



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DENGUE SEVERO Y/O DENGUE CON
SEÑALES DE ALARMA ASOCIADO A
LA CIRCULACIÓN DE SEROTIPOS Y
SU IMPLICANCIA EN LA
RENUENCIA AL CONTROL
VECTORIAL DEL AE. AEGYPTI EN
LOS HOGARES

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR
EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA

JORGE LUIS CAÑARI CASAÑO

LIMA - PERÚ
2023

ASESORA

Valerie A. Paz-Soldan, PhD, MPH

CO ASESOR

Andrés G. Lescano, PhD, MHS, MHS

JURADO DE TESIS

DRA. GABRIELA SALMON MULANOVICH

PRESIDENTA

DRA. AMY CELESTE MORRISON

VOCAL

DR. RICARDO CASTILLO NEYRA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi madre Florencia, por su amor eterno hacía mí.

A Gandy, por su amor y acompañamiento constante.

A mis hermanos y familiares, por su aliento y compañía.

A Valerie mi mentora, por su enseñanza, motivación y aliento a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS.

A Willy por su enseñanza y motivación.

A los docentes del programa por su enseñanza.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

La presente tesis fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e

Innovación Tecnológica (FONDECYT/CIENCIA ACTIVA, número de beca:

EF033-235-2015). Este estudio recibió además financiamiento parcial por el

Centro

Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de

América (D43TW007393).

DENGUE SEVERO Y/O DENGUE CON SEÑALES DE ALARMA ASOCIADO A LA CIRCULACIÓN DE SEROTIPOS Y SU IMPLICANCIA EN LA RENUENCIA AL CONTROL VECTORIAL DEL AE. AEGYPTI EN LOS HOGARES

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	tesis.sld.cu Fuente de Internet	<1%
5	doku.pub Fuente de Internet	<1%
6	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1%
7	www2.montgomeryschoolsmd.org Fuente de Internet	<1%

cdn.www.gob.pe

Tabla de Contenidos

RESUMEN

ABSTRACT

1	INTRODUCCIÓN	1
2	HIPÓTESIS GENERAL	3
3	INVESTIGACIÓN 1 (Infección secundaria a nivel poblacional asociada a dengue severo).....	4
3.1	JUSTIFICACIÓN	4
3.2	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
3.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS:	12
3.4	METODOLOGÍA	12
3.4.1	Diseño	12
3.4.2	Diseño muestral.....	12
3.4.3	Muestreo.....	13
3.4.4	Procedimientos del estudio	13
3.4.5	Variables de estudio	14
3.4.6	Procesamiento y análisis estadístico	17
3.4.7	Potencia estadística	19
3.5	RESULTADOS	20
3.5.1	Resultados descriptivos de nuestra muestra de estudio.....	20
3.5.2	Asociación entre el número estimado de población en riesgo de segundas infecciones y la incidencia de dengue severo y/o dengue con señales de alarma.28	
3.5.3	Análisis complementarios.	30
3.6	DISCUSIÓN	34
3.7	CONCLUSIONES	39
4	INVESTIGACIÓN 2 (Experiencia cercana con dengue severo asociado a renuencia al control vectorial).....	40
4.1	JUSTIFICACIÓN	40
4.2	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	46
4.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS:	46
4.4	METODOLOGÍA	47

4.4.1	Diseño	47
4.4.2	Diseño muestral.....	48
4.4.3	Muestreo.....	50
4.4.4	Procedimientos del estudio	51
4.4.5	VARIABLES DE ESTUDIO	52
4.4.6	Procesamiento y análisis estadístico	57
4.4.7	Potencia estadística	58
4.5	RESULTADOS.....	60
4.5.1	Descripción general de la población estudiada	60
4.5.2	Análisis bivariado entre la renuencia de cada actividad del control vectorial y sus principales predictores.	62
4.5.3	Razones principales de la renuencia de la fumigación y el tratamiento focal. 63	
4.5.4	Resultado principal: Asociación entre la experiencia cercana con DS- DCSA y la renuencia a las actividades de control vectorial.	65
4.5.5	Preferencias de horarios, medios de comunicación y recomendaciones.	70
4.6	DISCUSIÓN	74
4.7	CONCLUSIONES	79
5	ASPECTOS ÉTICOS	80
6	LIMITACIONES.....	81
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
8	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: El dengue es un problema de salud pública endémico en Perú y otros países tropicales. A nivel individual, se sabe que el dengue severo está asociado a una segunda infección o a diferencias en la virulencia de los serotipos. Sin embargo, los factores que aumentan el riesgo de dengue severo a nivel poblacional aún son desconocidos. Por ello, en el primer estudio se utilizó data secundaria para estimar la población en riesgo de segundas infecciones, para luego explorar su asociación con la incidencia de dengue severo o dengue con señales alarma (DS-DCSA). También se exploró la asociación de la incidencia de DS-DCSA con otros predictores como la circulación de serotipos, el total de establecimientos de primer nivel de atención y las condiciones socioeconómicas de la región. Además, al no existir una vacuna efectiva contra el dengue para la población general, la principal estrategia para la prevención son las actividades de control vectorial del *Ae. Aegypti* en los hogares (fumigación, tratamiento focal y recojo de criaderos). Sin embargo, se ha observado renuencia a estas actividades. En el segundo estudio, se exploró la asociación entre la renuencia a cada una de las actividades de control vectorial y la experiencia cercana con DS-DCSA, así como su relación con otros potenciales predictores.

