue hallazgos hematológicos y de imagen. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 665-668.
- Arenas, L., Piña, M., & Gómez, H. (2014). Aportes y desafíos del enfoque de género en el estudio de las enfermedades transmitidas por vector. *Salud Pública de México*, *57*(1), 66-75.
- Arredondo-García, J. L., Méndez-Herrera, A., & Medina-Cortina, H. (2016). Arbovirus in Latin America. *Acta pediátrica de México*, *37*(2), 111-131.
- Ashrafian, H. &. (2018). Transforming health policy through machine learning. *PLoS medicine*, *15*(11), 1-3.
- Bacaër, N. (2011). *Ross and malaria (1911)*. London: Springer.
- Ballester, F., Michelozzi, P., & Iñiguez, C. (2003). Weather, climate, and public health. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *57*, 759-760. doi:10.1136/jech.57.10.759
- Barba, J. (2013). Dengue. Problema que preocupa y ocupa a la salud pública. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, *61*(2), 84-101.
- Barba, J. R. (2013). Dengue. Problema que preocupa y ocupa a la salud pública. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, 84-101.
- Barquero, O., Sanatana, L., & Charavalloti, F. (2018). Dengue forecasting in São Paulo city with generalized additive models, artificial neural networks and seasonal autoregressive integrated moving average models. *PLOS One*, *13*(4), 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0195065
- Basso, C. (2010). *Abordaje ecosistémico para prevenir y controlar al vector del dengue en Uruguay*. Montevideo: Universidad de la República.

- Beita, J., Salazar, N., & Valverde, M. (2016). Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Revisión de la literatura. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina*, 6(2), 11-17.
- Benedum, C., Seidahmed, O., Elthair, E., & Markuzon, N. (2018). Statistical modeling of the effect of rainfall flushing on dengue transmission in Singapore. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(12), 1-18. doi:10.1371/journal.pntd.0006935
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., . . . Farrar, J. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504-507. doi:10.1038/nature12060
- Bishop, C. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning*. New York: Springer.
- Bonizzoni, M., Gasperi, G., Chen, X., & James, A. (2013). The invasive mosquito species *Aedes albopictus*: current knowledge and future perspectives. *Trends in parasitology*, 29(9), 460-468. doi:10.1016/j.pt.2013.07.003
- Brady, O. J., Gething, P. W., Bhatt, S., Messina, J. P., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., . . . Hay, S. I. (2012). Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(8), 1-15. doi:10.1371/journal.pntd.0001760
- Brady, O., Golding, N., Pigott, D., Kraemer, M., Messin, J., Reiner, R., . . . Hay, S. (2014). Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission. *Parasites and Vectors*, 2-17.
- Brathwaite, D., S. M., Montoya, R. H., del Diego, J., Zambrano, B., & Dayan, G. H. (2012). The history of dengue outbreaks in the Americas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 87(4), 584-593. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0770
- Brauer, F., & Kribs, C. (2016). *Dynamical Systems for Biological Modelling: An introduction*. Florida: CRC Press.
- Brenes, W., Mora, R., & Barquero, F. (1996). *Dengue y su relación con un desastre natural por inundación: crónica de una epidemia*. San José: UNICEF Costa Rica, Ministerio de Salud, Fundación CIET.
- Calderón, O., Troyo, A., Moreira, R., Marín, R., & Taylor, L. (2015). Dengue viruses in *Aedes albopictus* Skuse from a Pineapple Plantation in Costa Rica. *Journal of Vector Ecology*, 40(1), 184-186. doi:10.1111/jvec.12149
- Camacho, K., & Ávila, M. (2016). *Una Visión Comprensiva del Dengue en Centroamérica y República Dominicana: Epidemiología y recomendaciones vacunales*. San José.
- Canyon, D., Hii, J., & Muller, R. (1999). Adaptation of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) oviposition behavior in response to humidity and diet. *Journal of Insect Physiology*, 959-964.
- Cardoso, G. M., & Abalo, R. G. (1999). Un enfoque diferente de las técnicas de clustering para el estudio de epidemias. *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones*, 6(2), 175-187.

