



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICA
EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS
CONFIRMADOS DE DENGUE Y ZIKA
DURANTE EL FENÓMENO DEL NIÑO
COSTERO, ATENDIDOS EN EL CENTRO
DE SALUD DEL DISTRITO PUEBLO
NUEVO, PROVINCIA DE CHINCHA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD
PÚBLICA EN VETERINARIA

ALEXANDER REATEGUI GUERRA

LIMA-PERÚ

2019

Asesor de la Tesis:

Mg. M.V. Néstor Gerardo Falcón Pérez

JURADO DE TESIS

DR. EDUARDO GOTUZZO HERENCIA

PRESIDENTE

DR. ALEJANDRO LLANOS CUENTAS

VOCAL

MG. DAPHNE LEON CORDOVA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por brindarme la vida, por hacer cosas maravillosas en mi vida, por brindarme unos padres a quienes respeto y amo, y siempre me brinda su apoyo moral, quienes me han formado como columna siendo responsable día a día con miras y proyectos en el futuro, por brindarme una vida fructífera en este mundo, a mis maestros por sus sabias enseñanzas que han guiado hasta el día de hoy mi formación llegando a formarme en la capacidad de liderar.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	
ABSTRACT	
LISTA DE CUADROS	
LISTA DE FIGURAS	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III. MARCO TEÓRICO	5
3.1. GENERALIDADES.....	5
3.2. AGENTE ETIOLOGICO	6
3.2.1. DENGUE	6
3.2.2. ZIKA	8
3.3. MODO DE TRANSMISION	9
3.4. ENFERMEDAD EN LAS PERSONAS	11
3.4.1. DENGUE.....	11
3.4.2. ZIKA.....	14
3.5. DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA	16
3.6. DIAGNOSTICO DE DENGUE Y ZIKA	17
3.6.1. DENGUE	17
3.6.2. ZIKA.....	18
3.7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	20
3.8. TRATAMIENTO DE DENGUE Y ZIKA.....	21
3.9. PREVENCION.....	23
3.10. ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD	27
3.10.1. EN LAS AMÉRICAS.....	27
3.10.2. EN EL PERÚ	29
IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	35
V. OBJETIVOS	37
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	37
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	37
VI. METODOLOGÍA	38
6.1. Lugar de estudio.....	38
6.2. Diseño del estudio.....	38
6.3. Población objetivo.....	38
6.4. Procedimientos y técnicas	39
6.5. Plan de análisis	40
6.6. Consideraciones éticas	40
VII. RESULTADOS.....	41

VIII.DISCUSIÓN	49
IX. CONCLUSIONES	63
X. RECOMENDACIONES	64
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	65

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de los casos confirmados de zika y dengue, presentados durante el Fenómeno del Niño Costero, periodo enero – junio de 2017 y que fueron atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo, provincia de Chincha, Ica – Perú. Para ello se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que sistematizó información demográfica, signos clínicos y tiempo transcurrido entre el inicio de estos y la investigación, notificación y confirmación de los casos. Se recuperó 130 casos confirmados positivos a zika y 44 a dengue. La mayor cantidad de casos en ambas enfermedades se reportaron entre las semanas epidemiológicas 12 y 15, en personas del sexo femenino (76.9% en casos de zika y 63.6% en dengue). Los grupos etáreos en los que se agruparon la mayor cantidad de casos fue el de 20 - 24 años (16.8%) en caso de zika y entre 45 – 49 años (18.25%) en caso de dengue. Los signos clínicos más frecuentes en ambos casos fueron rash, exantema, cefalea, mialgias, dolor ocular/retrocular y artralgia/poliartralgia. La relación entre el comportamiento temporal de los casos y las intervenciones realizadas muestran que la aplicación de la nebulización tuvo un mayor efecto, disminuyendo la cantidad de casos confirmados después de la aplicación. Se concluye que un reconocimiento y notificación temprana de la presencia de dengue y zika, así como el uso de las nebulizaciones para control del vector, tienen un impacto directo sobre la cantidad de nuevos casos de estas enfermedades en una zona no endémica

Palabras claves: cambio climático, metaxénicas, salud pública, zoonosis.

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the clinical and epidemiological characteristics of the confirmed cases of Zika and dengue, presented during the Phenomenon of the Coastal Child, period January - June 2017 and that were treated in the health center of the Pueblo Nuevo district, province of Chincha, Ica - Peru. For this, an observational, descriptive and retrospective study was designed that systematized demographic information, clinical signs and time elapsed between the beginning of these and the investigation, notification and confirmation of cases. 130 cases confirmed positive to Zika and 44 to dengue were recovered. The greatest number of cases in both diseases was reported between epidemiological weeks 12 and 15, in women (76.9% in cases of Zika and 63.6% in dengue). The age groups in which the greatest number of cases was grouped were 20-24 years (16.8%) in the case of Zika and between 45-49 years (18.25%) in the case of dengue. The most frequent clinical signs in both cases were rash, rash, headache, myalgia, eye / retrocular pain and arthralgia / polyarthralgia. The relationship between the temporal behavior of the cases and the interventions performed shows that the application of the nebulization had a greater effect, reducing the number of cases confirmed after the application. It is concluded that early recognition and notification of the presence of dengue and Zika, as well as the use of nebulisations for vector control, have a direct impact on the number of new cases of these diseases in a non-endemic area.

Keywords: climate change, metaxenics, public health, zoonosis

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1.- Distribución de los grupo etareo y sexo de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017	46
Cuadro 2.- Distribución de la edad de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.....	47
Cuadro 3.- Frecuencia de signos clínicos reportados en casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.....	48

LISTA DE FIGURAS

	Página
Foto 1. Manifestaciones clínicas asociadas a infecciones por virus dengue, chikungunya y zika, 2015 (Tomado de la adaptación de Haltead, <i>et al.</i> , de la información ofrecida por el Departamento del Servicio de Salud del Estado de Yap, Micronesia).....	21
Figura 2. Distribución de casos de dengue por regiones del Perú. Periodo 2000 – 2015.....	31
Figura 3.- Ubicación geográfica del distrito de Pueblo Nuevo, provincia de Chincha, Región Ica – Perú.	39
Fig. 4.- Distribución temporal de casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.....	43
Fig. 5.- Relación entre índice aélico y presentación de casos de zika y dengue, durante las actividades de abatización durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.....	44

Fig. 6.- Relación entre medidas de intervención, índice aéxico y distribución temporal de casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.....	45
--	----

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del dengue y zika se encuentran dentro de las denominadas metaxénicas, cuyos agentes etiológicos son virus que reciben el mismo nombre. Estas enfermedades son transmitidas a través de la picadura de un artrópodo llamado *Aedes aegypti*, desde un humano infectado a uno susceptible. La enfermedad del dengue se encuentra en vigilancia desde la década de los 90' del siglo pasado sin haber evitado su difusión a diversas zonas del país, especialmente en ciudades de la costa y de la selva. La enfermedad del zika es relativamente nueva en la Región y las características clínicas pueden llevar a confundir el diagnóstico presuntivo y subestimar su presentación.

Fenómenos naturales como el Fenómeno del Niño o el Niño Costero modifican las condiciones ambientales; lo que hace posible la aparición de vectores, entre ellos los transmisores del dengue y zika. El Niño Costero es un fenómeno ambiental que produce por el ingreso de aguas cálidas del norte, aguas ecuatoriales, que generan ondas calientes frente a la costa peruana, por tanto este fenómeno tiene un recorrido limitado entre las costas del Perú y Ecuador. En cambio, el Fenómeno del Niño recorre a lo largo de las costas del Pacífico, sintiéndose sus efectos en todo el mundo debido a que en este fenómeno el calentamiento del mar desplazan el agua caliente del Pacífico (Australia) hacia la parte oriental (Sudamérica). En el Perú, estos fenómenos producen intensas lluvias produciendo inundaciones lo que permite que ingrese con mayor intensidad los vientos cálidos; creándose de esta forma,

condiciones favorables que permiten la proliferación del *A. aegypti*, vector transmisor de dengue y zika.

En el primer semestre del año 2017, la ciudad de Ica se vio afectada por el denominado Fenómeno del Niño Costero, que produjo un cambio climático lo cual favoreció la proliferación de casos de dengue y zika, enfermedades asociadas a síndromes febriles que son transmitidas por el vector *A. aegypti*. El primer caso de dengue se notificó el 23 de febrero y el de zika el 1 de marzo. A partir de allí proliferaron los casos que alarmaron a las autoridades de salud.

En este contexto, el estudio ha de aportar información acerca del comportamiento de estas enfermedades en la región, la que puede considerarse como evidencias para la toma de decisiones futuras en busca de prevenir el impacto de estas enfermedades en la población ante la eventual presencia de un nuevo Fenómeno del Niño Costero en el futuro.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los desastres afectan la interacción animal - hombre a través de la alteración del ecosistema que comparten (Ortega *et al.*, 2005). Por otro lado, se debe de considerar que todos los desastres se manifiestan de manera particular manifestando sus efectos de diferentes formas y magnitudes, afectando a cada región de forma particular debido a que cada espacio geográfico presenta particulares condiciones socio- económicas y políticas, siendo estas últimas las que a su vez influyen en la distribución de los servicios de salud (Bello *et al.*, 2004).

Tras el terremoto del 15 de agosto de 2007 (magnitud 7.0 en escala de Richter) que afectara la región central de Perú, la provincia de Chincha fue una de las más afectadas y el proceso de reconstrucción ha sido lento. Diez años más tarde, se presentó el Fenómeno del Niño Costero el cual trajo consigo una serie de perjuicios al ámbito económico, de infraestructura y de salud. El agua producida por el Fenómeno del Niño Costero creó condiciones favorables para la replicación del *A. aegypti*, vector del dengue y zika, enfermedades cuya presencias fueron confirmadas en la zona.

El conocimiento de los signos clínicos del dengue y zika reportados por los servicios de salud en la zona es de importancia para que la población esté alerta y los tenga presente; de tal forma que si estos son reconocidos, recurran de inmediato a notificarlo al Centro de Salud. Ello ha de permitir confirmar el diagnóstico de estas

enfermedades y se ha de tomar las medidas de control correspondiente a fin de controlar su diseminación en forma temprana a través de la intervención sobre el vector.

En ese sentido el estudio presenta la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los casos humanos confirmados de zika y dengue que fueron atendidos en el Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo, Chincha – Ica, durante el año 2017 durante la presentación del Fenómeno del Niño Costero.

III. MARCO TEÓRICO

3.1.GENERALIDADES

Las enfermedades metaxénicas o transmitidas por vectores se presentan cuando el agente causal, principalmente virus, es transmitido al huésped humano susceptible a través de la picadura de un portador animado invertebrado. Por ello, en la cadena de transmisión se encuentran tres factores: un individuo enfermo que actúa como hospedero, un artrópodo que cumple la función de vector quien se encarga de propagar la enfermedad y un parásito, bacteria o virus que es el agente etiológico o causa necesaria de la enfermedad (Herrera, 2003).

En el Perú se ha presentado un incremento en la transmisión y factores de riesgo para una serie de enfermedades transmitidas por vectores invertebrados, entre los que se encuentra la malaria, las arbovirosis, bartonelosis, leishmaniosis y tripanosomiosis, por lo que en los años recientes se ha hecho prioritario su abordaje. El Ministerio de Salud (MINSA) registra entre 150 000 a 200 000 casos de enfermedades transmitidas por artrópodos en la última década, de las cuales la malaria, dengue y bartonelosis se reportan con mayor frecuencia y generan mayor impacto sobre la salud de las personas. En este contexto se hace necesario la participación coordinada entre todos los entes sociales responsables de la prevención y control de los factores asociados a la presentación de estos problemas de salud. Los mismos deben de priorizar cuales han de ser sometidos a vigilancia epidemiológica, entre las cuales deben de estar incluidas dengue, zika, chikungunya, malaria, leishmaniasis, bartoneosis y la

Enfermedad de Chagas, las cuales son reconocidas como de importancia en salud pública (MINSA, 2018).

3.2.AGENTE ETIOLOGICO

3.2.1. DENGUE

El virus del dengue (DENV) forma parte del serocomplejo dengue, género *Flavivirus* y familia *Flaviviridae*; en donde se agrupan cuatro serotipos denominados DENV1 a DENV4, todos ellos causantes de la enfermedad del dengue y circulan periódicamente en áreas endémicas e hiperendémicas (Lindenbach *et al.*, 2007).

Los cuatro serotipos de dengue ocasionan un cuadro clínico febril benigno auto limitante denominado dengue clásico o fiebre dengue, aunque también pueden presentarse los denominados dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue, formas más severas de la enfermedad que pueden poner en peligro la vida de las personas afectadas. Desde la notificación de la presencia y dispersión del *A. aegypti*, en países o regiones de América, parte de África y Asia; los casos de dengue se han reportado cada vez con mayor frecuencia. Según la OMS, esta enfermedad habría aumentado en al menos 20 veces en los últimos 40 años, por lo que en 1999 fue incluida entre las enfermedades consideradas prioritarias para la investigación en busca de obtener nuevas herramientas para su control. Se debe de tener en cuenta que

A. aegypti tiene hábitos domésticos y se alimentan de sangre humana principalmente, aunque también pueden hacerlo de sangre de animales domésticos.

Estos artrópodos

se pueden encontrar en ambientes naturales y artificiales que conservan plantas y flores como son floreros, llantas, envases, etc., los que actúan como recipientes de agua en casas o cerca de ellas en donde habitan las personas (Cáceres, 2003)

El DENV mide aproximadamente 50 nm y está compuesto por una membrana lipídica sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. En el interior del virus se localiza el complejo riboproteico el que está conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral. El genoma del virus a su vez está formado por una hebra única de ARN (sentido positivo) que codifica un único polipéptido, el cual contiene las proteínas que forman parte de la partícula viral (estructurales), así como las proteínas que intervienen en los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico (no estructurales) (Lindenbach *et al.*, 2007).