Pregunta de la investigación 1: ¿Un mayor número estimado de personas en riesgo de una segunda infección está asociada a un mayor riesgo en la incidencia acumulada de DS-DCSA? **Métodos:** Es un estudio ecológico, observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo. Se realizó análisis de bases de datos secundaria de casos de dengue e identificación de tipos de serotipo en muestras analizadas por el Ministerio de Salud. Se utilizó un modelo de regresión binomial

negativa mixta para medidas repetidas en el tiempo para estimar la asociación entre la incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes y la población estimada en riesgo de segundas infecciones, así como otros factores potencialmente asociados con el desenlace. Se analizaron los datos de 13 años (2007-2019) para 19 regiones del Perú. Se estimaron razones de incidencia (IRR) crudas y ajustadas utilizando el comando “menbreg” en Stata. Para la estimación de la asociación de interés, se consideraron variables de ajuste como el índice de pobreza, total de establecimientos de primer nivel de atención y tipos de serotipo circulantes (o combinaciones de serotipos). **Resultados:** En total se analizaron 13 años de datos desde el 2007 al 2019 en 19 regiones del Perú, haciendo un total de 247 años región. Se analizaron los datos de cerca de 40 mil muestras analizadas de identificación de tipo de serotipos, de los cuales el 58.5% de datos correspondían al serotipo DENV-2, el 27.0% al DENV-1, el 10.2% al DENV-3 y solamente el 4.3% al DENV-4. Con respecto a los casos de dengue analizados, el 86.4% correspondía a dengue sin señales de alarma, el 13.2% a dengue con señales de alarma y el 0.5% a dengue severo. Las 4 regiones con mayores incidencias de DS-DCSA y con mayor identificación de tipos de serotipos fueron Loreto, Piura, Madre de Dios y Ucayali. No se encontró una asociación significativa entre la población estimada en riesgo de segundas infecciones y la incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes (IRRa 1.00, IC 1.00-1.01). Sin embargo, la circulación múltiple donde estuvo presente el serotipo DENV-2, se asoció a un mayor riesgo de incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes (DENV-123: IRRa 6.62 IC 2.19 – 20.01; DENV-23: IRRa 3.87 IC 1.26 – 11.85)

Pregunta de la investigación 2: ¿Existe asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA y la renuencia al control vectorial en hogares? **Métodos:** Es un estudio transversal vía encuesta a residentes con muestreo probabilístico en distritos endémicos de dengue de Piura (La Unión, Chulucanas y La Matanza) y Loreto (Iquitos y Punchana). Se estimaron razones de prevalencia (RP) crudas y ajustados utilizando el modelo de regresión logística ordinal entre la experiencia cercana con DS-DCSA y los niveles de renuencia (no renuente, renuente a veces y renuente siempre) a cada una de las actividades de control vectorial en hogares utilizando variables confusoras predefinidas. **Resultados:** Se aplicaron 883 encuestas. Solamente el 15% de la población de estudio tuvo experiencia cercana con DS-DCSA y se reportaron mayores niveles de renuencia (renuente siempre y renuente a veces) a la actividad del recojo de criaderos (54%), seguido de la fumigación (20%); el tratamiento focal tuvo menor nivel de renuencia (7%). En el modelo de regresión ajustada no se encontró la asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA y cada una de las actividades del control vectorial, sin embargo, la variable que mejor explicó los niveles de renuencia fue la percepción de la efectividad del producto o intervención. Percibir que el producto utilizado en la fumigación/tratamiento focal es efectivo se asoció a tener menos riesgo de ser renuentes a estas actividades (RPa 0.31 IC 0.17-0.56 para fumigación; RPa 0.23 IC 0.10-0.54 para tratamiento focal). Del mismo modo, tener una percepción de que el recojo de criaderos funciona se asoció a un menor riesgo de ser renuentes a esta actividad (RPa 0.32 IC 0.17-0.60).