- Carrington, L., & Simmons, C. (2014). Human to Mosquito Transmission of Dengue Viruses. *Frontiers in immunology*, 5, 290-297. doi:10.3389/fimmu.2014.00290
- Carvajal, T., Viacrusis, K., Hernandez, L., Ho, H., Amalin, D. M., & K., W. (2018). Machine learning methods reveal the temporal pattern of dengue incidence using meteorologicla factors in metropolitan Manila, Philipines. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 3-15. doi:10.1186/s12879-018-3066-0.
- Castro, M., Wilson, M., & Bloom, D. (2017). Disease and economic burdens of dengue. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(3), 70-78. doi:10.1016/S1473-3099(16)30545-X
- CCP. (2018). *Centro Centroamericano de Población*. Obtenido de Censos Nacionales de Población y Vivienda de Costa Rica 2011: https://censos.ccp.ucr.ac.cr/index.php/censos_c?censo=cr2011
- CCSS. (2013). *Guía pra la Organización de la Atención y Manejo de los Pacientes con Dengue y Dengue Grave*. Costa Rica: Caja Costarricense de Seguros Social.
- CDC. (27 de Setiembre de 2012). *Centers for Disease and Control Prevention*. Obtenido de Centers for Disease and Control Prevention Web Site: https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html
- Cegolon, L., Heymann, W., & Lange, J. (2018). Comment on: Definitive tests for dengue fever: when and which should I use? *Singapoure Med Journal*, 165.
- Chan, M., & Johansson, M. (2012). The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLoS One*, 7(11), 1-7. doi:10.1371/journal.pone.0050972
- Chan, M., & Johansson, M. (2012). The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLoS One*, 7(11), 1-7.
- Chowell, G., & Sanchez, F. (2006). Climate-based descriptive models of Dengue fever: The 2002 epidemic in Colima, Mexico. *Journal of Environmental Health*, 68(10), 40-55.
- Chowell, G., Cazelles, B., Broutin, H., & Munayco, C. (2011). The influence of geographic and climate factors on the timinig of dengue epidemics in Perú, 1994-2008. *BMC Infectious Diseases*, 11(1), 2-14. doi:10.1186/1471-2334-11-164.
- Corwin, A., Larasati, R., Bangs, M., Arjoso, S., Sukri, N., Listyaningsih, E., . . . Porter, K. (2001). Epidemic dengue transmission in southern Sumatra, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(3), 257-265. doi:10.1016/S0035-9203(01)90229-9
- Costa, E., Santos, E., Cavalcantii, J., & Ribeiro, C. (2010). Impact of small variations in temperature and humidity on the reproductive activity and survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). *Revista Brasileira de Entomologia*, 488-493.
- CRRH-SICA. (2018). *El Niño Oscilación del Sur (ENOS)*. Sistema de la Integración Centroamericana, Comité Regional de Recursos Hidráulicos del Istmo Centroamericano.

- De La Rocque, S., Michel, V., Plazanet, D., & Pin, R. (2004). Remote sensing and epidemiology: examples of applications for two vector-borne diseases. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 27(5), 331-341.
- Decreto N° 40724-S. (2017). *Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud*. Costa Rica: Sistema Costarricense de Información Jurídica.
doi:http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=85308&nValor3=0&strTipM=TC
- Díaz-Quijano, A., Martínez-Vega, R., Ocazonez, E., & Villar, L. A. (2006). Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un área endémica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(2), 69-141. doi:10.1157/13085015
- Dobson, A., & Barnett, A. (2008). *An introduction to Generalized Linear Models*. Florida: Chapman & Hall/CRC Press.
- Dorigatti, I., McCormack, C., Nedjati-Gilani, G., & Ferguson, N. M. (2018). Using Wolbachia for dengue control: insights from modelling. *Trends in parasitology*, 102-113. doi:10.1016/j.pt.2017.11.002
- Duong, V., Lambrechts, L., Paul, R., Ly, S., Lay, R., Long, K., . . . Buchy, P. (2015). Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proceedings of the National Academy Sciences*, 112(47), 14688-14693. doi:10.1073/pnas.1508114112.
- Ebi, K., & Nealon, J. (2016). Dengue in a changing climate. *Environmental Research*, 151, 115-123. doi:10.1016/j.envres.2016.07.026.
- Faingezicht, I., & Ávila, M. (1999). Diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con dengue. *Revista Médica Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*, 34, 33-41.
- Fawagreh, K., Gaber, M. M., & Elyan, E. (2014). Random forests: from early developments to recent advancements. *Systems Science & Control Engineering: An Open Access Journal*, 2(1), 602-609. doi:10.1080/21642583.2014.956265
- Fernández, W., & Ramírez, P. (1991). El Niño, la Oscilación del Sur y sus efectos en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*, 11(1), 3-10. Obtenido de https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/2631
- Ferreira, M. C. (2014). Geographical distribution of the association between El Niño South Oscillation and dengue fever in the Americas: a continental analysis using geographical information system-based techniques. *Geospatial Health*, 9(1), 141-151. doi:10.4081/gh.2014.12
- Fierros, A. (2014). Concepto e historia de la salud pública en México (siglos XVIII a XX). *Gaceta Médica de México*, 195-199.
- Frenk, J. (1992). La Nueva Salud Pública. VV. AA: *La crisis de la salud pública: reflexiones para el debate*. Washington: OPS, 75-94.

- Fuller, D., Troyo, A., & Beier, J. (2009). El Niño Southern Oscillation and vegetation dynamics as predictors of dengue fever cases in Costa Rica. *NIH Public Access*, 4(1), 1-14. doi: 10.1088/1748-9326/4/1/014011
- García, Y., Pérez, M., Pérez, M., Castillo, J., & García, R. (2018). Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral transmitidas por el género Aedes. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, 65(1), 22-33.
- Gary, C. (1995). Situación epidemiológica del dengue en América, desafío para su vigilancia y control. *Salud Pública de México*, 37(1), 5-11.
- Gill, C. A. (1923). The Prediction of Malaria Epidemics. With Special Reference to an Actual Forecast in 1921. *Indian Journal of Medical Research*, 10(4).
- Gobierno de Costa Rica. (2018). *Política Nacional de Adaptación al Cambio Climático, 2018-2030*. San José.
- Gómez, H. (1991). El dengue en las Américas. Un problema de salud regional. *Salud Pública México*, 33(4), 347-355.
- Gómez, H. (2015). Evolución de la teoría y las prácticas en el control de las enfermedades transmitidas por vector. *Salud Pública de México*, 57(6), 555-567.
- González, E. (2007). La salud pública como campo transdisciplinar. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 25(1), 71-77.
- González, C., & Vilaboa, R. (2010). *Tendencias del desarrollo en el cantón de Santa Cruz, Guanacaste. Periodo 1979-2009*. San José: UNED.
- Gould, E., Pettersson, J., Higgs, S., Charrel, R., & De Lamballerie, X. (2017). Emerging arboviruses: Why today?. *One Health*, 4, 1-13. doi:10.1016/j.onehlt.2017.06.001
- Gubler, D. (1998). Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerging Infectious Disease*, 4(3), 442-450. doi:10.3201/eid0403.980326
- Gubler, D. (2002). Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology*, 10(2), 100-103. doi:10.1016/s0966-842x(01)02288-0
- Gubler, D. (2002). The Global Emergence/Resurgence of Arboviral Diseases as Public Health Problems. *Archives of medical research*, 33(4), 330-342. doi:10.1016/s0188-4409(02)00378-8
- Gubler, D., Suharyono, W., Tan, R., Abidin, M., & Sie, A. (1981). Viraemia in patients with naturally acquired dengue infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 59(4), 623-630.
- Gutiérrez, G., Rodríguez, R., Díaz, G., Mendizábal, M. E., Cuesta, I., Pérez, M., . . . Guzmán, M. (2018). Transmisión vertical de los virus del dengue en poblaciones cubanas de Aedes aegypti. *Cuba Salud*, 1-7.