El DENV ingresa por endocitosis a la célula del huésped y en el citoplasma se replica formando tres proteínas estructurales y siete proteínas no estructurales, cuyas funciones en el proceso de replicación viral o en la infección aun no son del todo conocidas. El conocimiento del ciclo viral es importante porque de ello ha de depender el diseño de herramientas moleculares que permitan su intervención previniendo su replicación y consecuentemente la presentación de la enfermedad (Velandia y Castellanos, 2011)

3.2.2. ZIKA

Dentro de los *Flaviviridae*, además del dengue se encuentra también el virus zika (ZIKV), igualmente un virus encapsulado que se encuentran resguardando un ARN monocatenario positivo (+ssARN) de aproximadamente 11Kb. En el caso de zika se han identificado diferentes serotipos que se han agrupado por regiones; los africanos (4 serotipos identificados) y los asiáticos (3 serotipos identificados) (Ochoa-Ortega, 2015; Shapshak *et al.*, 2015).

El ZIKV es un arbovirus que pertenece al género *Flavivirus*, con similitud estructural a los DENV, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y virus del Nilo Occidental (Hayes, 2009). El año 1947 fue aislado por primera vez en los bosques de Zika Uganda, pero no es hasta 1954 en Nigeria que se reporta el primer caso en humanos (Valero, 2015), después del cual se reportaron nuevos casos en regiones tropicales de África y Asia (Duffy *et al.*, 2009). Sin embargo, la enfermedad toma repercusiones el año 2007 cuando se presenta el primer brote de gran magnitud en Micronesia, donde 185 personas presentaron signos de enfermedad que fueron consideradas y de los cuales 49 fueron confirmadas como zika. Posteriormente, la enfermedad llega a la Polinesia Francesa, reportándose el año 2013 alrededor de 28 000 casos, considerándose una de las mayores epidemias de esta enfermedad reportadas en el mundo hasta ese momento (Valero, 2015; OPS/OMS, 2015).

3.3.MODO DE TRANSMISION

El principal vector del dengue y zika, así como el de otras enfermedades metaxénicas como fiebre amarilla urbana y chikungunya, es el mosquito artrópodo *A. aegypti* el que se encuentra distribuido en áreas tropicales y subtropicales de más de 150 países. Los huevos del mosquito son capaces de resistir condiciones extremas de humedad temperatura, pudiendo sobrevivir alrededor de un año. La mayoría de huevos de cada postura eclosionan rápidamente y solo una proporción baja son capaces de sobrevivir periodos largos de tiempo, denominándose huevos resistentes, inactivos o residuales. Las larvas se desarrollan entre 5 a 7 días a temperatura ambiental de 25 a 29°C. El *A. aegypti* no resiste temperaturas menores a 10°C, o superiores a los 44 a 46°C. A una temperatura de 13°C se impide el pasaje a pupa, estadio en el que no requiere alimentación. La transformación al estadio adulto se produce entre 1 a 3 días a temperatura de 28° a 32°C, produciéndose una nueva generación de adultos cada 10 días aproximadamente. El mosquito desarrolla su actividad en el día en ambientes internos o externos a las viviendas. Durante las primeras horas al amanecer y antes del atardecer el mosquito ejerce su mayor actividad; sin embargo, en zonas iluminadas, pueden picar durante la noche y un mosquito puede picar a varias personas en una vivienda (Departamento de Salud Publica California, 2014).

Las zonas tropicales y sub tropicales presentan condiciones favorables de clima, geografía y ambiente para la proliferación del vector, a lo que se suma determinantes sociales que favorecen la perpetuación de la enfermedad, entre ellas la pobreza, falta de vigilancia de la salubridad ambiental, deficiente educación sanitaria, inadecuado

manejo de reservorios de agua y deficiente disposición de residuos sólidos, lo que favorece la formación de criaderos en donde las larvas del *A. aegypti* se desarrollan (Rivera- García, 2011; PNUD, 2016) y lo que a su vez le permite que virus y mosquitos circulen cada vez con menos restricciones ecológicas (Kyle y Harris, 2008;Tolle, 2009).

La circulación del DENV ocurre cuando el *A. aegypti* ingiere sangre humana infectada tras lo cual los virus infectan las células epiteliales replicándose, para posteriormente ser liberadas al hemocele y glándulas salivares del mosquito, convirtiéndose estos en órganos reservorios del virus. El contagio a un humano susceptible se produce cuando el mosquito infectado pica para alimentarse, transmitiendo el virus presente en la saliva (Velandia y Castellanos, 2011).

El ZIKV también es transmitido por la picadura de mosquitos *A. aegypti*, sin embargo se ha reportado además casos de transmisión perinatal, por transfusiones de sangre, por vía sexual a través de semen de un hombre infectado (Valero, 2015; Grard *et al.*, 2014; Brisola-Marcodes y Ximenes-Melo 2016). El ARN viral se ha aislado también de leche materna, líquido amniótico, placenta, orina y saliva aunque aún se discute el rol que juegan estas vías en la transmisión del virus (Valero, 2015; McCarthy, 2016; Ministerio de Sanidad, España 2015; Arzuza-Ortega *et al.*, 2016; Musso *et al.*, 2015; Lucey y Gostin, 2016).

La hembra, cuya dieta la constituye principalmente de néctar, requiere obtener sangre para incubar sus huevos, al hacerlo, puede ingerir sangre que se encuentre contaminada con estos virus, volviéndose vector permanente del agente hasta su muerte. Se ha encontrado que el ZIKV posee también la capacidad de atravesar la barrera placentaria, infectando directamente al bebé durante su gestación (Center for Disease Control and Prevention, 2015; Mlakar *et al.*, 2016). Otra notoria característica del ZIKV es la capacidad del virus para ser transmitido durante el coito. Al ser transportado en el semen lo convierte en una enfermedad de transmisión sexual (ETS), una vía que como se ha podido ver con otros ejemplos de enfermedades de este grupo, posee una diseminación mundial, a pesar de las medidas de prevención establecidas y promovidas por diferentes entidades. Se ha constatado también que el ZIKV puede perdurar prolongadamente en el semen hasta por seis meses, aún después del cuadro sintomático o subclínico de zika (Nicastri *et al.*, 2016; Harrower *et al.*, 2016). Esto podría significar que el zika, además de poder tener una propagación mucho más rápida que las demás arbovirosis, podría poner en riesgo una cantidad cada vez mayor de bebés al momento de la concepción, al poder darse una infección viral de esta clase, en conjunto con la fecundación de un óvulo (Barón y Munguía, 2017).

3.4. ENFERMEDAD EN LAS PERSONAS

3.4.1. DENGUE

La infección por DENV puede cursar desde formas asintomáticas o con un amplio espectro de signos clínicos los que pueden incluir la presencia de fiebre con dolores

de cuerpo hasta casos graves con presentación de alteración de la hemostasia con presencia de hemorragia o sin ella, lo que compromete la vida del paciente (Cabezas *et al.*, 2015). Los casos febriles y dolores musculares se le conocen como dengue o fiebre de dengue, los que suelen resolverse sin dejar secuelas. Los casos más graves pueden presentar dolores intensos, fiebre alta acompañada de hemorragias pleurales y gastrointestinales debido al aumento de la permeabilidad vascular; cuadros que se denominan dengue con signos de alarma y dengue grave con manifestaciones hemorrágicas o sin ellas; denominaciones que reemplazan a las llamadas anteriormente dengue hemorrágico o fiebre hemorrágica por dengue (Kyle y Harris, 2008; Lin et al., 2002; Gubler, 1998; Oishi et al., 2007).

En el año 2009, la OMS acuerda una nueva clasificación para los diferentes cuadros de dengue. Las nuevas denominaciones quedaron como sigue: “dengue sin signos de alarma”, “dengue con signos de alarma” y “dengue grave” (WHO, 2009). El objetivo de la misma fue mejorar el manejo de los pacientes. De esta forma, las formas no graves deberían de ser atendidos en los establecimientos del primer nivel de atención, quedando la atención especializada reservada para las formas graves, las cuales deberían de realizarse en los establecimientos del segundo y tercer nivel de atención (Cabezas *et al.*, 2015).

El virus del dengue después de incubarse en el huésped por alrededor de 7-14 días, desencadena un proceso que consta de tres fases denominadas febril, crítica y de recuperación. En la fase febril, la persona usualmente referirá pirexia, mialgias,

malestar general, dolor retro-ocular, cefalea, náusea, vómitos, anorexia y eritema; así como la presencia de equimosis y petequias. A los tres días, por lo general, el afectado pasará a encontrarse en la fase crítica de la enfermedad, en donde existe el mayor riesgo de desarrollar complicaciones alcanzando temperaturas corporales iguales o menores a 37.5-38 °C, y puede verse aumentada la permeabilidad capilar del paciente causando una fuga de plasma que suele durar de 24 a 48 horas, produciéndose una disminución de la presión arterial media que se refleja en un estrechamiento de la presión de pulso. Cuando el cuerpo encuentra su balance homeostático el caso es considerado como un dengue sin signos de alarma. Sin embargo, cuando el desbalance persiste, el caso pasará a ser un dengue con signos de alarma, el que se caracteriza por dolor abdominal intenso y vómitos continuos, ascitis clínicamente detectables, sangre en mucosas, letargia o irritabilidad, agrandamiento del hígado mayor a 2 cm, hematocrito aumentado y disminución de la cantidad de plaquetas observado en las pruebas de laboratorio (WHO, 2009; OMS, 2016; Barón y Munguía, 2017; Cabezas *et al.*, 2015).

Si el paciente no responde al tratamiento de rehidratación pertinente y empeora la condición del mismo, este pasará a ser dengue grave: el grave escape de plasma, hemorragia grave y daño grave de órganos; llevando a complicaciones tales como el shock hipovolémico, ascitis, falla hepática, daño al sistema nervioso central, daño y fallo de otros órganos vitales tales como riñones y corazón, y en los casos muy deteriorados, la muerte (WHO, 2009; OMS, 2016; Barón y Munguía, 2017; Cabezas

et al., 2015). El dengue en su forma grave fue reportado en el 1% de los casos registrados entre los años 2012 y 2013 en el Perú (Cabezas *et al.*, 2015).

3.4.2. ZIKA

El ZIKV produce un cuadro clínico benigno en la mayoría de la población afectada. Sin embargo la gran epidemia del Brasil la cual afecto a más de un millón de persona,causo alarma en las autoridades de salud debido a la presentación de casos de nacimientos de niños con microcefalia en madres gestantes que fueron expuestos a la enfermedad, situación que no se había observado en anteriores epidemias de zika (Zanluca *et al.*, 2015; WHO, 2016); llevando a la OMS a que la declare como una emergencia sanitaria mundial. Para enfrentar esta enfermedad no se cuenta con ninguna terapia antiviral ni vacuna para su prevención, por lo que el control del mosquito trasmisor se presenta como la mejor medida de preventiva (Maguiña y Galan-Rodas, 2016).

El ZIKV tiene un periodo de incubación de 3-12 días después de que ha sido inoculado al organismo de un humano susceptible a partir de la picadura del mosquito infectado. La mayoría de las personas cursan con cuadros asintomáticos y en uno de cada cuatro casos pueden presentar signos clínicos como temperatura elevada, cuadro de erupciones dérmicas, infección conjuntival, cefaleas y dolor en articulaciones. En un lapso de 2 a 7 días los síntomas son superados y el paciente se recupera completamente. El desarrollo de una respuesta inmune pos infección produciría una protección permanente (Maguiña y Galan-Rodas, 2016). Una vez que el ZIKV se

encuentra en el cuerpo del afectado, este puede encontrarse en fluidos como sudor, saliva y semen (Ministerio de Saude. Brasilia, 2016; Rodríguez-Morales y Willamil- Gomez, 2016).

El cuadro clínico de zika puede ser similar al dengue no grave y al chikungunya (Rivera-García, 2014). La enfermedad aumenta su cuidado con la presentación de complicaciones a nivel neurológico los que pueden asociarse con el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (tasa de 1 en 1 000 casos sintomáticos), los que pueden provocar importantes consecuencias, a corto o largo plazo, en la salud de los pacientes los que incluso podrían poner en riesgo la vida de los afectados. A ello se debe sumar la probabilidad de que se produzcan malformaciones congénitas como microcefalia (Ministerio de Sanidad de España, 2015; Mlakar, 2016), debido al neurotropismo elevado del virus (Brisola-Marcodes y Ximenes-Melo, 2016; Brito, 2015), lo que ocasiona discapacidades de consideración e incluso la muerte (Núñez *etal.*, 2016).

Los casos clínicos de microcefalia desarrollados en el primer tercio de la gestación presentan lesión cerebral grave relacionada a la transmisión vertical, retraso en el crecimiento intrauterino con presencia de calcificaciones cerebrales, flujo arterial cerebral anormal en ambas arterias umbilicales, oligo y anhidramnios e incluso interrupción del desarrollo fetal. En estos casos el ZIKV puede encontrarse en líquidoamniótico, membranas fetales, placenta y cerebro del feto (Ministerio de Sanidad-

España, 2015; Mlakar, 2016; Brasil *et al.*, 2016; Driggers *et al.*, 2016; Heymann *et al.*, 2016).

Al ZIKV también se le ha asociado con la destrucción de los tejidos neuronales que están en formación. La experimentación en células madre denominada neuroesferas han permitido demostrar las alteraciones que el virus ocasiona a nivel del sistema nervioso central, observándose destrucción del tejido neuronal en seis días después de la exposición del producto de la concepción al virus y reducción del tamaño de los esbozos y órganos subsecuentemente generados. Un estudio revela que la infección por el ZIKV en el primer mes de gestación, produciría una disminución del crecimiento de los diversos tejidos del cuerpo en una 40%. El mismo estudio reveló que el dengue tiene la capacidad de infectar los bebés, pero sin resultar en daños al desarrollo cerebral. Se estima que 95 de cada 10 000 productos de la concepción que contrajeran el virus del zika en el primer trimestre, desarrollarían malformaciones tal como la microcefalia (Mlakar *et al.*, 2016; Secretaria de Salud - Tegucigalpa, 2015; Carvajal *et al.*, 2015).