Conclusiones: La circulación del serotipo DENV-2 o su combinación se asociaron mayores razones de promedio de incidencia de DS-DCSA. Por otro

lado, demostrar eficientemente la efectividad de las actividades de control vectorial puede disminuir la renuencia de la población.

Palabras clave: Dengue, renuencia, control vectorial, serotipos

ABSTRACT

Introduction: Dengue is an endemic public health problem in Peru and other tropical countries. At the individual level, it is known that severe dengue is associated with a second infection or with differences in the virulence of the serotypes. However, the factors that increase the risk of severe dengue at the population level are still unknown. Therefore, in the first study, secondary data was used to estimate the population at risk of second infections and to later explore its association with the incidence of severe dengue or dengue with alarm signs (DS-DCSA). The association of the incidence of DS-DCSA with other predictors such as the circulation of serotypes, the total number of first-level care establishments, and the socioeconomic conditions of the region was also explored. In addition, since there is no effective vaccine against dengue for the general population, the main prevention strategy is vector control activities for *Ae. Aegypti* in homes (fumigation, focal treatment, and collection from breeding sites). However, hesitancy to these activities has been observed. In the second study, the association between hesitancy to each of the vector control activities and close experience with DS-DCSA was explored, as well as its relationship with other potential predictors.

Research Question 1: Is a higher estimated number of people at risk of a second infection associated with a higher risk in the cumulative incidence of DS-DCSA?

Methods: It is an ecological, observational, analytical, longitudinal, and retrospective study. Analysis of secondary databases of dengue cases and identification of serotype types in samples analyzed by the Ministry of Health was carried out. A mixed negative binomial regression model for repeated measures

over time was used to estimate the association between the cumulative incidence of DS-DCSA per 100,000 inhabitants and the estimated population at risk of second infections, as well as other factors potentially associated with the outcome. Data from 13 years (2007-2019) for 19 regions of Peru were analyzed. Crude and adjusted incidence ratios (IRRs) were estimated using the “menbreg” command in Stata. To estimate the association of interest, adjustment variables such as the poverty index, the total number of primary care facilities, and circulating serotype types (or combinations of serotypes) were considered. Results: In total, 13 years of data were analyzed from 2007 to 2019 in 19 regions of Peru, making a total of 247 region years. The data of about 40 thousand samples analyzed for serotype identification were analyzed, of which 58.5% of the data corresponded to the DENV-2 serotype, 27.0% to DENV-1, 10.2% to DENV-3 and only 4.3% to DENV-4. Regarding the dengue cases analyzed, 86.4% corresponded to dengue without alarm signs, 13.2% to dengue with alarm signs, and 0.5% to severe dengue. The 4 regions with the highest incidence of DS-DCSA and with the highest identification of serotype types were Loreto, Piura, Madre de Dios, and Ucayali. No significant association was found between the estimated population at risk of second infections and the cumulative incidence of DS-DCSA per 100,000 inhabitants (IRRa 1.00, CI 1.00-1.01). However, multiple circulations where the DENV-2 serotype was present were associated with a higher risk of cumulative incidence of DS-DCSA per 100,000 inhabitants (DENV-123: IRRa 6.62 IC 2.19 – 20.01; DENV-23: IRRa 3.87 CI 1.26 – 11.85)

Research question 2: Is there an association between close experience with DS-DCSA and hesitancy to vector control in households? Methods: It is a cross-

sectional study via a survey of residents with probabilistic sampling in dengue-endemic districts of Piura (La Unión, Chulucanas, and La Matanza) and Loreto (Iquitos and Punchana). Crude and adjusted prevalence ratios (PR) were estimated using the ordinal logistic regression model between close experience with DS-DCSA and levels of hesitancy (not hesitancy, sometimes hesitancy, and always hesitancy) to each of the vector control activities in households using predefined confounding variables. Results: 883 surveys were applied. Only 15% of the study population had close experience with DS-DCSA and higher levels of hesitancy (always hesitancy and sometimes hesitancy) to the activity of collecting from breeding sites (54%), followed by fumigation (20%); the focal treatment had a lower level of hesitancy (7%). In the adjusted regression model, no association was found between the close experience with DS-DCSA and each of the vector control activities; however, the variable that best explained the levels of hesitancy was the perception of the effectiveness of the product or intervention. Perceiving that the product used in fumigation/focal treatment is effective was associated with having less risk of being hesitancy to these activities (RPa 0.31 IC 0.17-0.56 for fumigation; RPa 0.23 IC 0.10-0.54 for focal treatment). In the same way, having a perception that the collection from hatcheries works was associated with a lower risk of being hesitancy to this activity (RPa 0.32 IC 0.17-0.60).