- Guzmán, M. G., Kouri, G., J., B., Valdes, L., Susana, V., & Halstead, S. B. (2002). Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International journal of infectious diseases*, 6(2), 118-124. doi:10.1016/s1201-9712(02)90072-x.
- Hadinegoro, S. (2012). The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatrics and International Child Health*, 32(1), 33-38. doi:10.1179/2046904712Z.00000000052
- Hales, S., Weinstein, P., & Woodward, A. (1996). Dengue fever epidemics in the South Pacific: driven by El Niño Southern Oscillation? *Lancet*, 348(9042), 1284-1285. doi:10.1016/S0140-6736(05)65737-6
- Harrington, L., Ponwalt, A., Edman, J., Scott, T., & Vermeyley, F. (2008). Influence of container size, location and time of day on oviposition patterns of the dengue vector, *Aedes aegypti*, in Thailand. *Vectro Bonne and zoonitic diseases*, 8(3), 415-423. doi:10.1089/vbz.2007.0203.
- Harrington, L., Scott, T. L., Coleman, R., Costero, A., Clark, G., Jones, J., . . . Edman, J. (2005). Dispersal of the dengue vector *Aedes aegypti* within and between rural communities. *The American Journal of tropical medicine and hygiene*, 72(2), 209-220. doi:10.4269/ajtmh.2005.72.209
- Hastie, T. J., & Tibshirani, R. J. (1990). *Generalized additive models* (Vol. 43). New York: Chapman & Hall/CRC.
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The elements of statistical learning: Data mining, inference and prediction*. Springer.
- Hays, J. N. (2005). *Epidemics and pandemics: their impacts on human history*. California: ABC-CLIO.
- Henchal, E., & Putnak, R. (1990). The Dengue Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(4), 376-396. doi:10.1128/cmr.3.4.376
- Herandez, L., & Mora, C. (2005). *Historia Natural del Costa Rica*. San José: Instituto Nacional de Aprendizaje.
- Hii, Y. L., Rocklöv, J., Wall, S., Ng, L. C., Tang, C. S., & Ng, N. (2012). Optimal lead time for dengue forecast. *Plos neglected tropical diseases*, 6(10), 1-9. doi:10.1371/journal.pntd.0001848
- Hii, Y. L., Zhu, H., Ng, N., Ng, L. C., & Rocklöv, J. (2012). Forecast of Dengue Incidence Using Temperature and Rainfall. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 6(11), 1-9. doi:10.1371/journal.pntd.0001908
- Hussain-Alkhateeb, L., Kroeger, A., Olliaro, P., Rocklöv, J., Sewe, M., Tejeda, G., . . . Petzold, M. (2018). Early warning and response system (EWARS) for dengue outbreaks: Recent advancements towards widespread applications in critical settings. *Plos One*, 13(5), 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0196811