3.5. DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA

El dengue y zika, además del chikungunya (CHIKV), son virus en los que se han identificado complicaciones que ponen en riesgo la vida humana. Un dengue grave, caracterizado por el desarrollo de los signos de choque que comprenden una presión arterial media menor a 70mmHg o una presión de pulso menor a 20mmHg, cianosis, sudoración con pirexia ausente, tez pálida y fluctuaciones de la consciencia; puede

desencadenar la muerte al provocar una extravasación de plasma suficientemente marcada para resultar en un choque hipovolémico, así como se pueden presentar hemorragias masivas, las cuales pueden estar potenciadas por un consumo de fármacos con efecto anti-agregante plaquetario, tal como el ácido acético salicílico o los corticoesteroides. Las complicaciones del CHIKV grave así como también del dengue grave se pueden manifestar como encefalitis, miocardiopatías y hepatitis (Secretaría de Salud-Honduras, 2011; OMS, 2016; Simmons *et al.*, 2012). Las complicaciones del zika aumenta cuando este se asocia al desarrollo del síndrome de Guillain-Barré, enfermedad neurodegenerativa autoinmune que resulta en la degeneración de la mielina que recubre ciertos tipos de fibras nerviosas, llevando potencialmente a una depresión del sistema controlador del aparato respiratorio, resultando en la muerte del paciente (Secretaría de Salud de Tegucigalpa, 2015; Carvajal *et al.*, 2015).

3.6. DIAGNOSTICO DE DENGUE Y ZIKA

3.6.1. DENGUE

El diagnóstico del DENV se puede realizar bajo diferentes métodos, entre ellos mediante el aislamiento en cultivo celular, detección de ARN o mediante la detección del antígeno de la glicoproteína no estructural 1 (NS1) a través de métodos moleculares. De manera indirecta se busca detectar la presencia de anticuerpos contra el DENV mediante pruebas inmunoenzimáticas (ELISA), Inhibición de la hemaglutinación (IHA) o microneutralización y neutralización en placa (PRNT) (Acosta-Bas y Gomez-Cordero, 2015; OPS,2010).

La aplicación oportuna de la prueba de diagnóstico es importante. Así cuando se busca realizar un aislamiento viral, la detección de ARN por PCR se debe de hacer en los primeros cinco días de infección, después del cual el uso de pruebas para la detección de anticuerpos IgM ha de ser de mayor utilidad. Es importante también tener en cuenta que los anticuerpos IgG aparecen en forma conjunta a las IgM en el caso de infección secundaria, los que persisten de forma indefinida (Cabezas *et al.*, 2015).

En el Perú, se cuenta con una prueba de detección de anticuerpos IgM que posee una sensibilidad de 96% y una especificidad del 98%. Esta prueba está distribuida en toda la red de laboratorios del país y viene sirviendo de ayuda en el diagnóstico y vigilancia de dengue (Cabezas, 2014). Esta prueba desarrollada en el Laboratorio de Referencia Nacional de Enfermedades Metaxénicas Virales del Instituto Nacional de Salud está siendo producida en el Centro de Producción de Biológicos por los profesionales del mismo INS (Cabezas *et al.*, 2015).

3.6.2. ZIKA

El diagnóstico de Zika puede realizarse durante la fase aguda, durante los primeros 5 días que corresponde al período virémico. Una vez establecido el cuadro clínico se puede detectar el ARN viral mediante técnicas moleculares (RT-PCR tiempo real) a partir de muestras de suero (Ministerio de Salud de El Salvador, 2016). Después del 5to o 6to día tras de establecerse el cuadro clínico, los tests serológicos específicos

para detectar IgM o IgG frente al ZIKV, como ELISA o PRNT, empiezan a ofrecer resultados positivos (Ministerio de Salud de El Salvador, 2016; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, 2015), aunque requieren utilizar el test de neutralización mediante reducción en placa (PRNT) con fines de confirmar el caso positivo el cual se demuestra con un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente al ZIKV. En algunos casos se puede presentar reacciones cruzadas, especialmente con los casos producidos por el DENV, y en menor proporción con los agentes etiológicos de la fiebre amarilla o la enfermedad producida por el virus del Nilo Occidental (OPS/OMS, 2015; Rodríguez-Morales, 2015)

El diagnóstico correcto del ZIKV tiene limitante la dificultad de contar con pruebas serológicas de alta sensibilidad y especificidad, a lo que se suma el no contar con pruebas moleculares confirmatorias de uso rutinario. El basarse exclusivamente de los signos clínicos para sugerir un diagnóstico tiene una alta probabilidad de equivocación debido a la similaridad de signos clínicos que pueden presentar otras enfermedades presentes en una determinada región como son el dengue y chikungunya, diagnóstico que puede conducir a un abordaje inadecuado en la población afectada (Nuñez *et al.*, 2016). Ante la ausencia de pruebas diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad, se utiliza el PCR en muestras de sangre el cual es de utilidad en fase aguda la que abarca principalmente la primera semana de enfermedad (Staples *et al.*, 2016; Faye *et al.*, 2013)

3.7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El ZIKV comparte similitudes filogenéticamente como en su cuadro clínico, con los DENV y CHIKV, por lo que resulta importante determinar la real causa de presentación de los cuadros clínicos a fin de reducir la morbilidad y mortalidad que podría producir especialmente un dengue no detectado (Catillo-García *et al.*, 2015; Rodríguez-Morales, 2015). Por ello, hay que resaltar las manifestaciones clínicas menos comunes entre los mencionados virus. En ese sentido es importante resaltar las particularidades presentes en la infección por el ZIKV como la conjuntivitis no purulenta, signo que no se encuentra presente en caso de chikungunya y dengue. Asimismo, la presencia de edema en las extremidades suele observarse con mayor frecuencia en infecciones por ZIKV que en los casos de dengue o chikungunya en los que se presenta con menor frecuencia. En contraste, las artralgias se presentan en menor frecuencia que en los casos de chikungunya y el rash se presenta de manera más temprano y pruriginoso en casos de zika que en otras enfermedades metaxénicas (Mattar y Gonzalez, 2015; Fauci y Morens, 2016). La fig. 1 muestra una comparación de las manifestaciones clínicas entre las principales enfermedades transmitidas por *A. aegypti* (dengue, chikungunya y zika) (Nuñez *et al.*, 2016).

Sintomatología	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgias	+++	++++	++
Artralgias	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retro-orbital	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia	+++	+++	0
Trombocitopenia	+++	+++	0*
Hemorragias	+	0	0*

Fig.1.- Manifestaciones clínicas asociadas a infecciones por virus Dengue, Chikungunya y Zika, 2015. Tomado de la adaptación de Haltead, *et al.*, de la información ofrecida por el Departamento del Servicio de Salud del Estado de Yap, Micronesia (Nuñez *et al.*, 2016)

3.8. TRATAMIENTO DE DENGUE Y ZIKA.

No existe tratamiento antiviral específico contra las infecciones de dengue y zika.

En caso de las formas no complicadas, el tratamiento incluye la indicación de reposo, mantener hidratado al paciente lo que se puede hacer mediante la administración de sales de rehidratación oral y la administración de paracetamol.

En caso el dengue se presente con el denominado cuadro de “rompe-hueso”, ha de requerir la administración de dipirona en los primeros días (Ortega, 2002).

Una vacuna preventiva para estas enfermedades aún se encuentra en estudio, por lo que no se disponen comercialmente, además de que resulta complejo el desarrollo de una vacuna contra los 4 serotipos de dengue, aun cuando una serie de estudios se

vienen desarrollando en su búsqueda los cuales se encuentran en fase de estudio de campo (Ortega, 2002; Da Fonseca y Fonseca, 2002). Por ello, el control del *A. aegypti* representa la única alternativa para disminuir la propagación de la enfermedad (Da Fonseca y Fonseca, 2002).

Un adecuado manejo del paciente requiere el reconocimiento temprano de los signos clínicos, en concordancia a lo definido en la última clasificación establecida por la OMS (WHO, 2009). Pacientes con signos de alarma y dengue grave deben de ser hospitalizados; mientras que en casos de brotes epidémicos, la organización de los servicios debe de incluir la indicación de que todos los casos de dengue sin señales de alarma deban de ser atendidos en el centros médicos de primer nivel de atención (Cabezas *et al.*, 2015).

Una de las principales medidas que se debe de tomar en pacientes afectados con dengue es la restauración del volumen plasmático circulante en fases iniciales la que ha de evitar la progresión de la enfermedad a formas graves. Por ello, la reposición de fluidos oportuna surge como la intervención más eficaz para disminuir la mortalidad producida por el dengue. La hidratación oral disminuye la severidad del cuadro clínico con lo que disminuye la necesidad de hospitalización. En caso de dengue grave, el uso de cristaloides ha resultado tan efectivo como los coloides en la reposición de los fluidos (Donaires *et al.*, 2015).

La situación del zika respecto al tratamiento es similar a la del dengue. Al no disponerse de tratamiento antiviral específico para la enfermedad, únicamente se recomienda el tratamiento de soporte, el cual debe de incluir descanso, hidratación, analgésicos y antipiréticos de requerirlo. Tampoco existe por el momento una vacuna disponible para la prevención (Troyano *et. al.*, 2017)

3.9. PREVENCIÓN

La picadura de los mosquitos representa la principal forma de transmisión del DENV y ZIKV, por lo que reducir su población a través de la eliminación y modificación de los lugares de cría representa la principal medida de prevención. A ello se debe sumarel uso de repelentes, uso de ropa que cubran el cuerpo, uso de barreras físicas como mosquiteros en puertas y ventanas así como en las camas con la finalidad de disminuir el contacto entre mosquitos y personas. También se recomienda las fumigaciones las cuales se deben hacer de forma periódica en viviendas y centros públicos; así como el desarrollo de campañas de saneamiento ambiental en el que debe incluirse el mantener limpio y cubierto los utensilios en donde se acumula agua (cubos, macetas, neumáticos, etc.), reduciendo los lugares que los mosquitos empleanpara su cría y reproducción (OPS/OMS, 2015; OMS, 2016; CDC, 2016).

Los insecticidas se han utilizado en los programas de control integrado del mosquito transmisor de dengue y zika, aunque su uso indiscriminado ha originado resistencia progresiva haciendo necesario su vigilancia a fin de que ello no se convierta en un problema de salud pública (Braga y Valle, 2007). Estudios realizados en Brasil

(Lima, 2011) y Colombia (Santacoloma *et al.*, 2010) ha conseguido evidenciar la resistencia del *A. aegypti* a los insecticidas. En el Perú, el INS también ha reportado resistencia a los piretroides como permetrina (Tumbes) y α -cipermetrina (Puerto Maldonado) desde el año 2005. Para el 2007, los insecticidas piretroides y el organoclorado DDT mostraron a evidenciar resistencia a diferentes niveles en fumigaciones realizadas en Tumbes y Trujillo (Bisset *et al.*, 2007). Asimismo, en el año 2012, se reportó resistencia del *A. aegypti* al principio activo deltametrina en la selva peruana (Nauta, Loreto) (Cabezas *et al.*, 2015).

El Perú ha puesto en marcha el "Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a la enfermedad por virus zika - Perú 2016" elaborado por el MINSA. Para ello se conformaron equipos multidisciplinarios a fin de atender casos probables, asistir en la investigación de los casos y reforzar las acciones de control en las regiones de Loreto (Yurimaguas, Cabalococha, Iquitos), Cajamarca (Jaén), Tumbes y Ucayali, (Aspilcueta-Gho *et al.*, 2017).

El programa de vigilancia epidemiológica del zika del Perú consta de los siguientes componentes:

- a. Vigilancia de microcefalia (RVM N° 014-2016-SA- DVM-SP).
- b. Vigilancia del síndrome de Guillain-Barré (RVM N° 025-2016 SA-DVM-SP)
- c. "Protocolo de atención y seguimiento a mujeres en edad fértil y gestantes por infección al virus zika" (RVM N° 026-2016-SA-DVM-SP)

- d. Vigilancia y seguimiento de gestantes con sospecha o confirmación de infección por virus zika (RVM N° 027-2016-SA-DVM-SP).

(Aspilcueta-Gho *et al.*, 2017)

La vigilancia del virus zika en el Perú se encuentra a cargo del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – CDC quienes realizan las siguientes acciones:

- a. Vigilancia por definición de caso.- esto tiene como objetivo detectar casos sospechosos de enfermedad para investigación e implementación de medidas de prevención y control oportunas. Estas actividades están encomendadas a todos los establecimientos de salud (EESS) del país.
- b. Vigilancia centinela de fiebre chikungunya y virus zika. Tiene como finalidad la detección precoz de estas enfermedades evitando la transmisión autóctona. Esto se realiza bajo la supervisión directa del Instituto Nacional de Salud (INS),
- c. Vigilancia de microcefalia. Esto se encuentra regido por el Protocolo Sanitario de Urgencia (RVM 014-2016-SA) y esta implementado en 32 hospitales del país.

(Aspilcueta-Gho *et al.*, 2017)

El control vectorial tendrá una aplicación diferenciada dependiendo de las características climatológicas en el que habita el vector. En zonas donde no hay lluvias, como es el caso de Lima, lo que se busca es evitar la reproducción del

mosquito evitando su acceso a recipientes de agua. Para ello se procura tanques y otros recipientes de agua se encuentren cubiertos adecuadamente para evitar el acceso de los mosquitos hembras a lugares en donde puedan depositar sus huevos. Asimismo, se suele hacer uso de larvicidas como el temephos el cual requiere la colaboración de la población para que acepte participar y colabore con la aplicación de esta medida (Cabezas *et al.*,2015).

En zonas con precipitación pluvial periódica y persistente como son las localidades de la Amazonía, las medidas preventivas incluyen la eliminación de cualquier elemento que pueda convertirse en un criadero de mosquito debido a su capacidad de contener agua de lluvia. A ello se suma el uso de abate en contenedores de agua para uso humano en zonas en donde hay ausencia de un sistema de agua por tuberías. En estos lugares el uso de insecticidas para eliminar al mosquito adulto solo se justifica en caso de brotes epidémicos. La eliminación previa de criaderos y del estadio larval del vector, ha de evitar la presencia del vector adulto y es la principal medida a poner en práctica (Cabezas *et al.*, 2015).

La prevención a base de vacunas no se encuentra disponible comercialmente aunque se vienen evaluado varias alternativas entre las que se encuentran las elaboradas a virus vivo atenuado, a virus inactivadas y las vivas recombinantes (de ADN y de subunidades) (Murrell *et al.*, 2011; Yauch y Shrestas, 2014). Reportes de ensayos clínicos de fase 3 realizados en países del Asia y América reportan 60% de eficiencia a una vacuna tetravalente viva atenuada (Villar *et al.* ,2015; Capeding *et al.*, 2014).

Por razones de seguridad también se han propuesto y desarrollado vacunas no virales, sin embargo, producir niveles equilibrados de anticuerpos para neutralizar a los cuatro serotipos sigue representando una dificultad por superar (Murphy, 2011).