Conclusions: The circulation of the DENV-2 serotype or its combination was associated with higher average incidence rates of DS-DCSA. On the other hand, efficiently demonstrating the effectiveness of vector control activities can decrease population hesitancy.

Keywords: Dengue, hesitancy, vector control, serotypes

1 INTRODUCCIÓN

El dengue, considerado un problema de salud pública, es endémico en el Perú al igual que en otros países con climas tropicales. Es producido por un virus RNA para el que se conocen 4 serotipos (denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). El virus del dengue (DENV) es transmitido principalmente por la picadura del mosquito hembra infectado del género *Aedes*: en el Perú es principalmente *Ae. aegypti* y en algunos lugares *Ae. Albopictus*. Según la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2009 en base a criterios de signos y síntomas, el dengue se clasifica en dengue severo (presentación severa de la enfermedad que incluye choque y sangrado), dengue con señales de alarma y dengue sin señales de alarma. Los factores que afectan el dengue severo aún no están del todo claros. A nivel individual, en general se ha planteado que el dengue severo está asociado a una segunda infección (infección por segunda vez con algún serotipo distinto al de la primera infección) o alternativamente a diferencias en la virulencia de los serotipos; pero también puede deberse a algunas características individuales de las personas (edad, sexo, comorbilidades, estado nutricional y la genética). A nivel poblacional, la severidad del dengue podría ser explicado por el aumento de la población en riesgo a segundas infecciones, por la circulación múltiple de serotipos, por la virulencia del serotipo circulante, entre otros factores.

Por otro lado, se sabe que al no existir un tratamiento efectivo o vacuna contra dengue para la población en general, el manejo de la enfermedad se realiza principalmente en base al criterio de diagnóstico clínico y la atención

oportuna para evitar la progresión a cuadros severos de la enfermedad del dengue; mientras que la principal estrategia para controlar o prevenir la transmisión del virus es controlar o eliminar al vector (control vectorial). En el Perú las actividades de control aplicadas son la fumigación, el tratamiento focal y el recojo de criaderos. Sin embargo, estas actividades requieren recursos del sistema para poder tener un buen alcance poblacional y de la participación masiva de la población, situación que no se logra con éxito debido a la renuencia de algunos a participar en estas actividades de control vectorial. Es probable que un factor que pueda explicar los niveles de renuencia es la experiencia cercana con dengue severo o dengue con señales de alarma de los participantes; es decir, las personas que han experimentado cercanamente las formas severas de la enfermedad podrían estar sensibilizados y en consecuencia podrían tener menos niveles de renuencia y mayor aceptación a las actividades de control vectorial.

Por ello, en el primer estudio se estimará la asociación entre el número estimado de personas en riesgo de una segunda infección con el riesgo de la incidencia acumulada de DS-DCSA a nivel poblacional. En el segundo estudio se explorará la asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA con la renuencia al control vectorial del *Ae. Aegypti* en los hogares.

2 HIPÓTESIS GENERAL

El dengue severo no solo es una consecuencia de la transmisión previa del dengue, sino también puede afectar la transmisión futura influyendo en las conductas preventivas de la población.