- IMN. (2007). *El Clima y las regiones climáticas de Costa Rica*. San José: Instituto Meteorológico Nacional. Obtenido de <https://www.imn.ac.cr/documents/10179/31165/clima-regiones-climat.pdf/cb3b55c3-f358-495a-b66c-90e677e35f57>
- IMN. (2008). *Clima, variabilidad y cambio climático en Costa Rica*. San Jose: Instituto Meteorológico Nacional.
- IMN. (2008). *Efectos del clima, su variabilidad y cambio climático sobre la salud humana en Costa Rica*. San José: Instituto Meteorológico Nacional.
- IMN. (2016). *Descripción del clima Cantón de Limón*. San José: IMN. Obtenido de <http://cglobal.imn.ac.cr/documentos/publicaciones/DescripciondelClimaSERIE/DescripcionClimaCantonLimon/html5/index.html?page=1&noflash>
- IMN. (2017). *Descripción del clima Cantón de Liberia*. San José: Instituto Meteorológico Nacional. Obtenido de <http://cglobal.imn.ac.cr/documentos/publicaciones/DescripciondelClimaSERIE/DescripcionClimaCantonLiberia/html5/index.html?page=1&noflash>
- IMN. (2020). *Instituto Meteorológico Nacional*. Obtenido de <https://www.imn.ac.cr/quienes-somos>
- IMN. (s.f.). *El Clima y las regiones climáticas de Costa Rica*. San José: IMN. Obtenido de <https://www.imn.ac.cr/documents/10179/31165/clima-regiones-climat.pdf/cb3b55c3-f358-495a-b66c-90e677e35f57>
- INCIENSA. (2017). *Informe de vigilancia de Arbovirus basada en laboratorio. Análisis de datos de Zika, Dengue, Chikungunya y Mayaro. Costa Rica, año 2017*. Costa Rica: INCIENSA.
- Inder. (2014). *Caracterización del Territorio Inder Liberia- La Cruz*. Liberia: Instituto de Desarrollo Rural. Obtenido de <https://www.inder.go.cr/liberia-la-cruz/Caracterizacion-Territorio-Liberia-LaCruz.pdf>
- Inder. (2014). *Región Brunca. Territorios Buenos Aires-Coto Brus*. San José: Instituto de Desarrollo Rural. Obtenido de <https://www.inder.go.cr/buenos-aires-coto-brus/Caracterizacion-BuenosAires-CotoBrus.pdf>
- Inder. (2015). *Caracterización del Territorio Central Occidental*. San José: Inder. Obtenido de <https://www.inder.go.cr/Alajuela-Poas-Grecia-ValverdeVega/Caracterizacion-Alajuela-Poas-Gecia-Valverde-Vega.pdf>
- Inder. (2016). *Caracterización Territorio Santa Cruz-Carrillo*. San José: Inder.
- INEC. (2013). *Indicadores Cantonales*. San José: Instituto Nacional de Estadística y Censo. Obtenido de https://www.inec.cr/wwwisis/documentos/INEC/Indicadores_Demograficos_Cantonales/Indicadores_Demograficos_Cantonales_2013.pdf
- INEC. (2017). *Encuesta Nacional de Uso del Tiempo*. San José: INEC.

- Istúriz, R. E., Gubler, D. J., & del Castillo, J. B. (2000). Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics*, *14*(1), 121-140. doi:10.1016/S0891-5520(05)70221-X
- Jiménez, J. (24 de 5 de 2018). Control del vector podría ser más difícil en el país. Zancudo *Aedes aegypti* genera resistencia a insecticidas. *Universidad de Costa Rica*.
- Johansson, M. A., Apfeldorf, K. M., Dobson, S., Devita, J., Buczak, A. L., Baugher, B., & Yamana, T. K. (2019). An open challenge to advance probabilistic forecasting for dengue epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(48), 24268-24274. doi:10.1073/pnas.1909865116.
- Juliano, S. (2009). Species interactions among larval mosquitoes: Context dependence across habitat gradients. *Annual Review of Entomology*, *54*, 37-56. doi:10.1146/annurev.ento.54.110807.090611
- Kalluri, S., Gilruth, P., Rogers, D., & Szczur, M. (2007). Surveillance of arthropod vector-borne infectious diseases using remote sensing techniques: a review. *PLoS Pathog*, *3*(10), 1361-1371.
- Kaptein, S., & Neyts, J. (2016). Towards antiviral therapies for treating dengue virus infections. *Current Opinion in Pharmacology*, *30*, 1-7. doi:10.1016/j.coph.2016.06.002
- Kelleher, A. (2008). Public health approaches to dying, death and loss. *International encyclopedia of public health*, 416-422.
- Kourí, G., Pelegrino, J., Munster, B., & Guzmán, M. (2007). Sociedad, economía, inequidades y dengue. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, *59*(3), 177-185.
- Kretzschmar, M. (2020). Disease modeling for public health: added value, challenges, and institutional constraints. *Journal of public health policy*, *41*(1), 39-51. doi:10.1057/s41271-019-00206-0
- Kumarasamy, V., Whab, A., Chua, S., Hassan, Z., Chem, Y., Mohamad, M., & Chua, K. (2007). Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection. *Journal of Virological Methods*, 75-79.
- Kuno, G., Chang, G., Tsuchiya, R., Karabastos, N., & Cropp, B. (1998). Phylogeny of the Genus *Flavivirus*. *Journal of Virology*, *72*(1), 73-83.
- Li, C., Lim, T., & Han, L. F. (1985). Rainfall, abundance of *Aedes aegypti* and dengue infection in Selangor, Malaysia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, *16*(4), 560-568.
- Liebman, K. A., Stoddard, S. T., Reiner Jr, R. C., Perkins, T. A., Astete, H., Sihuincha, M., . . . Scott, T. W. (2014). Determinants of heterogeneous blood feeding patterns by *Aedes aegypti* in Iquitos, Peru. *PLoS neglected tropical diseases*, *8*(2), 1-10. doi:10.1371/journal.pntd.0002702