3.10. ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD

3.10.1. EN LAS AMÉRICAS.

En la región de las Américas los casos de dengue se quintuplicaron entre los años 2003 y 2013. La notificación promedio de casos entre los años 2009 y 2012 alcanzó un promedio superior al millón de casos anuales, siendo considerado el año 2013 como el más epidémico al registrarse más de 2,3 millones de casos, de los cuales 37 705 casos fueron graves y produjo 1289 decesos. En cuanto a la letalidad por dengue, este ha mostrado un descenso de 0,07 a 0,05% en los últimos tres años, lo que se ha atribuido a la mejora del manejo clínico de los pacientes que se viene realizando a partir del año 2010 (PAHO/WHO, 2014).

En el año 2014, la tasa de incidencia de dengue en las Américas fue de 193,7 casos por 100 mil habitantes, reportándose 1 173 248 casos de los cuales 16 008 fueron graves y 684 mortales (PAHO/WHO, 2015). Países como Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, Panamá, Perú y República Dominicana presentan una tasa de letalidad superior al promedio. Asimismo, en Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Perú y Venezuela, se ha reportado la circulación de los cuatro serotipos de dengue en forma simultánea (PAHO/WHO, 2014).

El control del *A. aegypti* es posible y ya en el año 1947 la OPS alcanzó eliminar el vector en 18 países de la región, utilizando el DDT (insecticida organoclorado) como principal herramienta dentro del programa de control de la fiebre amarilla. Sin embargo, en la década del 60 el programa perdió eficiencia, hecho que permitió la reintroducción del mosquito a partir de áreas en las que no logro su eliminación con lo que casi la totalidad de los países de las Américas se encuentran nuevamente infestados por *A. aegypti* (Brathwaite *et al.*, 2012).

En el caso del zika, los primeros casos procedieron de la Isla de Pascua (Chile) y del Brasil en los años 2014 y 2015 respectivamente (OPS/OMS, 2015; Mattar y González, 2015). En el primer caso el paciente, natural de la Isla de Pascua, había viajado a Tahití y a su retorno presentó un cuadro febril, el cual tras los análisis realizados se confirmó el diagnóstico de Zika (British Broadcasting Corporation. Chile, 2016).

En el caso de Brasil se desconoce cuál fue el origen del brote que afectó a este país ya partir del cual se extendió por casi toda América Latina. El año 2015 se confirmaron los primeros 16 casos de zika en los estados de Bahía y Río Grande do Norte; sin embargo, la alarma sanitaria mundial se produjo en octubre del 2015 cuando un importante número de gestantes que presentaron la enfermedad, dieron a luz niños que presentaron microcefalia y discapacidad (Zanluca *et al.*, 2015; Ministério da Saúde Brasília, 2015; Schuler-Faccini *et al.*, 2015).

3.10.2. EN EL PERÚ

El Perú registra la presencia del mosquito *A. aegypti* en al menos 20 regiones los que involucran a 85 provincias y 392 distritos. De ellos, las regiones de Tumbes, Piura, San Martín y Madre de Dios son las que presentan una mayor proliferación (Cabezas *et al.*, 2015). En el año 1984 se reportó la reintroducción del *A. aegypti* al Perú, específicamente en la región Loreto. De allí el mosquito se dispersó a la región de San Martín y la selva central (Satipo y Chanchamayo) por encontrarse geográficamente cercas, para luego dispersarse a casi todo el país. En el año 2000, Lima registró la presencia del *A. aegypti* en los distritos de La Victoria, El Agustino, Rímac, San Juan de Lurigancho y Cercado de Lima, para luego extenderse a otros distritos de Lima y del Callao (MINSa, 2011a). La presencia de cinco haplotipos de *A. aegypti* indica la alta variabilidad genética del mosquito lo que sería atribuido tanto a la migración activa del artrópodo como a la migración pasiva asociada a la intervención del hombre como es el movimiento de carga entre regiones (Yanez *et al.*, 2013; Leiva y Cáceres, 2004).

Los primeros reportes de casos compatibles con dengue se reportaron antes del siglo XIX, aunque evidentemente no tuvieron confirmación de laboratorio (Schneider y Droll, 2001). La reemergencia del dengue en el Perú se produjo en el siglo XX y habría estado asociado a la reintroducción del *A. aegypti* que fuera reconocido el año 1984, luego que se reportara su eliminación el año 1956 (Cabezas *et al.*, 2015). El primer brote de dengue se produjo en las regiones de Loreto y San Martín el año 1990, para luego extenderse a los departamentos de la costa norte y Amazonía entre

los años 1991 al 2000. En Lima se identifica al *A. aegypti* el año 2000 y el siguiente año se registra la primera epidemia del denominado en ese momento “dengue hemorrágico” en la costa norte del Perú. Entre los años 2002 al 2010 el dengue continúa su diseminación en el país y el año 2005 se registra el primer brote en Comas, distrito populoso de Lima, confirmando de esta forma la llegada del dengue a la capital (Suarez, 2011).

La presentación de casos graves y fatales de dengue en el Perú estaría asociado al ingreso de un nuevo linaje del DENV-2 de virus americano/asiático hacia finales del año 2010 (Durand-Velazco *et al.*, 2011; Mamani *et al.*, 2011). El 2011 se produce una epidemia que afectó principalmente Loreto, siendo esta la de mayor severidad entre las ocurridas con anterioridad en el país, presentando un comportamiento similar a los reportados en países como Brasil, Bolivia, Venezuela y Argentina en esos años (Suarez, 2011). Los casos de dengue sin señales de alarma alcanzo 22 087 (88.5%) registros, dengue con señales de alarma fueron 2720 (10.9%) casos y dengue grave fueron 158 (0.6%) casos. El número de fallecidos ascendieron a 29 (MINSa, 2011b). En el año 2014 los casos de dengue fueron 14 537 (72.8%) sin señales de alarma, 4296 (22.7%) con señales de alarma y 95 (0.50%) fueron casos de dengue grave. La tasa de incidencia registrada fue de 61,43 x 100 000 habitantes (MINSa, 2014).

	AÑOS															
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Loreto	518	510	2499	784	2580	1772	1995	1720	7232	3723	1322	21245	4382	4472	7594	654
Piura	2620	11713	101	1726	37	51	865	282	1702	4029	8393	183	1181	1979	2890	386
Ucayali	97	682	2977	182	1413	69	174	182	931	1069	121	1770	11056	1057	1587	273
Madre de Dios	21	103	12	0	0	85	2	314	45	798	2952	1956	2047	2270	1383	88
La Libertad	1496	5718	3	0	263	259	10	1482	267	134	728	17	104	23	64	3
San Martín	218	179	42	46	577	172	170	677	541	448	307	1437	2322	1207	1746	188
Cajamarca	18	1100	1176	114	383	1127	123	125	464	473	784	688	3208	85	318	22
Tumbes	192	1803	13	50	1552	183	243	79	51	830	1177	104	592	250	1790	425
Lambayeque	0	813	45	79	1868	804	77	656	718	674	291	10	491	25	195	111
Amazonas	341	692	30	143	312	409	35	320	648	158	273	305	587	247	216	6
Junín	7	48	207	116	192	114	189	378	8	245	140	87	736	779	563	178
Ancash	0	4	824	1	8	4	1	8	77	224	50	0	1068	453	9	0
Huánuco	29	159	132	107	356	143	128	28	110	257	214	136	336	67	172	26
Lima	0	2	0	0	0	440	10	91	0	235	90	0	314	102	7	9
Pasco	0	0	22	1	6	3	0	2	30	29	0	87	80	55	38	3
Cusco	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	57	0	2	227	10
Puno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	14	4
Ayacucho	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
Huancavelica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tacna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Callao	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Apurímac	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moquegua	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arequipa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	5557	23526	8085	3349	9547	5637	4022	6344	12824	13326	16842	28084	28505	13076	18814	2390

Fuente: Red Nacional de Epidemiología (RENACE)-DGE-MINSA.
 (*) Hasta la semana epidemiológica 06 de 2015.

Fig 2. Casos de Distribución de casos de dengue por regiones del Perú. Periodo 2000 –2015.

En el caso de zika, la enfermedad es relativamente nueva en las Américas, teniendo en el Perú una población altamente susceptible. Se desconoce también el tipo de diseminación en los diversos países latinoamericanos y no existe evidencia acerca de la dinámica de transmisión del virus y la carga de enfermedad, entre otras variables epidemiológicas. La presencia concomitante de otras enfermedades endémicas como malaria, dengue, leptospirosis, enfermedad de Carrión, enfermedad meningocócica, etc., representa un problema para el Perú dado que estas enfermedades presentan cuadros clínicos similares y pueden encontrarse en forma simultánea, dificultando y confundiendo el diagnóstico. A ello se debe de sumar las preocupaciones por la potencial transmisión vertical, debido al comportamiento de la enfermedad en la

gestante y su potencial impacto sobre la salud de los neonatos por los que se recomienda el uso de métodos anticonceptivos y las recomendaciones de aborto terapéutico, los que conllevan problemas éticos intrínsecamente (Maguiña y Galan-Rodas, 2016).

FENOMENO DEL NIÑO COSTERO 2017

El creciente fenómeno del cambio climático al que se asocian una serie de fenómenos naturales, ha sido el responsable de la emergencia y diseminación de una serie de enfermedades como dengue y zika, y la de su vector *A. aegypti* en diferentes regiones del mundo. Condiciones de veranos calurosos o inviernos extremadamente fríos, a los que acompañan una serie de fenómenos naturales como inundaciones, sequías, vendavales, huracanes, tormentas tropicales, se encuentran modificando el comportamiento de las enfermedades. La presentación de los fenómenos de “El Niño” y “La Niña” suma en forma preocupante a la aparición y diseminación de una serie de episodios epidemiológicos de importancia en la salud pública. Ello lleva a que autoridades oficiales, profesionales de la salud y población en general se sumen a la vigilancia epidemiológica de enfermedades como las transmitidas por vectores afin de poner en práctica medidas de prevención y control de las mismas (Rivera, 2014).

Al ser el clima un componente importante de numerosos ecosistemas, cualquier variación de ella ha de afectar a los demás componentes de dicho ecosistema.

La interacción entre microorganismos, vectores artrópodos, reservorios animales y humanos susceptibles se altera, lo que se refleja en la variación del comportamiento de las enfermedades; provocando cambios en su incidencia, prevalencia y distribución. Por ello existe una preocupación mundial en relación al impacto que el cambio climático puede producir sobre el comportamiento epidemiológico de las enfermedades infecciosas, especialmente en países en vías de desarrollo (Greer y Fisman, 2008).

La emergencia y reemergencia de enfermedades metaxénicas en diversas regiones del planeta representan ejemplos de la asociación entre cambio climático y efectos sobre la salud humana. En el medio de ellos se deben de considerar una serie de variables que contribuyen a esa relación las que terminan teniendo como resultado un cambio en el comportamiento epidemiológico de las enfermedades transmitidas por vectores como son dengue, zika, fiebre chikungunya, malaria y enfermedad de Lyme; las cuales emergen y reemergen en áreas en las que se consideraban libres o erradicadas (Cerdeira *et al.*, 2008).

Por otro lado las precipitaciones incrementan también la población de vectores como *A. aegypti* y *Anopheles*, ya que crean sitios de crianza y estimulan la eclosión de sus huevos (Johansson *et al.*, 2009). Y por su parte, el incremento de la temperatura acelera la replicación de los virus como el del dengue y zika, incrementa el comportamiento de picadura y la tasa de reproducción del mosquito; dando lugar a

una mayor transmisión de esta enfermedad (Liu-Helmersson *et al.*, 2014; Delatte *et al.*, 2009).

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre el Fenómeno del Niño y el incremento de casos de dengue reportados, tal como ha sucedido en la costa norte del Perú en los años en los que el fenómeno natural se presentó (OPS, 2017). La Dirección General de Epidemiología (DGE) del MINSA del Perú ha notificado 9104 casos de dengue en las primeras 12 semanas epidemiológica del año 2017, lo que represento 11.4% más casos que los notificados en el mismo periodo del año 2016. De los casos del 2017, el 88% fueron notificados en los departamentos de Piura, Ica, Loreto, Ucayali, La Libertad, Ayacucho, Lambayeque y Cusco (Centro Nacional de Epidemiología, 2017).

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las enfermedades del dengue y zika son condiciones patológicas que se ven favorecidas en su presentación en zonas no endémicas debido a la presentación de condiciones climatológicas especiales las mismas que son consecuencias de fenómenos naturales como el Fenómeno del Niño y el del Niño Costero. Estos fenómenos naturales se prevén como recurrentes en la costa del país por lo que las condiciones para la reproducción y diseminación del vector de las enfermedades como dengue y zika han de permitir la aparición de brotes de estas enfermedades.

A fin de tener controlada las enfermedades de dengue y zika, se requiere la notificación temprana de signos clínicos compatibles con dichas enfermedades por parte de los afectados y la recepción de los mismos a nivel de los centros de salud, por parte del personal que atienden a los notificantes. Ello es importante para la detección temprana de los casos, la intervención en los humanos afectados y la prevención de los susceptibles, así como la intervención en ambiente para disminuir la población del vector transmisor del dengue y zika, con la finalidad de mantenerlas en un marco de control y manejo apropiado.

El año 2017, el Distrito de Pueblo Nuevo en Chincha se enfrentó a un brote de dengue y zika debido a la presentación del Fenómeno del Niño Costero lo que favoreció la presencia de un escenario epidemiológico III e índice aedico que llevo

hasta 13.67, con lo que la aparición de los casos de enfermedades hace necesaria la intervención urgente para evitar la diseminación de los mismos.

Por ello, es importante que se considere evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los casos de dengue y zika que se presentaron en el 2017 a fin de considerar dichos resultados como criterios de enfermedad ante la presencia de otros eventos similares en el futuro. Ello permitirá la intervención inmediata de los profesionales de la salud a fin de evitar la expansión de las infecciones a partir de las picaduras de individuos infectados a individuos susceptibles y consolidando acciones orientadas al control y prevención de la expansión del vector.

V. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínica epidemiológicas de los casos confirmados de zika y dengue, durante el Fenómeno del Niño Costero, atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo, provincia de Chincha.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

OE1: Describir el comportamiento temporal de los casos de enfermedad del dengue y zika atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo en el periodo de la semana epidemiológica 8 a la 36 el año 2017, así como el comportamiento de las mismas en relación a las medidas de prevención y control aplicadas durante el brote.