3 INVESTIGACIÓN 1 (Infección secundaria a nivel poblacional asociada a dengue severo)

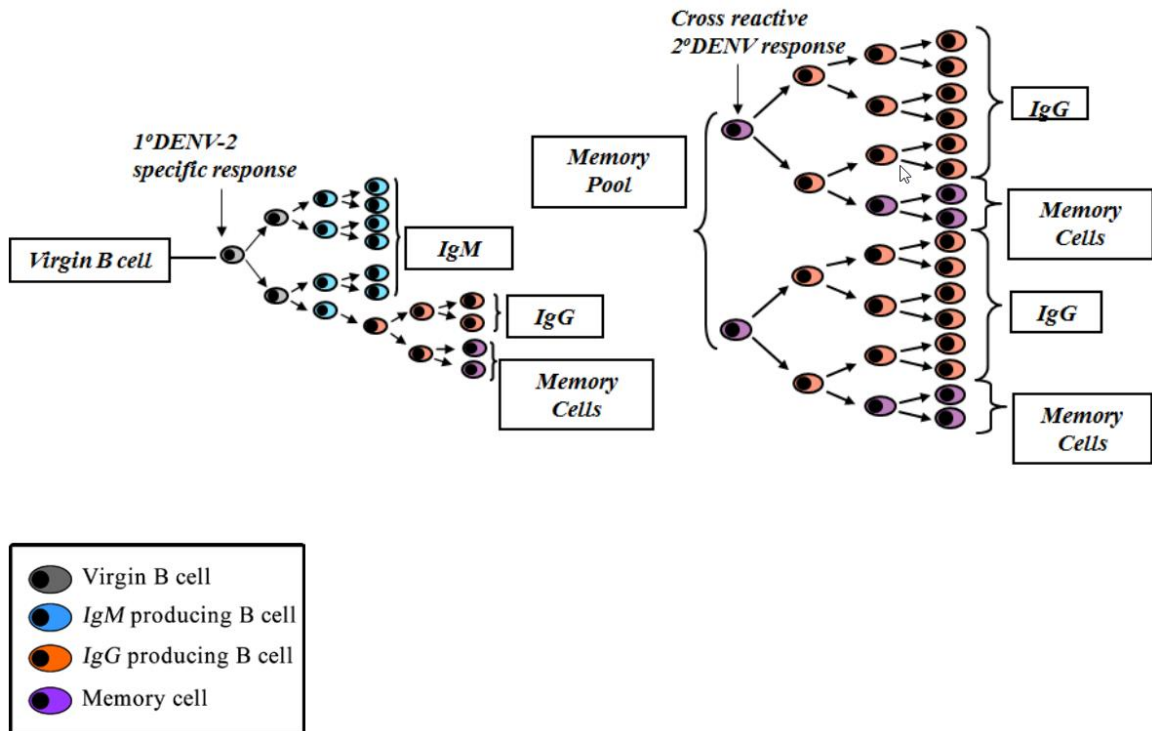
3.1 JUSTIFICACIÓN

A nivel individual, se ha documentado que el riesgo de dengue severo puede deberse a la virulencia del virus (1) a las características propias del serotipo (con sus linajes y variantes) (1,2) y a otros factores de riesgo propios de cada paciente como son la edad, sexo, el estado nutricional, la genética y tener comorbilidades como la diabetes y enfermedades renales (3–6). Sin embargo, lo que más se ha reportado es el riesgo de dengue severo por una segunda infección, es decir una nueva infección con algún serotipo distinto al de la primera infección (7–10) y que el riesgo a dengue severo disminuye en la tercera y cuarta infección (11). No toda segunda infección conlleva al desarrollo de dengue severo (12,13) y también puede desarrollarse dengue severo en una primera infección (9,14).

El mecanismo que explica el riesgo de desarrollar dengue severo por una segunda infección se denomina “original antigenic sin” (15,16). Se sabe que poco después de una primera infección con algún serotipo de DENV, las células B proliferan y producen principalmente inmunoglobulinas M y G (IgM y IgG) en contra del serotipo infectante. Un subconjunto de células B se convierte en células de memoria que brindan protección de por vida contra el tipo DENV infeccioso en el futuro (reinfeción) (17). En una segunda infección, las células B de memoria, como respuesta principal, producen anticuerpos de alta afinidad (para el serotipo anterior) que se unen infructuosamente a los epítomos específicos de la proteína viral alterada (del

nuevo serotipo) e inhiben la producción de anticuerpos eficaces para la infección con el nuevo serotipo, y como resultado, hay una respuesta inmune menos eficaz en contra de la segunda infección (15,16) (Figura 1). A este mecanismo se le conoce como reacción cruzada (“cross-protection”) de serotipos y ocurre porque los serotipos de dengue tienen similar envoltura o proteínas E, y durante una segunda infección (o tercera o cuarta infección), se pueden producir anticuerpos de reacción cruzada (heterotípicos) contra todos los tipos de DENV siempre en cuando estas infecciones posteriores a la primera se den dentro de periodos cortos de 6 meses a 2 años (18,19) ya que los títulos neutralizantes se encuentran elevados. Sin embargo, pasado este tiempo, estos títulos neutralizantes decaen hasta un umbral determinado y luego ya no ofrecen la protección cruzada ante una segunda infección, permitiendo que el virus con el nuevo serotipo infecte a las células receptoras para IgG, proliferen y generen una mayor respuesta inflamatoria. A este mecanismo se le conoce como “mejora dependiente de anticuerpos” (antibody dependent enhancement, ADE) (20,21).