- Lowe, R., Barcellos, C., Coelho, C. A., Bailey, T. C., Coelho, G. E., Graham, R., . . . Rodó, X. (2014). Dengue Outlook for the World Cup in Brazil: An Early Warning Model Framework Driven by Real-Time Seasonal Climate Forecasts. *The Lancet Infectious Diseases*, *14*(7), 619-626. doi:10.1016/S1473-3099(14)70781-9
- Lowe, R., Gasparrini, A., Meerbeeck, C., Lippi, C., Mahon, R., Trotman, A., . . . Stewart-Ibarra, A. (2018). Nonlinear and delayed impacts of climate on dengue risk in Barbados: A modelling study. *PLOS medicine*, *15*(7), 1-24. doi:10.1371/journal.pmed.1002613
- Lowe, R., Stewart-Ibarra, A. M., Petrova, D., García-Diez, M., Borbor-Cardova, M. J., Mejía, R., . . . Rodó, X. (2017). Climate services for health: predicting the evolution of the 2016 dengue season in Machala, Ecuador. *The Lancet Planetary Health*, *1*(4), 142-151. doi:10.1016/S2542-5196(17)30064-5
- Lureano-Rosario, A., Duncan, A., Mendez, P., Garcia, J., S., G., Farfan, J., . . . Muller, F. (2018). Application of Artificial Neural Networks for Dengue fever outbreak predictions in the northwest coast of Yucatan , Mexico and San Juan, Puerto Rico. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *3*(1), 1-16. doi:10.3390/tropicalmed3010005
- Manso, P., Stolz, W., & Fallas, J. (2005). El régimen de la precipitación en Costa Rica. *Revista Mensual sobre la actualidad ambiental*, 7-8.
- Martínez-Bello, D. A., López-Quílez, A., & Prieto, A. T. (2019). Joint Estimation of Relative Risk for Dengue and Zika Infections, Colombia, 2015–2016. *Emerging Infectious Diseases*, *26*(6), 1118-1126. doi:10.3201/eid2506.180392.
- Mena, N., Troyo, A., Bonilla, R., & Calderon, O. (2011). Factores Asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Publica*, *29*, 234-242.
- Messina, J., Brady, O., Scott, T., Zou, C., Pigott, D., Duda, K., . . . Hay, S. (2014). Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends in Microbiology*, *22*(3), 138-146. doi:10.1016/j.tim.2013.12.011
- Mideplan. (2013). *INCORPORACIÓN DE ELEMENTOS DE GESTIÓN DEL RIESGO DE DESASTRES AL PLAN DE DESARROLLO HUMANO LOCAL DEL CANTÓN DE SANTA CRUZ 2010-2020*. San José: PNUD.
- Ministerio de Salud. (2010). *Lineamientos Nacionales para el Control del Dengue*. San José: Ministerio de Salud de Costa Rica.
- Ministerio de Salud. (2016). *Plan Estratégico Institucional*. Costa Rica: Ministerio de Salud.
- Ministerio de Salud. (Junio de 2020). *Análisis de Situación de Salud*. Obtenido de Ministerio de Salud: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud>
- Ministerio de Salud. (2020). *Ministerio de Salud de Costa Rica*. Obtenido de Análisis de Situación de Salud: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud>

- Ministerio de Salud de la Nación. (2010). *Directrices para la prevención y control de Aedes aegypti*. Argentina: Ministerio de Salud.
- Mordecai, E. A., Cohen, J. M., Evans, M. V., Gudapati, P., Johnson, L. R., Lippi, C. A., . . . Weik, D. (2017). Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. *PLoS neglected tropical diseases*, *11*(4), 1-18.
- Morice, A., Marín, R., & Ávila, M. (2010). El dengue en Costa Rica: evolución histórica, situación actual y desafíos. *La Salud Pública en Costa Rica: Estado actual, retos y perspectivas*, 197-215.
- Morin, C., Comrie, A., & Ernst, K. (2013). Climate and dengue transmission: Evidence and implications. *Environmental health perspectives*, *121*(12), 1264-1272. doi:10.1289/ehp.1306556
- Moya, J., Hun, L., & Piza, M. (2010). Dengue y dengue hemorrágico una enfermedad causada por disfunción de macrófago. *Acta Médica Costarricense*, 26-30.
- Municipalidad de Alajuela. (2012). *Plan de Desarrollo Cantonal. "Alajuela Cantón Inclusivo y Solidario 2013-2023"*. Alajuela: Municipalidad de Alajuela. doi:https://www.municipalidadalajuela.go.cr/cms/api/File/DownloadFile/OtherFiles/Plan_Desarrollo_Cantonal2013-2023_17-06-2019_14_47_19.pdf
- Murillo, D., Holechek, S., Murillo, A., Sanchez, F., & Castillo-Chavez, C. (2014). Vertical Transmission in a Two-Strain Model of Dengue Fever. *Letters in Biomathematics*, *1*(2), 249-271. doi:10.1080/23737867.2014.11414484
- Murray, N., Quam, M., & Wilder-Smith, A. (2013). Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical epidemiology*, *5*, 299-309. doi:10.2147/CLEP.S34440
- Mustafa, M., Rasotgi, V., Jain, S., & Gupta, V. (2015). Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Medical Journal Armed Forces India*, *71*(1), 67-70. doi:10.1016/j.mjafi.2014.09.011
- Myers, M. F., Rogers, D. J., Cox, J., Flahault, A., & Hay, S. I. (2000). Forecasting disease risk for increased epidemic preparedness in public health. *Advances in parasitology*, *47*, 309-330. doi:10.1016/s0065-308x(00)47013-2
- N 9526-MP-S. (2016). Plan General de la Emergencia: Decreto N° 39526-MP-S "Estado de Emergencia por la Proliferación del Vector del Dengue, Chikungunya y el Zika". *Sistema Costarricense de Información Jurídica*.
- Nájera, J. A., Kouznetsov, R. L., & Delacollette, C. (1998). *Malaria epidemics: detection and control, forecasting and prevention*. Geneva: World Health Organization. Obtenido de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64427/WHO_MAL_98.1084.pdf;jsessionid=B4BE3BA3EE5C892395DACC8DF5337DE7?sequence=1
- Nakhapakorn, K., & Tripathi, N. (2005). An information value based analysis of physical and climatic factors affecting dengue fever and dengue haemorrhagic fever incidence. *International*

Journal of Health Geographics, 4(1), 1-13. doi:An information value based analysis of physical and climatic factors affecting dengue fever and dengue haemorrhagic fever incidence.