OE2: Clasificar información de signos clínicos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en los casos de enfermedad del dengue y zika atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo en el periodo de la semana epidemiológica 8 a la 36 el año 2017.

OE3: Describir las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con la enfermedad del dengue y zika atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo en el periodo de la semana epidemiológica 8 a la 36 el año 2017.

VI. METODOLOGÍA

6.1. Lugar de estudio.

El estudio se realizó en el Centro de Salud de Pueblo Nuevo, en el distrito de Pueblo Nuevo, Provincia de Chincha, Región Ica.

6.2. Diseño del estudio.

El estudio correspondió a una investigación de tipo descriptiva en periodo.

6.3. Población objetivo.

La población objetivo estuvo conformada por las historias clínicas de pacientes con diagnóstico definitivo de dengue o zika, de diferentes sexos y edades, que habitaron en el distrito Pueblo Nuevo, provincia de Chincha, en la Región Ica durante el Fenómeno del Niño Costero y que fueron atendidos en el Centro de Salud de Pueblo Nuevo durante el periodo de la semana epidemiológica 8 a 36 del año 2017.

Se trabajó con las historias clínicas de casos confirmados de dengue y zika en el periodo en el que se desarrolló el Fenómeno del Niño Costero. El principal criterio de inclusión fue el lugar de vivienda, es decir que los pacientes confirmados a alguna de las enfermedades en estudio (dengue o zika) hayan registrado su vivienda en el distrito Pueblo Nuevo, Chincha.

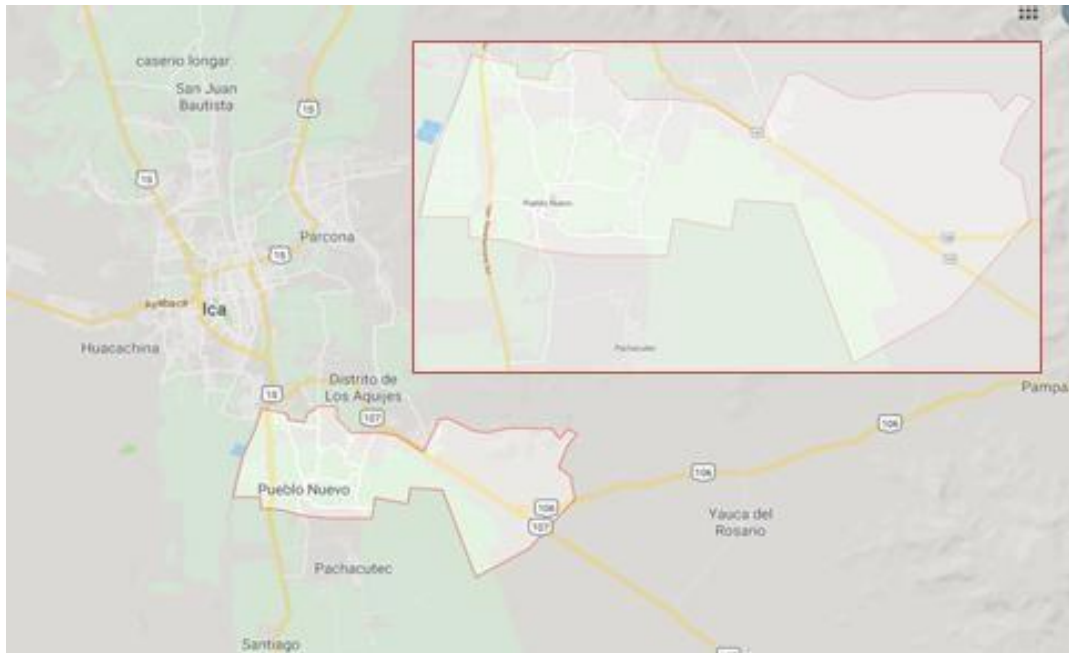


Fig. 3.- Ubicación geográfica del distrito de Pueblo Nuevo, provincia de Chincha, Región Ica – Perú.

6.4. Procedimientos y técnicas

Se desarrolló una ficha de registro de información en una base de datos en Excel que estuvo elaborada considerando la variable asociada a las manifestaciones clínicas epidemiológicas de los casos confirmados de dengue y zika.

La recolección de la información se llevó a cabo una vez que el estudio fuera autorizado por los directivos del Centro de Salud. Teniendo el acceso a las historias clínicas, se identificaron a los elementos de la muestra que cumplían con los criterios de inclusión. Se revisó la historia clínica y ficha epidemiológica de los casos

confirmados de dengue y zika mediante la prueba de aislamiento viral. Se extrajeron y codificaron los datos demográficos y los de la enfermedad en la ficha electrónica.

6.5. Plan de análisis

La información que se obtuvo en las historias fueron analizadas mediante el paquete estadístico STATA 13.0 licenciado para la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los resultados fueron resumidos utilizando estadígrafos descriptivos como la frecuencia absoluta y frecuencia relativa. La asociación entre los datos demográficos (grupo étnico y sexo) con el diagnóstico confirmado se realizó mediante la prueba de Ji Cuadrado. Los resultados se presentan en cuadros comparativos de frecuencias.

6.6. Consideraciones éticas

Para el estudio se ha considerado específicamente la información autorizada por el director del Centro de Salud de Pueblo Nuevo. La información personal alusiva a los pacientes ha sido mantenida en estricta reserva, solo se ha extraído de las historias clínicas información demográfica y los signos clínicos referidos a ellas. La información obtenida y procesada en esta investigación se orienta a fines de mejorar políticas de prevención y tratamiento del dengue y zika, en modo alguno, a ningún otro fin.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con constancia Nro. 038-04-18.

VII. RESULTADOS

El estudio recupero 130 casos con diagnóstico positivo a zika y 44 casos con diagnósticos positivos a dengue en el Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo en la provincia de Chincha durante los meses de enero - junio, periodo en el que se presentó el Fenómeno del Niño Costero el año 2017.

La distribución de los casos según semana epidemiológica, muestra que la mayor cantidad de casos se presentaron para ambas enfermedades entre las semanas 12 y 15. La mayor cantidad de casos de zika correspondió a la semana 14 y en el caso de dengue fue la semana 13. El detalle de la distribución se presenta en la figura 4.

En la figura 5 se observa la relación entre el índice aéxico y la presentación de casos de zika y dengue durante el periodo de estudio. Se observa que los casos se encontraban en aumento conforme el índice aéxico también aumentaba. En la figura 6 se grafica la relación entre medidas de intervención, índice aéxico y distribución temporal de casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Se observa que el índice aéxico y los casos de zika estaban en aumento aun cuando se desarrollaban las actividades de abatización (semana 6 a la 19). En cambio, ambas variables disminuyen cuando se realizó la campaña de nebulización la que se realizó entre la semana epidemiológica 15 a la 19 (entre el 4 de abril hasta el 9 de mayo)

La mayor cantidad de casos se reportaron en personas del sexo femenino tanto para zika (76.9%) como para dengue (63.6%). No se encontró diferencia en la proporción de afectados según sexo y el tipo de enfermedad. En el caso de pacientes femeninos para dengue (n=28), una tuvo la condición de puérpera. En el casos femeninos de zika(n=100), 25 fueron gestantes y 9 puérperas.

Los grupos etáreos en los que se agruparon la mayor cantidad de casos fue el de 20 - 24 años (16.8%) en caso de zika y entre 45 – 49 años (18.25%) en caso de dengue; aunque la distribución etárea fue amplia en ambas enfermedades. El detalle se presenta en el cuadro 2. La edad promedio de los afectados por zika fue de 28.0 años y los afectados por dengue fue de 38.6 años. No se encontró asociación entre la distribución de los grupos etáreos y la enfermedad estudiada; sin embargo si hubo diferencia entre la media de edad de los afectados en total y entre los de sexo femenino, siendo mayor para los casos de dengue. Los resultados se muestran en el cuadro 3

Respecto a la presentación de signos clínicos, los más frecuentes en ambos casos fueron rash, exantema, cefalea, mialgias, dolor ocular/retrocular y artralgia/ poliartalgia para las dos enfermedades. El detalle se presenta en el cuadro 4.

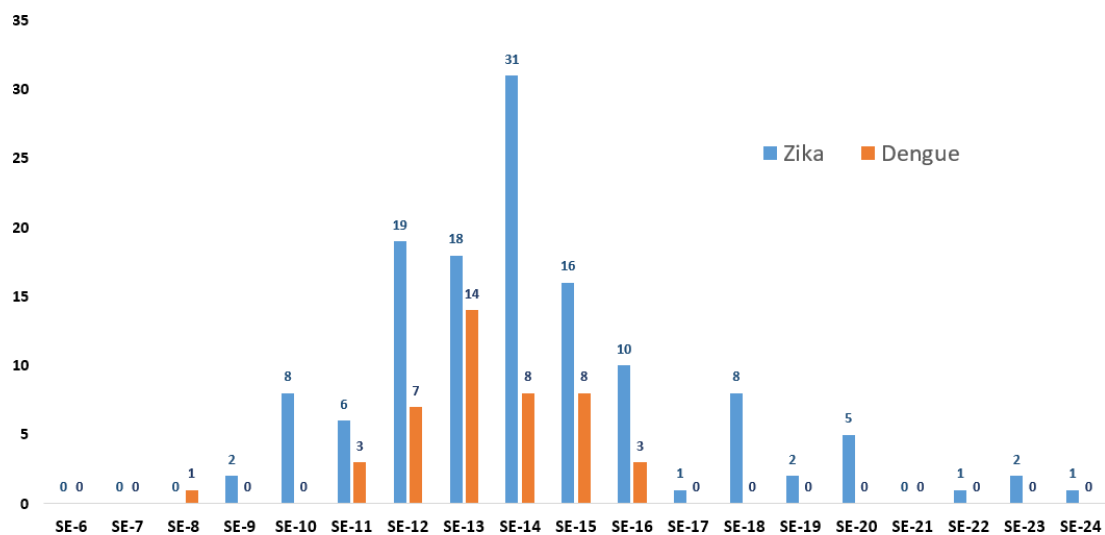


Fig. 4.- Distribución temporal de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

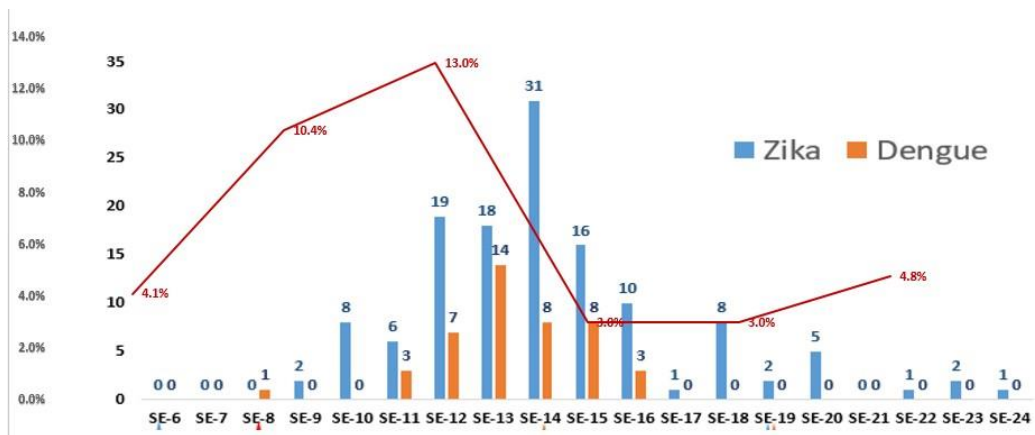


Fig. 5.- Relación entre índice ácido y presentación de casos de zika y dengue, durante las actividades de abatización durante el Fenómeno del Niño Costero.

Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

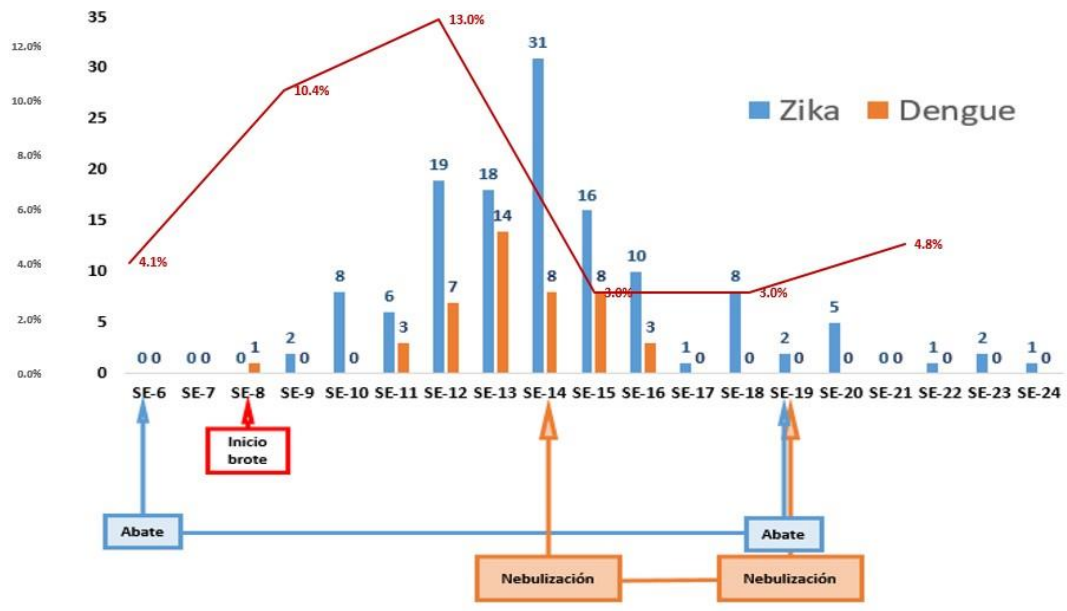


Fig. 6.- Relación entre medidas de intervención, índice aédico y distribución temporal de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero.

Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

Cuadro 1.- Distribución de los grupo etáreo y sexo de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

Variable	Zika		Dengue	
	Nro.	%	Nro.	%
Sexo				
Femenino	100	76.9	28	63.6
Masculino	30	23.1	16	36.4
Grupo etáreo				
00 - 04	14	10.8	1	2.3
05 - 09	2	1.5	--	--
10 - 14	9	6.9	--	--
15 - 19	16	12.3	2	4.5
20 - 24	21	16.2	5	11.4
25 - 29	18	13.8	7	15.9
30 - 34	14	10.8	5	11.4
35 - 39	8	6.2	3	6.8
40 - 44	6	4.6	3	6.8
45 - 49	7	5.4	8	18.2
50 - 54	3	2.3	4	9.1
55 - 59	3	2.3	1	2.3
60 - 64	2	1.5	3	6.8
65 - 69	4	3.1	1	2.3
70 - 74	1	0.8	1	2.3
75 - 79	2	1.5	--	--

Cuadro 2.- Distribución de la edad de los casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

Sexo	Zika			Dengue		
	Nro.	Media	Desviación Estándar	Nro.	Media	Desviación Estándar
Femenino	100	27.2 ^a	15.1	28	40.3 ^b	14.1
Masculino	30	30.4 ^a	23.5	16	35.4 ^a	16.4
Total	130	28.0 ^a	17.3	44	38.6 ^b	15.0

^{a,b} letras diferentes indican que las medias son diferentes estadísticamente entre las enfermedades en estudio, según sexo ($p < 0.05$)

Cuadro 3.- Frecuencia de signos clínicos reportados en casos de zika y dengue durante el Fenómeno del Niño Costero. Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo - Chincha, 2017.

Signos Clínicos	Zika		Dengue		Sig.
	(n=130)		(n=44)		
	Nro.	%	Nro.	%	
Rash	119	91.5	44	100.0	0.0452
Exantema	119	91.5	44	100.0	0.0452
Cefalea	115	88.5	43	97.7	0.0692
Mialgias	92	70.8	35	79.5	0.2548
Dolor ocular o retro ocular	59	45.4	22	50.0	0.6000
Artralgias/poliartralgia	55	42.3	23	52.3	0.2471
Fiebre	33	25.4	5	11.4	0.0521
Conjuntivitis (ojos rojos)	24	18.5	8	18.2	0.9641
Erupción cutánea	5	3.9	--	--	0.1785
Diarrea	3	2.3	--	--	0.2919
Nauseas	3	2.3	1	2.3	1.0000
Artritis	2	1.5	--	--	0.4115
Dolor lumbar	1	0.8	--	--	0.5113

VIII. DISCUSIÓN

Los cambios climáticos se asocian a emergencia y reemergencia de diferentes enfermedades entre las que destacan las de transmisión vectorial y las zoonóticas. Estas traen como consecuencia un cambio en el comportamiento epidemiológico de numerosas patologías, las cuales emergen y reemergen en áreas consideradas como libres o donde la enfermedad estaba eliminada (Cerda *et al.*, 2008). Para el MINSA resulta de particular interés el comportamiento del dengue y zika, siendo las enfermedades del grupo de las metaxénicas con mayor diagnóstico (Cabezas *et al.*, 2015).

A inicio del año 2017 el Perú se vio afectado por intensas lluvias en varias regiones del país afectando principalmente los departamentos ubicados en la costa peruana, evento climatológico que se denominó Fenómeno del Niño Costero. En ese contexto, entre los meses de enero a junio, se confirmaron 174 diagnósticos de enfermedades metaxénicas en el Centro de Salud del distrito de Pueblo Nuevo en la provincia de Chincha, predominando los casos de zika sobre los de dengue. Se debe de tener en cuenta que los registros considerados en el estudio corresponde a resultados de muestras que contaban con diagnóstico confirmado por el Instituto Nacional de Salud, por lo que el estudio no necesariamente refleja la magnitud de la enfermedad de zika y dengue que se presentó en el lugar de estudio.

Se deduce que las condiciones climatológicas producto del Fenómeno del Niño Costero favoreció la reproducción del *A. aegypti*, vector del ZIKV y DENV. A ello se puede sumar las condiciones socioeconómicas de la zona post terremoto del 2007 que habría impedido la reposición completa de los servicios de agua y desagüe (una serie de notas periodísticas revelan un pobre avance en la reconstrucción después de 10 años de ocurrido el terremoto), Estas condiciones habría favorecido la presencia de depósitos de agua sin tapar y la presencia de criaderos de mosquitos (floreros, llantas, botellas, chapas). A ello podría haberse sumado una disminución en la percepción del peligro de transmisión de dengue y zika por no ser zona endémica para dichas enfermedades.

En ambas enfermedades la mayor cantidad de casos se presentaron en las semanas epidemiológicas correspondientes al mes de marzo. Considerando que el periodo de incubación del dengue se encuentra entre 7 a 14 días (WHO, 2009; OMS, 2016; Barón y Munguía, 2017; Cabezas *et al.*, 2015) y el de zika entre 3 a 12 días (Maguiñay Galan-Rodas, 2016), la mayor exposición humana al vector se habría producido en la última semana de enero y las primeras semanas de febrero. Ello estaría asociado a que en esas épocas se alcanzaron las más altas temperaturas del verano y una mayor precipitación pluvial lo que favorecería a la replicación del vector. Ello queda evidenciado con el aumento del índice aéreo en aumento entre enero y marzo, mes en el que alcanza su máximo nivel. Estas condiciones habrían favorecido el aumento del índice de picaduras y consecuentemente aumentando la probabilidad de transmisión de los virus desde un hospedero enfermo a uno sano susceptible.

Bisset et al. (2006) mencionan que debido a que no existe una solución segura para el control del dengue (lo que se puede hacer extensivo a las demás enfermedades metaxenicas transmitidas por el *A. aegypti*) es indispensable controlar la reproducción del vector artrópodo para prevenir o reducir la transmisión. Ellos mencionan también que estas medidas de control se deben de llevar a cabo con la participación de la comunidad en busca que eliminar los criaderos del vector. Martínez (2008) menciona que las medidas de prevención deben de incluir la eliminación de criaderos entre los que se incluye la destrucción de recipientes de agua inservibles (neumáticos usados, latas, botellas, etc.), la cubierta de los recipientes de agua potable utilizado para el consumo (baldes, cilindros, tanques, etc.), la modificación de la forma de mantenimientos de flores y plantas, como el uso de arena o tierra, así como evitar aguas estancadas peri domiciliarias.

El MINSA (2010) señala otras medidas específicas para evitar el contacto con el vector de zika y dengue, entre los que se encuentra la instalación de mallas en las ventanas, puertas y otros puntos de entrada, uso de mosquiteros, repelentes e insecticidas, uso de ropa que minimice la exposición de la piel.

Las medidas de control aplicadas en caso del distrito de Pueblo Nuevo tuvieron diferentes respuestas. La abatización se realizó entre la semana 6 y la 19 con la finalidad de prevenir la proliferación del *A. aegypti*, sin embargo, a juzgar por los resultados, esta actividad no habría tenido los efectos esperados debido a que

semanas más tarde se inició el brote de dengue y zika. El realizarlo de manera no sostenida, la participación parcial de la población en la actividad (incluyó solamente 1913 viviendas inspeccionadas) y la no eliminación de los reservorios o criaderos de huevos fuera de los hogares (recién el domingo 26 de marzo del 2017 se realizó el primer recojo de criadero en el Centro de Salud Pueblo Nuevo), habrían contribuido a que el efecto de esta medida de control no sea eficiente.

El abate (temefós) es un insecticida larvicida organofosforado no sistémico, que por su efectividad larvicida y baja toxicidad, es utilizado en los programas de control de enfermedades transmitidas por mosquitos, contando con el aval de la Organización Mundial de la Salud (Chávez et al., 2005). Este producto se coloca en depósitos de agua donde se observa la presencia de larvas del *A. aegypti* o en aquellos en los que se presenta una mayor probabilidad de que se conviertan en criaderos, actividad que se encontraba bajo la responsabilidad del personal de salud (MINSA, 2010). Para que estas intervenciones tengan una mayor probabilidad de éxito se requiere sensibilizar a la población que suele darle poca importancia a las medidas preventivas como son la eliminación de los criaderos y el uso del abate; a fin de evitar la disminución del efecto de estas medidas de prevención y control.

Debido a que los casos de dengue y zika no disminuían se consideró incluir como medida a la nebulización, la cual produjo una disminución del índice aéreo y los casos de dengue y zika. Esto se realizó entre la semana epidemiológica 15 a la 19 (entre el 4 de abril hasta el 9 de mayo) la misma que incluyó 117 908 viviendas,

a

nivel de Chincha en general, considerando tres repeticiones con intervalos de 5 días y haciendo uso de camiones nebulizadores; sumándose a ello 68 nebulizaciones manuales complementarias.

Martínez (2008) y Bisset et al. (2006) mencionan que los insecticidas contra mosquitos adultos solo tienen justificación en caso de epidemia o para interrumpir la transmisión cuando existen altos niveles de infestación, en donde se suele usar principalmente los piretroides. Amparado en la situación epidemiológica que se presentaba en la zona de estudio se justificó el uso de las nebulizaciones, debido a que las medidas de prevención no pudieron contener la aparición del brote de zika y dengue. Cabezas et al., (2015) mencionan que el uso de insecticidas para eliminar mosquitos adultos solo está justificado para un control inmediato de la transmisión. Por tanto, tras la nebulización se habría producido la eliminación drástica del vector lo que trajo como consecuencia una disminución de las picaduras y la disminución de la transmisión lo que a su vez se reflejó en el número de casos de zika y dengue, los que comenzaron a disminuir en el distrito de Pueblo Nuevo.

Las nebulizaciones son utilizadas cuando las medidas preventivas como el abate y la eliminación de los criadores de los mosquitos resultan insuficientes. Sin embargo, estas deben de ser reforzadas a fin de intervenir sobre el estadio larvario y así disminuir la necesidad de intervenir sobre la presencia del vector adulto a base de nebulizaciones. Esto último ha de ser utilizado cuando las medidas preventivas sean insuficientes y requiere que el área de intervención se encuentre bien definida para

optimizar los recursos, evitar gastos innecesarios e incrementar la eficiencia y asegurar la cobertura requerida en un mínimo de tiempo.

Tomando como referencia el brote que se presentó en el distrito de Comas el año 2005, el comportamiento epidemiológico resulta ser similar según lo expresado por Cabezas (2005) quien menciona que a inicios del año 2005 se inició el control larvario mediante una campaña masiva de abatización y tratamiento de criaderos productivos de *A. aegypti* en el distrito; pero pese a ello se presentaron casos de la enfermedad entre los meses de marzo y abril con mayor intensidad. Sin embargo también infiere que los primeros casos probablemente se habrían iniciado a fines de febrero de ese año y que las medidas de preventivas tomadas habrían sido un factor para que el brote de dengue que se presentó no haya tenido el carácter explosivo, como se esperaría suceda cuando ingresa a áreas densamente pobladas.

La mayor cantidad de casos se reportaron en personas del sexo femenino tanto para zika (76.9%) como para dengue (63.6%). El modelo de estudio realizado a base de casos confirmado para ambas enfermedades no permite determinar relaciones entre sexo y probabilidad de infección. Sin embargo resulta llamativo que para ambas enfermedades la mayor cantidad de casos reportados correspondan al sexo femenino. Un estudio de factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela realizado por Rivera et al. (2011) no encontró relación entre el sexo y la presentación de la enfermedad. Sin embargo, la condición de ama de casa el mayor tiempo de presencia en la casa, lugar en el que se cría el vector, podría

hacer que las personas del sexo femenino tuvieran un riesgo mayor de ser infectadas por cualquiera de los virus que pueda albergar el *Aedes aegypti*, relación que puede considerarse en futuros estudios.

La presencia de un caso de dengue puerperal (período de tiempo que dura la recuperación completa del aparato reproductor después del parto, que suele durar entre cinco y seis semanas) debe tomarse con cuidado debido a la posibilidad de presentar secuelas pos periodo de infección. López *et al.* (2011) encontró en embarazadas que se infectaron con el serotipo 3 de dengue durante el embarazo, pérdida de memoria de hasta un año, e indican que ello puede estar relacionado con el daño encefálico de la infección por el propio virus, que produce la apoptosis celular; así como por los cambios de las citoquinas que pueden dañar el encéfalo y en las mujeres estudiadas esto ha quedado como una secuela al cabo de 1 año de haber sufrido la enfermedad.

En el caso de zika los hallazgos en gestantes y puérperas toman una importancia relevante, debido a que a partir de la epidemia presentada en Brasil, se encontró el desarrollo de microcefalia en el producto de gestantes afectadas por el zika, fenómeno que no se había observado en brotes anteriores (Zanluca *et al.*, 2015; WHO, 2016). Aunque la asociación entre zika y anomalías fetales requiere aún estudios más profundos, la evidencia actual sugiere que el virus del zika puede haber desarrollado formas para superar la defensa de la placenta y atacar al tejido neuronal del feto, causando anomalías en el neuro-desarrollo, que explicaría la presencia de los casos de microcefalia (Coronel-Rodríguez *et al.*, 2016).

Los signos y síntomas de la enfermedad y la relación entre la infección con virus de Zika durante el embarazo y las consecuencias como microcefalia, malformaciones congénitas y otras complicaciones del embarazo, como el parto prematuro y el aborto espontáneo, han sido difundidas por diversos medios de prensa y otros medios como las redes sociales (internet, instagram y otro). Esto podría haber contribuido a una mayor sensibilización de las gestantes para que al reconocer algún signo o síntoma asociado a la enfermedad, ellos recurran al Centro de Salud para su descarte o tratamiento.

La edad de los afectados fue amplia. Las características del estudio no permiten determinar alguna relación, sin embargo se debe tener en cuenta que por la forma de transmisión del dengue y zika, sería más importante la exposición por prácticas antropogénicas que factores demográficos de los individuos, como menciona Kantor (2016). A ello suma las condiciones medioambientales y las relacionadas a los aspectos sociales, culturales y económicos del medio en el que se desenvuelven las personas.

En estos aspectos, el conocimiento de la forma de transmisión de estas enfermedades y las medidas de prevención debe de ser difundidas. Estudios realizados por Becerra en Piura (2013) y Julca en Comas, Lima (2014), zonas en donde se ha presentado el dengue en el pasado; encuentran que la población estudiada tiene conocimientos acerca de la enfermedad (quien lo transmite, qué signos clínicos produce y si la

misma tiene cura), por lo que se infiere que la información difundida sobre la enfermedad ha sido recibida adecuadamente. Dado que el zika presenta formas de transmisión, signos clínicos y medidas de control similares, se pueden reforzar los conocimientos de ambas enfermedades en forma paralela.