Figura 1:
 Respuesta inmunitaria a las segundas infecciones con un nuevo serotipo de DENV (17)



Fuente: Figura tomada del curso de “manejo de casos clínicos de dengue” del CDC (17)

El riesgo a dengue severo a nivel poblacional se ha estudiado poco. En base a la literatura revisada se puede mencionar que los siguientes factores podrían explicar el riesgo a dengue severo a nivel poblacional: 1) el aumento de la población susceptible de segundas infecciones; 2) la circulación de múltiples serotipos, sus variantes o reintroducciones; 3) inadecuada vigilancia y control vectorial (que no logra contener brotes); 4) la inadecuada respuesta hospitalaria y limitado personal capacitado para manejo de casos; y 5) las condiciones sociales y económicas de una región o lugar endémico determinado que limitan acceso a manejo médico (Figura 2).

Figura 2: Posibles factores que aumentan el riesgo de dengue severo a nivel poblacional



Fuente: Elaboración propia

Población susceptible a segundas infecciones:

Estudios realizados a nivel individual sugieren que hay mayor riesgo a dengue severo en la segunda infección con un serotipo distinto al de la primera infección (7–10). En el Perú se tiene la circulación de los 4 serotipos de dengue en estos últimos 15 años, por ello es probable que se tenga población expuesta a primeras, segundas, terceras y cuartas infecciones con dengue. Sin embargo, el riesgo a segundas infecciones (y por ende a dengue severo) se puede

incrementar con la introducción de un serotipo a regiones donde aún no circulaba o con la circulación de múltiples serotipos (22). En este sentido el riesgo a dengue severo se da por la presencia de población susceptible a una segunda infección debido a la circulación previa.

Tipo de serotipo circulante:

Dado que existe 4 tipos de serotipos de dengue, una persona puede tener dengue hasta 4 veces, sin embargo, según estudios se ha reportado que el serotipo DENV-2 ha estado involucrado mayormente en las presentaciones severas de la enfermedad (23) aunque también se ha reportado casos severos de dengue con la presencia de los serotipos DENV-1 y DENV-3 (24). Sin embargo, también se piensa que la introducción de nuevas variantes (genotipos) de los serotipos pueden incrementar el riesgo de casos severos de la enfermedad (25).

Estrategia de vigilancia de control vectorial:

Otro aspecto importante que puede contribuir a un menor riesgo de segundas infecciones a nivel poblacional son las actividades de vigilancia y control vectorial en los hogares. Como se sabe, un control efectivo de la población vectorial puede ayudar a cortar la cadena de transmisión del virus (al no haber vector) y como consecuencia podría disminuir la intensidad de la transmisión. Sin embargo, el control vectorial en hogares requiere de una participación masiva de la población; la efectividad de esta puede ser limitada por falta de recursos del sistema de salud y/o debido a la renuencia de algunas personas al

control vectorial (este aspecto sobre la renuencia al control vectorial se desarrollará en mayor profundidad en el segundo estudio).

Capacidad de respuesta hospitalaria:

La capacidad de respuesta hospitalaria también puede contribuir indirectamente a las presentaciones de casos severos a nivel poblacional en ciertas condiciones. Una capacidad limitada de atención hospitalaria en una región o lugar endémico determinado durante un brote epidémico (ya sea por la insuficiente capacidad hospitalaria o por el colapso del sistema de salud (26,27)) podría conllevar a un limitado monitoreo y atención oportuna de los casos leves de dengue, aumentando la posibilidad de progreso a las formas más severas de la enfermedad (28,29).

Condiciones sociales y económicas:

Las condiciones sociales y económicas de una región o lugar endémico determinado también pueden estar relacionados indirectamente con las presentaciones de dengue severo. Por un lado, en los lugares endémicos, los residentes pueden haber desarrollado una percepción de que hagan lo que hagan, les dará dengue; a la vez, como el dengue severo es un evento poco frecuente, es posible que los residentes tengan menor percepción a sufrir de dengue severo. Como resultado, es probable que los residentes no sigan las recomendaciones básicas de prevención contra el dengue y sean más propensas a tener mayores conductas de riesgo (como, por ejemplo, ser renuentes al control vectorial, no cubrir el agua almacenada, etc.). Por otro

lado, en lugares endémicos urbanos/periurbanos con pobreza, es probable que no se tenga un sistema adecuado de saneamiento y red de agua pública lo que obliga a los residentes al almacenamiento del agua para consumo. También es probable en lugares de pobreza que los residentes tengan menor posibilidad económica y nivel educativo para buscar ayuda rápidamente o sentir que se pueden proteger adecuadamente. Todos estos aspectos podrían conllevar a que, cuando las personas se enfermen con dengue (dengue con señales de alarma, por ejemplo, durante un brote), tarden mayor tiempo en buscar ayuda eficiente para un manejo adecuado de la enfermedad (para evitar complicaciones), y como resultado se puede tener retrasos en los diagnósticos, tratamientos y en el tiempo de hospitalización, que según algunos estudios también son factores de riesgo para dengue severo (30,31). Todos estos aspectos mencionados en este último componente pueden contribuir a la hiperendemicidad, al permitir la presencia del vector de forma constante por prácticas de prevención inadecuadas y al tener residentes con mayores conductas de riesgo a no cumplir las recomendaciones de prevención del dengue.