- National Research Council. (2015). *Modeling the Health Risks of Climate Change: Workshop Summary*. Washington, DC: The National Academies Press. doi:10.17226/21705
- NOAA. (2020). *National Weather Service Climate Prediction Center*. Obtenido de El Niño Southern Oscillation: <https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/precip/CWlink/MJO/enso.shtml#history>
- Novick, L. F., & Morrow, C. (2008). Defining public health: historical and contemporary developments. *Public health administration: Principles for population-based management*, 1-34.
- OMS-OPS. (2015). *Detección temprana, evaluación y respuesta ante eventos agudos de salud pública*. Washington: Organización Mundial de la Salud. doi:https://www.who.int/ihr/publications/WHO_HSE_GCR_LYO_2014.4es.pdf?ua=1
- Ong, J., Liu, X., Rajarethinam, J., Kok, S., Liang, S., Tang, C., . . . Yap, G. (2018). Mapping dengue risk in Singapore using Random Forest. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 12(6), 1-12. doi:10.1371/journal.pntd.0006587
- ONU. (2015). *Naciones Unidas*. Obtenido de Objetivos de Desarrollo Sostenible: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
- OPS. (2003). *100 años de salud en Costa Rica*. San José: Organización Panamericana de la Salud.
- OPS. (2016). *DENGUE Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas Segunda Edición*. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud.
- OPS. (2016). *DENGUE: Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas Segunda Edición*. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud .
- OPS, OMS. (2018). *Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030*. Washington: OPS-OMS.
- Orozco, E. (2007). *Zonificación Climática de Costa Rica para la Gestión de Infraestructura Vial*. San José. Obtenido de <https://www.lanamme.ucr.ac.cr/repositorio/bitstream/handle/50625112500/449/CILA-05-07.%20ZONIFICACION%20CLIMATICA%20DE%20COSTA%20RICA%20PARA%20LA%20GESTION%20DE%20INFRAESTRUCTURA%20VIAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- PAHO. (2020). *Pan American Health Organization*. Obtenido de PLISA Health Information Platform for the Americas: <http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html?showall=1>

- Palú, A., García, R., Tercero, D., Torres, M., & Estrada, L. (2017). Características del virus del dengue y su pronóstico bioclimático en el Departamento de Cortés. *MEDISAN*, 21(9), 2026-2033.
- Pang, T., Mak, T., & Gubler, D. (2017). Prevention and control of dengue—the light at the end of the tunnel. *Lancet Infect Disease*, 17(3), 70-88. doi:10.1016/S1473-3099(16)30471-6.
- Peeling, R. W., Arstob, H., Pelegrino, J. L., Buchy, P., Cardoso, M. J., Devi, S., . . . Nathanson, C. (2010). Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nature Reviews Microbiology*, 8(12), 30-37. doi:10.1038/nrmicro2459.
- PICC. (2018). *Global warming of 1.5°C*. Switzerland: Intergovernmental Panel on Climate Change.
- Ponlawat, A., & Harrington, L. (2005). Blood Feeding Patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Thailand. *Journal of medical entomology*, 45(2), 844-849. doi:10.1093/jmedent/42.5.844
- Quintas, I. (2000). Modelo Aditivo Generalizado GAM: Regresión no lineal y no paramétrica. 115-126.
- Quintero, D., Osorio, J., & Martínez, M. (2010). Competencia vectorial: consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del Dengue. *IATERIA*, 23(2), 146-156.
- Rai, K. (1991). *Aedes albopictus* in the Americas. *Annual Review of Entomology*, 36, 459-484. doi:10.1146/annurev.en.36.010191.002331
- Ramírez, A. M., Chamizo, H. A., & Fallas, J. C. (2017). El Fenómeno ENOS y el dengue, Regiones Pacífico Central y Huetar Atlántico, Costa Rica, 1990 a 2011. *Población y Salud en Mesoamérica*, 15(1), 6-25. doi:10.15517/psm.v15i1.26189
- Reich, N., Shrestha, S., King, A., Rohani, P., Lessler, J., Kayanarooj, S., . . . Cummings, D. (2013). Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *Journal of the royal society interface*, 10(86). doi:10.1098/rsif.2013.0414
- Rey, J., & Lounibos, P. (2015). Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y transmisión enfermedades. *Biomédica*, 35(2). doi:10.7705/biomedica.v35i2.2514
- Robert, M., Christofferson, R., Weber, P., & Wearing, H. (2019). Temperature impacts on dengue emergence in the United States: Investigating the role of seasonality and climate change. *Epidemics*, 28, 1-16. doi:10.1016/j.epidem.2019.05.003
- Rodhain, F., & Rosen, L. (1997). *Mosquito vectors and dengue virus-vector relationships*. In: Gubler DJ, Kuno G, editors. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*: Wallingford: CAB International.
- Rogers, L. (1923). The World Incidence of Leprosy in Relation to Meteorological Conditions and its Bearing on the Probable Mode of Transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 16(8), 440-460. doi:10.1016/S0035-9203(23)90282-8
- Rogers, L. (1925). Climate and Disease Incidence in India, with Special Reference to Leprosy, Phthisis, Pneumonia and Smallpox. *Journal of State Medicine*, 33, 501-510.