En cuanto a los signos clínicos y sintomatología, estas eran registradas en las historias clínicas por los profesionales médicos de los establecimientos de salud lo que permitiría establecer que dicha información se aproxima a la realidad. En la historias clínicas se encontró al rash, exantema cefalea y mialgia como los predominantes tanto en casos de dengue como en los de zika. A ellos se puede sumar el dolor ocular/retrocular, artralgia/poliartralgia y la fiebre, que son otros signos clínicos que se encuentran en ambas enfermedades, aunque con una frecuencia menor. Sin embargo, los signos clínicos no son suficientes para discriminar los casos de dengue y zika por lo que se requiere la confirmación a fin de determinar el pronóstico del mismo (Kyley Harris, 2008; Lin et al., 2002; Gubler, 1998; Oishi et al., 2007).

El diagnóstico de los casos más graves es de importancia debido a que dependiendo de ello, se ha de direccionar la atención. En el caso de las formas leves o no graves la atención se puede realizar en los establecimientos del primer nivel y la atención especializada de las formas graves debe de realizarse obligatoriamente en los establecimientos del segundo y tercer nivel de atención (Cabezas *et al.*, 2015), debido a la presencia de escape grave de plasma, hemorragia grave y daño grave de órganos; lo que puede llevar a complicaciones tales como el shock hipovolémico, ascitis, falla

hepática, daño al sistema nervioso central, daño y fallo de otros órganos vitales tales como riñones y corazón, que puede conducir a la muerte del paciente (WHO, 2009; OMS, 2016; Baron y Munguía, 2017; Cabezas *et al.*, 2015).

En el caso del zika, la importancia de su diagnóstico está asociada con el individuo afectado. El cuadro clínico es muy semejante al dengue no grave y al chikungunya (Rivera-García, 2014); pero si bien es cierto que los signos clínicos no son graves, el hecho de que la infección se produzca en una embarazada puede conllevar al nacimiento de niños con microcefalia, hallazgo encontrado en la epidemia que se produjo en Brasil por lo que la OMS lo ha declarado como una nueva emergencia sanitaria (Zanluca *et al.*, 2015; WHO, 2016). También los casos de zika se encuentran asociados a la presentación del Síndrome de Guillain-Barré en 1 de 1 000 casos sintomáticos que afecta la salud de los infectados tanto a corto como largo plazo e incluso atentan contra la vida de los pacientes (Ministerio de Sanidad de España, 2015; Mlakar, 2016),

Los tiempos de incubación son aproximadamente similares (3-12 días zika y 7 a 14 días dengue) por lo que la presencia de ambos agentes en un mismo brote es frecuente, tal como se encontró en el estudio. Por ello, es necesario que las personas conozcan los signos clínicos porque al advertir su presencia se pueden notificar inmediatamente y tomar las medidas sanitarias correspondientes. Becerra (2013) realizó un estudio de conocimientos y prácticas relacionadas a la exposición de dengue en Piura, zona endémica a la enfermedad, y encontró que las personas

reconocieron como signos clínicos compatibles con dengue la fiebre, dolor articular, muscular y abdominal y las náuseas; mientras que en un estudio similar realizado en el distrito de Comas - Limas, Julca (2014), lugar donde esporádicamente se han presentado brotes de dengue, los entrevistados reconocieron principalmente como signo de dengue a la fiebre y en menor proporción el dolor muscular.

El reconocimiento de los signos clínicos también está asociado con una notificación oportuna e inicio de la investigación epidemiológica. La confirmación de los casos es importante a fin de tomar las medidas de control sobre la población del vector evitando las picaduras y diseminación de la enfermedad del dengue o zika. Cabezas (2005) menciona que cuando se está frente al brote de una enfermedad febril, es necesario tener la confirmación diagnóstica en el más corto plazo para diseñar e implementar oportunamente las medidas de control. Desde el punto de vista clínico, la notificación de los signos clínicos al Centro de Salud es importante para que los profesionales competentes activen la alerta sanitaria y se efectúen los protocolos establecidos a fin de que se realice la atención, diagnóstico y tratamiento correspondiente a la brevedad posible para así evitar las consecuencias de la enfermedad.

Al no disponer de vacunación para proteger a la población humana y siendo la picadura del vector la principal forma de transmisión del dengue y zika, las estrategias preventivas deben estar dirigidas a disminuir la población del *A. aegypti*, evitando su reproducción. El conocimiento de la enfermedad es importante pero no ha

de ayudar a la prevención si es que no hay cambio en la actitud y las prácticas en relación a la exposición a estas enfermedades. Sin embargo, Hoyos y Pérez (2009) mencionan que el conocimiento de las enfermedades mejora la posibilidad de promover campañas de prevención, en comparación a poblaciones en las que el desconocimiento de estos temas es mayor.

Una serie de factores globales han favorecido la diseminación del vector transmisor del dengue y zika entre las que se encuentran la falta de medidas de control de los mosquitos, ausencia de nuevos productos para combatirlos, la urbanización no ordenada que genera hacinamiento, la migración a la ciudad de pobladores de zonas endémicas en busca de mejores oportunidades y condiciones de vida, el fenómeno del calentamiento global que crea condiciones ambientales favorable para la sobrevivencia y proliferación del vector, y el incremento de los viajes aéreos y marítimos intercontinentales que serían los medios como se traslada el vector a grandes distancias (Maguiña et al., 2005).

En el aspecto local las necesidades básicas insatisfechas en las poblaciones de urbanizaciones emergentes favorecería la presentación de casos de dengue. La falta de agua por ejemplo, resulta un factor importante debido a que por su ausencia la población se ve en la necesidad de abastecerse a través de cisternas y almacenando el agua en cilindros, tanques, baldes, los que sin la protección adecuada se convierten en nidos para el depósito de los huevos del *A. aegypti* y la proliferación del vector. En este sentido, la limpieza frecuente de los tanques o depósitos donde se almacene el

agua, resultan en una medida preventiva básica. Para ello, esta limpieza debe de realizarse de manera cuidadosa usando escobillas y detergente para evitar que en las paredes de los depósitos se mantengan huevos o larvas del vector. Después de limpiado y almacenado el agua, los recipientes deben ser cubiertos para evitar que el vector deposite sus huevos en el agua limpia, condición que favorecería la proliferación (Cabezas, 2005).

Otras medidas complementaria involucra desechar objetos como neumáticos viejos, tarros y otro tipo de contenedores o envases de agua que puedan ser utilizados como escondite para el vector, especialmente en las épocas de presentación de lluvias. También se debe considerar el uso de tierra o arena húmeda en reemplazo del agua en floreros a fin de evitar que dicho medio sea utilizado por el vector del dengue y zika como nicho.

Las medidas de protección también involucran el uso de barreras físicas para el ingreso del vector a las viviendas (ventanas y puertas) o el de mosquitero cubriendo los alrededores de las camas. A ello se suma el uso de loción repelente cuando las barreras físicas resulten insuficientes o cuando las personas se movilizan a otras zonas en donde el riesgo de exposición al *A. aegypti* es frecuente. Cabezas *et al.* (2015) señala que el uso de insecticidas para eliminar mosquitos adultos se ha limitado a los casos de brotes epidémicos a fin de realizar el control inmediato de la transmisión, por tanto todas las medidas preventivas que involucren la eliminación de

los criaderos y el vector en su estadio larvario, resultaría suficiente para evitar la presencia del vector adulto.

IX. CONCLUSIONES

El estudio características clínica epidemiológica de los casos confirmados de dengue y zika durante el Fenómeno del Niño Costero, atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo, provincia de Chincha llegó a las siguientes conclusiones:

- a. En el periodo enero – julio se confirmaron 130 casos con diagnóstico positivo a zika y 44 casos con diagnósticos positivos a dengue, presentándose la mayor cantidad de casos entre las semanas 12 y 16 para ambas enfermedades.
- b. La abatización no represento una medida eficiente para el control de la reproducción del vector *A. aegypti* observándose un aumento del índice aéxico y número de casos confirmados de zika y dengue durante las primeras semanas de aplicada dicha intervención.
- c. La nebulización fue la medida de control más eficiente para el control de la población del vector *A. aegypti* lo que se reflejó en una disminución del índice aéxico y número de casos confirmados de zika y dengue pos intervención.
- d. No se encontró asociación en la distribución de los casos de zika y dengue tanto por sexo como por grupo etareo de los afectados.
- e. Los signos clínicos que se presentaron con mayor frecuencia en ambas enfermedades fueron rash, exantema, cefalea, mialgias, dolor ocular/retrocular y artralgia/ poliartralgia.

X. RECOMENDACIONES

A partir de los resultados del estudio “Características clínica epidemiológica de los casos confirmados de dengue y zika durante el Fenómeno del Niño costero, atendidos en el Centro de Salud del distrito Pueblo Nuevo, provincia de Chincha” se presentan las siguientes recomendaciones:

- a. Desarrollar campañas comunicacionales en la población del distrito de Pueblo Nuevo a fin de hacer llegar información acerca del reconocimiento de signos clínicos de dengue y zika, las consecuencias de la enfermedad y la importancia de notificar, diagnosticar e intervenir en forma temprana dichas enfermedades.
- b. Mantener la vigilancia y control de la población del *A. aegypti* y atender en forma oportuna la notificación de signos clínicos sospechosos de casos sospechosos de dengue y zika a fin de confirmar su presencia e intervenir en forma temprana en las personas y en el ambiente.
- c. Desarrollar campañas de comunicación en la población acerca de las medidas de prevención ambiental y personal, que se debe practicar a fin de disminuir los criaderos del vector *A. aegypti* y la exposición a la picadura de los mismos.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acosta-Bas, C., & Gómez-Cordero, I. Biología y Métodos Diagnósticos del Dengue. *Revista Biomédica* 2005; 16:113-137.
2. Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, et al. Fatal zika virus infection in girl with sickle cell disease, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(5):925-7.
3. Aspilcueta-Gho, D., Benites Villafane, C., Sánchez, C., Menel, M., Yberico, C., & Gilmer, J. Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 2017; 63(1), 57-64.
4. Barón Cruz, A., & Munguía Maradiaga, I. Dengue, chikungunya, zika y mayaro, amenazas para la salud en Honduras. *Rev. fac. cienc. méd.(Impr.)*, 2017; 14(1), 44-57.
5. Becerra L. Evaluación de conocimientos y prácticas asociados a la exposición del virus del dengue en pobladores de los distritos de Castilla y Piura, departamento de Piura-Perú. Tesis Médico Veterinario Zootecnista. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 2014; 22p.
6. Bello B, Cruz N, Álvarez M, Chao F, García V, et al. Medicina de Desastres. La Habana, Cuba. Ed. Ciencias Médicas. 2004; 206p.
7. Bisset JA, Rodríguez MM, Fernández D, Palomino M. Resistencia a insecticidas y mecanismos de resistencia en *A. aegypti* (Diptera: Culicidae) de 2 provincias del Perú. *Rev Cubana Med Trop.* 2007;59(3):202-8.

8. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: insecticidas, mecanismos de acción e resistencia. Epidemiol Serv Saude. 2007;16(4):279-93.
9. Brasil P, Pereira JP, Gabaglia CR, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro-Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. N Engl J Med. 2016 Mar 4[epub ahead of print].
10. Brathwaite Dick O, San Martin JL, Montoya RH, del Diego J, Zambrano B, Dayan GH. The history of dengue outbreaks in the Americas. Am J Trop Med Hyg. 2012 Oct;87(4):584-93.
11. Brisola-Marcondes C, Ximenes-Melo MF. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia) mosquitoes*. Rev Soc Bras Med Trop. 2016; 49(1):4-10.
12. British Broadcasting Corporation. Chile, Isla de Pascua: Cómo convivir con el mosquito *Aedes aegypti* y evitar la fiebre Zika. Cordova: Servicio de Infectología Hospital Nuestra Señora de la Misericordia; 2016
13. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. Acta Med Port. 2015;28(6):679-80.
14. Cabezas, C. Reemergencia del dengue en Lima: crónica de una enfermedad anunciada. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 2005; 22(3), 159-160.
15. Cabezas, C., Fiestas, V., García-Mendoza, M., Palomino, M., Mamani, E., & Donaires, F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. Revista peruana de medicina experimental y salud pública, 2005;32, 146-156.

16. Cabezas, C., Fiestas, V., García-Mendoza, M., Palomino, M., Mamani, E., & Donaires, F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 2015;32, 146-156.
17. Cabezas-Sánchez C. Enfermedades infecciosas desatendidas: un permanente reto para la salud pública y la equidad en el Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(2):326-35
18. Cáceres, O. Detección rápida de los serotipos del virus dengue en el mosquito *Aedes aegypti*. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 2003;20(3), 156-158.
19. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, *et al*. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo- controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 11; 384(9951):1358-65.
20. Carvajal A, Peña S, Oletta J. Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. *Med Interna*. 2015;31(1):8-15.
21. Catillo-García S, Bistel-Expósito R, Díaz-Gonzales M, Galindo-Santana B, Toledo-Rodríguez I. El virus Zika se propaga en América Latina. *BOLIPK*. 2015;25(46):362.
22. Center for Disease Control and Prevention, *CDC*. Zika virus. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2016
23. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya Virus: transmission [Internet]. Atlanta: CDC; 2015. Disponible en :<http://www.cdc.gov/chikungunya/transmission/index.html>

24. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú SE 12-2017 (del 19 al 25 de marzo). Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/12.pdf>
25. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. El Virus del Zika. Prevención [Internet]: Atlanta: CDC: c2016 Disponible en: <http://www.cdc.gov/Zika/es/prevenci%C3%B3n/index.html>
26. Cerda, J., Valdivia, G., Valenzuela, B., Teresa, M., & Venegas, J. Cambio climático y enfermedades infecciosas: un nuevo escenario epidemiológico. *Revista chilena de infectología*, 2008;25(6), 447-452.
27. Coronell-Rodríguez, W., Arteta-Acosta, C., Suárez-Fuentes, M. A., Burgos-Rolon, M. C., Rubio-Sotomayor, M. T., Sarmiento-Gutiérrez, M., & Corzo-Díaz, C. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista chilena de infectología*, 2016;33(6), 665-673.
28. Da Fonseca BA, Fonseca SN. Dengue virus infections. *Curr Opin Pediatr*, 2002; 14:67-71.
29. Delatte, H.; Gimonneau, G.; Triboire, A.; Fontenille, D. Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *J. Med. Entomol.* 2009; 46, 33–41.
30. Department of Public Health of California, Division of Communicable Disease Control. Hoja Informativa sobre *Aedes aegypti* – (Mosquito de la Fiebre Amarilla). California: Health And Human Services Agency; 2014.