Finalmente, realizar estudios prospectivos que 1) evalúen en el tiempo el orden o la secuencia de la infección de los serotipos asociado al riesgo a dengue severo o 2) que evalúen el riesgo a dengue severo asociado a una co-circulación múltiple, pueden ayudar a tener un mejor entendimiento de la incidencia de dengue severo o sus factores de riesgo a nivel poblacional. Sin embargo, estos estudios resultan logísticamente complejos de implementar debido a que la prevalencia de dengue severo es muy baja (menos del 1% de

los casos totales de dengue (32)) y debido a que se necesitaría de un largo periodo de seguimiento; como resultado, estos estudios podrían no tener la potencia estadística suficiente para explorar esta asociación, y pueden requerir elevados costos para implementar estos estudios.

Este estudio tiene importancia de salud pública ya que aprovecha la información agregada a nivel poblacional de los sistemas de vigilancia epidemiológica de dengue y de identificación de los serotipos a partir de muestras analizadas por los laboratorios de referencias regionales, para tratar de contribuir en el conocimiento de los factores asociados al dengue severo a nivel poblacional. Debido a que el dengue severo es un evento poco frecuente se ha visto conveniente evaluarlo juntamente con el dengue con señales de alarma como una sola variable. Por ello en el presente estudio se estimará la asociación entre el número estimado de personas en riesgo de una segunda infección con el riesgo de la incidencia acumulada de dengue severo o dengue con señales de alarma (DS-DCSA). También como objetivos secundarios, se estimará la asociación entre otros potenciales predictores con la incidencia acumulada de DS-DCSA.

3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Un mayor número estimado de personas en riesgo de una segunda infección está asociada a un mayor riesgo en la incidencia acumulada de dengue severo y/o dengue con señales de alarma?

3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estimar la asociación entre la circulación específica de cada serotipo o su combinación con la incidencia acumulada de dengue severo y/o dengue con señales de alarma (DS-DCSA).

3.4 METODOLOGÍA

3.4.1 Diseño

Este es un estudio retrospectivo ecológico, analítico y longitudinal a nivel región semestre. Se utilizaron los datos del sistema de vigilancia epidemiológica de dengue del CDC-Perú y los reportes de la identificación de serotipos de las muestras analizadas por el INS y por los laboratorios de referencia a nivel nacional. Ambos tipos de información fueron agregados a nivel región año desde el 2007 hasta el 2019.

3.4.2 Diseño muestral

3.4.2.1 Población

La población del estudio son 19 regiones del Perú con reportes de casos de dengue severo y/o dengue con señales de alarma y con reportes de identificación de serotipos de dengue.

3.4.2.1.1 Criterios de inclusión

- Regiones con reportes de casos de dengue severo y/o dengue con señales de alarma y regiones con reportes de identificación de serotipos de dengue en el Perú durante el 2007 al 2019.

3.4.2.1.2 Criterios de exclusión

- Regiones sin reportes de casos de dengue severo y/o dengue con señales de alarma por al menos 4 años consecutivos, o
- Regiones sin reportes de identificación de serotipos de dengue por al menos 4 años consecutivos.

3.4.3 Muestreo

3.4.3.1 Tipo de muestreo

Muestreo al 100% de cobertura de 19 regiones del Perú entre el 2007 y el 2019.

3.4.4 Procedimientos del estudio

3.4.4.1 Preparación

Se realizaron las coordinaciones correspondientes para la obtención de las bases de datos de casos de dengue al CDC-Perú y los datos de serotipos circulantes al INS-MINSA para el periodo de estudio 2007-2019. Adicionalmente se obtuvo información a nivel región para el periodo de estudio el índice de pobreza y total de establecimientos de salud (EESS) de primer nivel de atención.

3.4.4.2 Tamizaje y enrolamiento

No aplica.

3.4.4.3 Fuente de datos

- Casos de dengue severo del sistema de vigilancia epidemiológica del CDC-INS-MINSA Perú (2011 al 2019).
- Data con identificación de serotipos de dengue desde el 2011 al 2019 del sistema de NETLAB del INS-MINSA que cuenta con información de laboratorios de referencia regional y nacional.
- SUSALUD: Data de total de EESS del primer nivel de atención (incluyendo públicos/privados).
- INEI: Proyecciones poblacionales a nivel región-año 2007 al 2019.
- INEI: Proyecciones de pobreza a nivel región-año 2007 al 2019.