- Rogers, L. (1926). Small-Pox and Climate in India. Forecasting of Epidemics. Small-Pox and Climate in India. *Forecasting of Epidemics*, 101, 2-22.
- Rohani, A., Wong, Y., Zamre, I., Lee, H., & Zurainee, M. (2009). The effect of extrinsic incubation temperature on development of dengue serotype 2 and 4 viruses in *Aedes aegypti* (L.). *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 942-950.
- Rojas, D., Marín, R., Gutierrez, M., Romero, L., Calderón, O., & Troyo, A. (2017). Nuevos registros de *Aedes albopictus* (Skuse) en cuatro localidades de Costa Rica. *Revista Biomédica*, 79-88.
- Rosen, G. (2015). *A history of public health*. New York: Johns Hopkins University Press.
- Ross, R. (1911). *The prevention of malaria*. New York.
- Roth, G., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Abdelalim, A. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980--2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 1736-1788. doi:10.1016/S1473-3099(16)30471-6
- Rowley, W., & Graham, C. (1968). The effect of temperature and relative humidity on the flight performance of female *Aedes aegypti*. *Journal of Insect Physiology*, 1251-1257.
- Rush, B. (1951). An Account of the Bilious Remitting Fever: As it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. *The American Journal of Medicine*, 11(5), 546-550. doi:10.1016/0002-9343(51)90035-6
- Sáenz, E., González, L., Víquez, M., Lara, J., & Valverde, M. (1999). Circulación del Virus Dengue 3 en Costa Rica, 1994-1997. *Acta Médica Costarricense*, 41(2), 24-31.
- Sahay, S. (2017). Climatic variability and dengue risk in urban environment of Delhi. *Urban Climate*, 1-12.
- Salinas-Rodriguez, A., Espinoza, B., & Sosa-Rubi, S. (2009). Análisis estadístico para datos de conteo: aplicaciones para el uso de los servicios de salud. *Salud Pública de México*, 51(5), 397-406. doi:10.1590/S0036-36342009000500007
- Sanchez, F., Barboza, L., & Vásquez, P. (2019). Parameter estimates of the 2016-2017 Zika outbreak in Costa Rica: An Approximate Bayesian Computation (ABC) approach. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 16(4), 2738-2755. doi:10.3934/mbe.2019136
- Schaffner, F., & Mathis, A. (2014). Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present and scenarios for the future. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(12), 1271-1280. doi:10.1016/S1473-3099(14)70834-5
- Scott, T., Amerasinghe, P. H., Morrison, A., Lorenz, L., Clark, G., Strickman, D., . . . Edman, J. (2000). Longitudinal Studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto. *Journal of Medical Entomology*, 89-101.

- Shepard, D., Coudeville, L., Halasa, Y., Zambrano, B., & Dayan, G. (2011). Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(2), 200-207. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0503
- Simmons, C., Farrar, J., Nguyen, V., & Wills, B. (2012). Dengue. *The New England Journal of Medicine*, 1423-1432.
- Smith, D., Battle, K., Hay, S., Barker, C., Scott, T., & McKenzie, F. (2012). Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *Plos Pathogens*, 8(4), 1-13. doi:10.1371/journal.ppat.1002588
- Soares-Pinheiro, V. C., Dasso-Pinheiro, W., Trindade-Bezerra, J. M., & Tadei, W. P. (2017). Eggs viability of *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera, Culicidae) under different environmental and storage conditions in Manaus, Amazonas, Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 396-401. doi:10.1590/1519-6984.19815
- Soo, K., Khalid, B., Ching, S., & Chee, H. (2016). Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLOS ONE*, 11(5), 1-16. doi:10.1371/journal.pone.0154760.
- Stewart, A. M., Ryan, S. J., Beltrán, E. M., Silva, M., & Muñoz, Á. (2013). Dengue vector dynamic (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: Implications for targeted control. *PLoS One*.
- Stolerman, L., Maia, P., & Kutz, N. (2018). Forecasting dengue fever in Brazil: An assesment of climate conditions. *Plos One*, 14(8), 1-16. doi:10.1371/journal.pone.0220106
- Tjaden, N., Thomas, S., Fischer, D., & Beierkuhnlein, C. (2013). Extrinsic Incubation Period of Dengue: Knowledge, Backlog, and Applications of Temperature Dependence. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7(6), 1-5. doi:10.1371/journal.pntd.0002207
- Troyo, A., Calderón-Arguedas, O., Fuller, D. O., Solano, M. E., Avendaño, A., Arheart, K. L., . . . Beier, J. C. (2008). Seasonal profiles of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larval habitats in an urban area of Costa Rica with a history of mosquito control. *Journal of vector ecology: journal of the Society for Vector Ecology*, 33(1), 1-21.
- Troyo, A., Fuller, D. O., Calderón-Arguedas, O., Solano, M. E., & Beier, J. C. (2009). Urban structure and dengue incidence in Puntarenas, Costa Rica. *Singapore journal of tropical geography*, 30(2), 265-282. doi:10.1111/j.1467-9493.2009.00367.x.
- Trpiš, M. (1972). Dry season survival of *Aedes aegypti* eggs in various breeding sites in the Dar es Salaam area, Tanzania. *Bulletin of the World Health Organization*, 47(3), 433-437.
 Obtenido de
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/263419/PMC2480724.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Tun-Lin, W., Burkot, T., & Kay, B. (2000). Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in north Queensland, Australia. *Medical and Veterinary Entomology*, *14*, 31-37.
- UNA. (2012). *Costa Rica y el Mundo ante el cambio climático*. San José: UNA.
- UNICEF. (2016). *Control del vector Aedes aegypti y medidas preventivas en el contexto del Zika*. UNICEF.
- Uribe, G. L., Londoño, D. A., Ospina, R. A., Correa, E. A., González, W. H., & Acosta, C. D. (2012). Influencia del evento climático El Niño sobre la dinámica de transmisión de dengue en Medellín, Antioquia, Colombia. *Iatreia*, *25*(4), 314-322.
- Uribe, L. (1983). El problema del control de *Aedes aegypti* en América. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 473-481.
- Vanlerberghe, V., & Verdonck, K. (2013). La inequidad en salud: el caso del dengue. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *30*(4), 683-686.
- Velencia, M., & Castellanos, J. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*, *15*(1), 33-43. doi:10.1016/S0123-9392(11)70074-1
- Wang, E., Ni, H., Xu, R., Barret, A., Watowich, S., Gubler, D., & Weaver, S. (2000). Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. *Journal of Virology*, *74*(7), 3227-3234. doi: 10.1128/jvi.74.7.3227-3234.2000
- Watts, D., Burke, D., Harrison, B., Whitmaire, R., & Nisalk, A. (1987). Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *36*(1), 143-152. doi:10.4269/ajtmh.1987.36.143
- WHO. (2003). *Cambio climático y salud humana- Riesgos y Respuestas*. Geneva: World Health Organization. Obtenido de <https://www.who.int/globalchange/publications/en/Spanishsummary.pdf?ua=1>
- WHO. (2005). *Using climate to predict infectious disease epidemics*. Geneva: World Health Organization. Obtenido de <https://www.who.int/globalchange/publications/infectdiseases/en/>
- WHO. (2009). *Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2009). *Dengue. Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control*. Bolivia: World Health Organization.
- WHO. (2012). *Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2017). *Global Vector Control Response 2017-2030*. Geneva: World Health Organization.