31. Donaires, F., Fiestas, V., Pachas, P., Zavala, R., López, J., Suarez, V.; Perú, Ministerio de Salud. Revisión sistemática sobre la terapia de reposición de fluidos en los pacientes con dengue según gravedad: Notas técnicas [Internet]. Lima: MINSA; 2012. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administor%2C%20editor/publicaciones/2018-07-11/01_SERIE_NOTA_TECNICA_N_01-2012_Revision_sistemica_sobre_la_terapia_de_reposicion_de_fluidos_en_los_pacientes_con_dengue_segun_gravedad.pdf
32. Driggers, R. W., Ho, C. Y., Korhonen, E. M., Kuivanen, S., Jääskeläinen, A. J., Smura, T., ... & Timofeev, J. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *New England Journal of Medicine*, (2016); 374(22), 2142-2151.
33. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009; 360(24):2536-43.
34. Durand-Velazco S, Fiestas-Solorzano V, Sihuincha-Maldonado M, Chavez-Lencinas C, Vasquez-Vela V, Torrejon-Flores C, *et al*. Impacto de la epidemia de dengue con un nuevo linaje del DENV-2 Genotipo Americano / Asiático en la demanda de servicios del hospital de Apoyo de Iquitos “Cesar Garayar García”. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(1):157-9.
35. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas- yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374(7):601-4.

36. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall A. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virology Journal*. 2013;10:311.
37. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Ondo SM, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A new threat from *Aedes albopictus*? *PLOS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2681.
38. Greer A, Ng V, Fisman D. Climate change and infectious diseases in North America; the road ahead. *Can Med Assoc J* 2008; 178:715-22.
39. Gubler D. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:480-96.
40. Hales S, Weinstein P, Soares Y, Woodward A: El Niño and the dynamics of vectorborne disease transmission. *Environ Health Perspect* 1999, 107:99-102.
41. Harrower, J., Kiedrzyński, T., Baker, S., Upton, A., Rahnama, F., Sherwood, J., ...& Pulford, D. Sexual transmission of Zika virus and persistence in semen, New Zealand, 2016. *Emerging infectious diseases*, 2016;22(10), 1855.
42. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(9):1347-50.
43. Herrera, J. V. Prevención y control de la Malaria y otras enfermedades transmitidas por vectores en el Perú. *Revista peruana de epidemiología*, 2003; 11(1).
44. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 2016; 387(10020):719-21.

45. Hoyos Rivera, A., & Pérez Rodríguez, A. Nivel de conocimientos sobre el dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Revista cubana de salud pública*, 2009;35(4), 161-172.
46. Johansson, M; Cummings, D; Glass, G. Multiyear climate variability and dengue—El Niño southern oscillation, weather, and dengue incidence in Puerto Rico, Mexico, and Thailand: A longitudinal data analysis. *PLoS Med.* 2009, 6, e1000168.
47. Julca D. Nivel de conocimientos y prácticas preventivas asociadas a la exposición del virus del dengue en pobladores del Distrito de Comas. Tesis Médico Veterinario Zootecnista. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 2014. 25p.
48. Kantor, I. N. Dengue, Zika y chikungunya. *Medicina (Buenos Aires)*, 2016; 76(2), 93-97.
49. Kyle J, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annual Rev Microbiol.* 2008; 62:71-92.
50. Leiva N, Caceres O. Variabilidad genética de *Aedes aegypti* en algunas áreas del Perú usando Single Stranded Conformational Polymorphism (SSCP). *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2004;21(3).157-166.
51. Lima EP, Paiva MH, de Araujo AP, da Silva EV, da Silva UM, de Oliveira LN, *etal.* Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceara, Brazil. *Parasit Vectors.* 2011; 12;4:5.

52. Lin C, Lei H, Shiau A, Liu H, Yeh T, Chen S, *et al.* Endothelial cell apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 via production of nitric oxide. *J Immunol.* 2002;169:657-64.
53. Lindenbach B, Thiel H, Rice C. Flavivirus: The virus and their replication. In: Knipe D, Howley Peter. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1101-52.
54. Liu-Helmersson, J.; Stenlund, H.; Wilder-Smith, A.; Rocklöv, J. Vectorial Capacity of *Aedes aegypti*: Effects of Temperature and Implications for Global Dengue Epidemic Potential. *PLoS ONE* 2014, 9, e89783
55. López Barroso, R., Deulofeu Betancourt, I., Fayad Saeta, Y., & Macias Navarro, M. M. Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 2011; 63(3), 206-210.
56. Lucey DR, Gostin LO. The emerging Zika pandemic: enhancing preparedness. *JAMA.* 2016;315(9):865-6.
57. Maguiña Vargas, C., Osoreo Plengue, F., Suárez Ognio, L., Soto Arquiniño, L., & Pardo Ruiz, K. Dengue clásico y hemorrágico: una enfermedad reemergente y emergente en el Perú. *Revista Medica Herediana*, 2005;16(2), 120-140.
58. Maguiña, C., & Galán-Rodas, E. El virus Zika: una revisión de literatura. *Acta Médica Peruana*, 2016;33(1), 35-41.
59. Mamani E, Alvarez C, Garcia MM, Figueroa D, Gatti M, Guio H, *et al.* Circulación de un linaje diferente del virus dengue 2 genotipo America / Asia en la región amazónica del Perú, 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(1):72-7.

60. Mattar VS, González TM. Now is the time for the Zika virus. Revista MVZ Córdoba. 2015;20(2):4511-2.
61. McCarthy M. Zika virus transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. BMJ. 2016 Feb 4;352:i720.
62. Ministério da Saúde. Microcefalia-Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015
63. Ministerio de Salud (MINSA). Aprendiendo de la experiencia: lecciones aprendidas para la preparación y respuesta en el control vectorial ante brotes de dengue en el Perú. Lima. 2011a. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1828.pdf>
64. Ministerio de Salud (MINSA). Incidencia acumulada de dengue sin señales de alarma, con señales de alarma y dengue grave por regiones en el Perú 2011. Bol Epidemiol (Lima). 2011b; 20(52).
65. Ministerio de Salud (MINSA). Resumen de las enfermedades o eventos bajo vigilancia epidemiológica en el Perú. Bol Epidemiol (Lima). 2014; 23(22):442-6.
66. Ministerio de Salud El Salvador. Dirección Vigilancia Sanitaria. Alerta epidemiológica por virus Zika VIGEPES, SIMMOW [Internet]. Bol. Epid. 2015 7):10-16. Disponible en: https://www.salud.gob.sv/archivos/vigi_epide2015/boletines_epidemiologicos2_015/Boletin_epidemiologico_SE192015.pdf.
67. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Centro Nacional de Epidemiología. Protocolo de vigilancia epidemiológica enfermedad febril por

virus zika [Internet]. 1ra ed. Guatemala: Centro Nacional de Epidemiología; 2015 Disponible en:

<http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Protocolo%20Zica.Pdf>

68. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España. Madrid: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias; 2015 Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/E/RR_Zika_version-Final_4Dic2015.pdf
69. MINSA Perú, 2018 Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Disponible en:
70. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-8.
71. Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for avaccine. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:587-619.
72. Murrell S, Wu SC, Butler M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. *Biotechnol Adv*. 2011;29(2):239-47.
73. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Van-Mai C. Potential sexual transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(2):359-61.
74. Nicastrì E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi M, Ippolito G. Persistent detection of Zika Virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(32):1-4.

75. Núñez, E., Vásquez, M., Beltrán-Luque, B., & Padgett, D. Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta Médica Peruana*, 2016;33(1), 42-49.
76. Ochoa-Ortega M, Casanova-Moreno M, Díaz-Domínguez M. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. *AMC*. 2015;19(2):189-202.
77. Oishi K, Saito M, Mapua C, Natividad F. Dengue illness: Clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother*. 2007;13:125-33.
78. Oliveira CS, da Costa-Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(2):103-5.
79. Oliveira-Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves-Sampaio S, Bispo-de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 47(1):6-7.
80. OPS. Emergencia por impacto del Fenómeno “El Niño Costero” – Perú, 2017. Disponible en:
http://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=3710:emergencia-por-impacto-del-fenomeno-el-nino-costero-2017-peru&Itemid=1060
81. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad por el virus Zika [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado el 19 de enero de 2016]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/Zika/es/>
82. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Dengue y Dengue grave. [Internet] Washington D.C.: OMS; 2016 Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

83. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas. Bolivia: Washington, DC; 2010.
84. Organización Panamericana de Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS). Alerta epidemiológica. Infección por virus Zika; mayo 2015 [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2016 Disponible en:
85. Ortega C, Villamil L, Cediel N, Rosenfeld C, de Meneghi D, de Rosa M, et al. 2005. Las redes SAPUVET y SPVet: un modelo de integración en materia de salud pública veterinaria entre Europa y América Latina. Rev Panam Salud Pública. 17(1): 60-65.
86. Ortega LM. Dengue: un problema siempre emergente. Epidemiólogos Boletines IPK N° 5 y 6 del 2002. URL disponible en <http://www.dhsint.com/epidemiologos/Buscador/abstract/106/106.asp>
87. PAHO/WHO. Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. Washington, DC: PAHO; 2014.
88. PAHO/WHO. Los casos de dengue en las Américas se quintuplicaron en diez años, según nuevos datos de la OPS/ OMS. Washington, D.C: PAHO; 2014.
89. PAHO/WHO. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Epidemiological Week / EW 53(Updated Jan 19, 2015). Washington, D.C.: PAHO; 2015. Disponible en: <http://www.paho.org>
90. Pancharoen C, Kulwichit W, Tantawichien T, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection: a global concern. J Med Assoc Thai 2002; 85 (Suppl 1):S25-33.

91. Prasad Liyanage, Hasitha Tissera, Maquins Sewe, Mikkel Quam, Ananda Amarasinghe, Paba Palihawadana, et al. A Spatial Hierarchical Analysis of the Temporal Influences of the El Niño-Southern Oscillation and Weather on Dengue in Kalutara District, Sri Lanka. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 1087.
92. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Segundo Informe sobre Desarrollo Humano en Centroamérica y Panamá; 2003 [Internet]. San José: PNUD; 2003 Disponible en: http://www.estadonacion.or.cr/files/biblioteca_virtual/centroamerica/002/indice_II_ERCA-region02.pdf
93. Rivera García, O. (2014). *Aedes aegypti*, virus dengue, chinkugunia, zika y el cambio climático. Máxima alerta médica y oficial. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 15(10).
94. Rivera, A. H., Rodríguez, A. P., & Meléndrez, E. H. Factores de riesgos asociados a la infección por dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. Dengue infection associated-risk factors with in San Mateo, Anzoátegui, Venezuela. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 2011;27(3), 388-395.
95. Rivera-García O. *Aedes aegypti*, virus dengue, Chinkuguya, Zika y el cambio climático. Máxima alerta médica y oficial. *REDVET*. 2014; 15(10):1-10.
96. Rodríguez-Morales A, Willamil-Gómez W. El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. *Infectio*. 2016;20(2):59-61.
97. Rodríguez-Morales AJ. No era suficiente con Dengue y Chikungunya; llegó también Zika. *Arch Med*. 2015; 11(2):e3.

98. Santacoloma Varon L, Chaves Cordoba B, Brochero HL. Susceptibilidad de *Aedes aegypti* a DDT, deltametrina y lambdacialotrina en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(1):66-73.
99. Schneider J, Droll D. A timeline for dengue in the Americas to December 31, 2000 and noted first occurrences. Washington, DC: PAHO; 2001.
100. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, HorovitzDDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:59-62.
101. Secretaría de Salud (HN), Sub-Secretaría de Riesgos Poblacionales, DirecciónGeneral Promoción de la Salud, Programa Nacional de Prevención y Control del Dengue. Lineamientos del manejo clínico de pacientes con dengue. Honduras: Secretaría de Salud; 2011.
102. Secretaría de Salud (HN), Unidad de Vigilancia de la Salud. Lineamientos generales para personal de salud por infección de Virus Zika. Tegucigalpa: Secretaría de Salud; 2015.
103. Seijo A. Dengue grave: generalidades e inmunopatogenia. En: Dengue grave. Asociación de Alergia, Asma e Inmunología "Buenos Aires". Junio 1999.
104. Shapshak P, Somboonwit C, Foley B, Alrabaa S, Wills T, Sinnott J. Zika Virus. Global virology I - identifying and investigating viral diseases. In Shapshak P, Sinnott TJ, Charurut Somboonwit H, Kuhn J, Editores. New York: Springer; 2015
105. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen vV, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012;366(15):1423-32.

106. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):63-7.
107. Suarez L. Situación del Dengue en el Perú. MINSA Dirección General de Epidemiología. 2011
108. Tolle M. Mosquito-borne diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2009;39:97-140.
109. Troyano J. M., Suy, A., Fernández M. C., Viñuela, M. C., Bernabéu, R., & Rodó, C. Procedimiento de manejo de la infección por virus Zika durante el embarazo y en recién nacidos [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; Abr 2017 [citado 26 Feb 2018].
110. Valero N. Virus Zika: ¿Otro arbovirus emergente en Venezuela? *Invest Clin.* 2015;56(3):241-2.
111. Velandia, M., & Castellanos, J. E. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infectio*, 15(1).
112. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):113-23. doi: 10.1056/NEJMoa1411037.
113. World Health Organization, WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO; 2009.
114. World Health Organization, WHO. Zika virus. Ginebra: World Health Organization; 2016

115. Yanez P, Mamani E, Valle J, Garcia MP, Leon W, Villaseca P, *et al.* Variabilidad genética del *Aedes aegypti* determinada mediante el análisis del gen mitocondrial ND4 en once áreas endémicas para dengue en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(2):246-50.
116. Yauch LE, Shresta S. Dengue virus vaccine development. *Adv Virus Res*. 2014;88:315-72. doi: 0.1016/B978-0-12-800098-4.00007-6.
117. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110:569-72.