- WHO. (13 de January de 2020). *World Health Organization*. Obtenido de Urgent health challenges for the next decade: <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/urgent-health-challenges-for-the-next-decade>
- Winch, P., Kendall, C., & Gubler, D. (1992). Effectiveness of community participation in vector-borne disease control. *Health policy and planning*, 7(4), 342-351. doi:10.1093/heapol/7.4.342
- WMO. (1976). *Compendio de apuntes para la formación del personal meteorológico de la clase 76 IV, Volumen III Meteorología*. Ginebra: Organización Meteorológica Mundial.
- WMO. (2003). *Nuestro Clima Futuro*. Ginebra: Organización Meteorologica Mundial.
- WMO. (2014). *El Niño Oscilación del Sur*. Geneva: Organización Meterológica Mundial.
- Wong - McClure, R., Suarez-Pérez, M., & Badilla-Vargas, X. (2007). Estudio de la estacionalidad del dengue en la costa pacífica de Costa Rica (1999-2004). *Acta Médica Costarricense*, 36-39.
- Wong, J., Stoddard, S., Astete, H., Morrison, A., & Scott, T. (2011). Oviposition Site Selection by the Dengue Vector *Aedes aegypti* and Its Implications for Dengue Control. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(4), 1-12. doi:10.1371/journal.pntd.0001015
- Wong-McClure, R., Suarez-Pérez, M., & Badilla-Vargas, X. (2007). Estudio de la estacionalidad del dengue en la costa pacífica de Costa Rica (1999-2004). *Acta Médica Costarricense*, 49(1), 36-39.
- Wu, P., Lay, J., Guo, H., Lin, C., Lung, S., & Su, H. (2009). Higher temperature and urbanization affect the spatial patterns of dengue fever transmission in subtropical Taiwan. *Science of Total Environment*, 407(7), 2224-2233.
- Xavier-Carvalho, C., Cardoso, C., de Souza, K., Pacheco, A., & Moares, M. (2017). Host genetics and dengue fever. *Infection, Genetics and Evolution*, 56, 99-110. doi:10.1016/j.meegid.2017.11.009.
- Xiao, J., T., L., Lin, H., Zhu, G., Zeng, W., Zhang, B., . . . Ma, W. (2018). Weather variables and the El Niño Southern Oscillation may drive the epidemics of dengue in Guadong Province, China. *Science of Total Environment*, 926-934.
- Xu, L., Stige, L., Chan, K., Zhou, J., Yang, J., Sang, S., . . . Stenseth, N. (2017). Climate variation drives dengue dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Uited States of America*, 114(1), 113-118. doi:10.1073/pnas.1618558114
- Yang, H., Macoris, M., Galvani, K., Andrighetti, T., & Wanderley, D. (2009). Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *Epidemiology & Infection*, 137(8), 1188-1202. doi:10.1017/S0950268809002040
- Yung, Chee-Fu, Lee, Kim-Sung, Thein, Tun-Lin, . . . Leo, Y.-S. (2015). Dengue serotype-specific differences in clinical manifestation, laboratory parameters and risk of severe disease in

adults, Singapore. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 92(5), 999-1005.
doi:10.4269/ajtmh.14-0628

Zhang, Z., & Moore, J. C. (2014). Remote Sensing. *Mathematical and physical fundamentals of climate change*. Elsevier. Obtenido de <https://modis.gsfc.nasa.gov/about/>