3.4.5 Variables de estudio

3.4.5.1 Variable desenlace (dependiente) y co-variable principal (independiente)

Variable dependiente: Incidencia acumulada de dengue severo y/o dengue con señales de alarma (DS-DCSA) por región año por 100 000 habitantes. Es una variable de naturaleza numérica y medida en escala de razón

Definición operacional: Se estimó sumando el total de casos de DS-DCSA dividido por la población en cada región multiplicado por 100 000 habitantes. Para calcularlo se empleó los datos del sistema de vigilancia

epidemiológica de dengue del CDC-Perú y la proyección de población de habitantes según el INEI para cada región y año.

Fórmula: Incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes=
(Total de casos de DS-DCSA / población por región año) * 100 000
habitantes

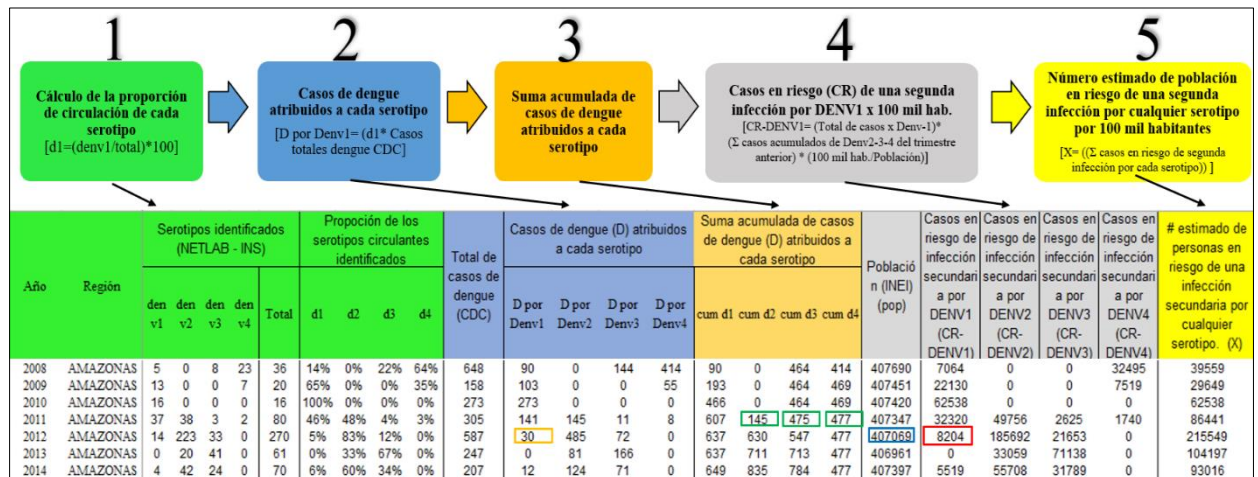
Variable independiente: Número estimado de personas en riesgo de una segunda infección con dengue a nivel región-año. Es una variable de naturaleza numérica y medida en escala de razón

Definición operacional: Expresa la cantidad de personas en riesgo de una segunda infección por cualquier serotipo. Para su estimación se tomó en cuenta: a) la información de identificación de circulación de serotipos por región-año, b) los casos totales de dengue para cada región año, c) la atribución de casos de dengue según circulación de serotipos, c) la suma acumulada de casos de dengue (atribuidos a cada serotipo) en el tiempo y la d) la proyección de población total según región-año (Figura 3).

Los procedimientos para su cálculo fueron los siguientes (pasos del 1 al 5). Primero se calculó la proporción de circulación de cada serotipo (1) en base a la identificación de los tipos de serotipos (data NETLAB-INS) por región y año. Luego con la información del total de casos de dengue (data CDC-MINSA) se calculó los casos de dengue atribuidos a cada serotipo (2) (en base a la proporción de la circulación estimada). Seguidamente se

estimó la suma acumulada de casos de dengue atribuidos a cada serotipo (3) (ya que se supone que los casos atribuidos de dengue de cada serotipo son casos nuevos). Posteriormente se estimó el total de casos en riesgo de una segunda infección para cada serotipo por 100 mil habitantes (4) tomando en cuenta la circulación previa de los demás serotipos. Finalmente, para obtener la población estimada en riesgo de una segunda infección por cualquier serotipo (5) se sumó la población estimada en riesgo de segunda infección de cada serotipo estimada en la etapa anterior.

Figura 3: Procedimiento del cálculo del número estimado de personas en riesgo de una segunda infección por región- semestre, totalizando las estimaciones separadas realizadas para cada serotipo

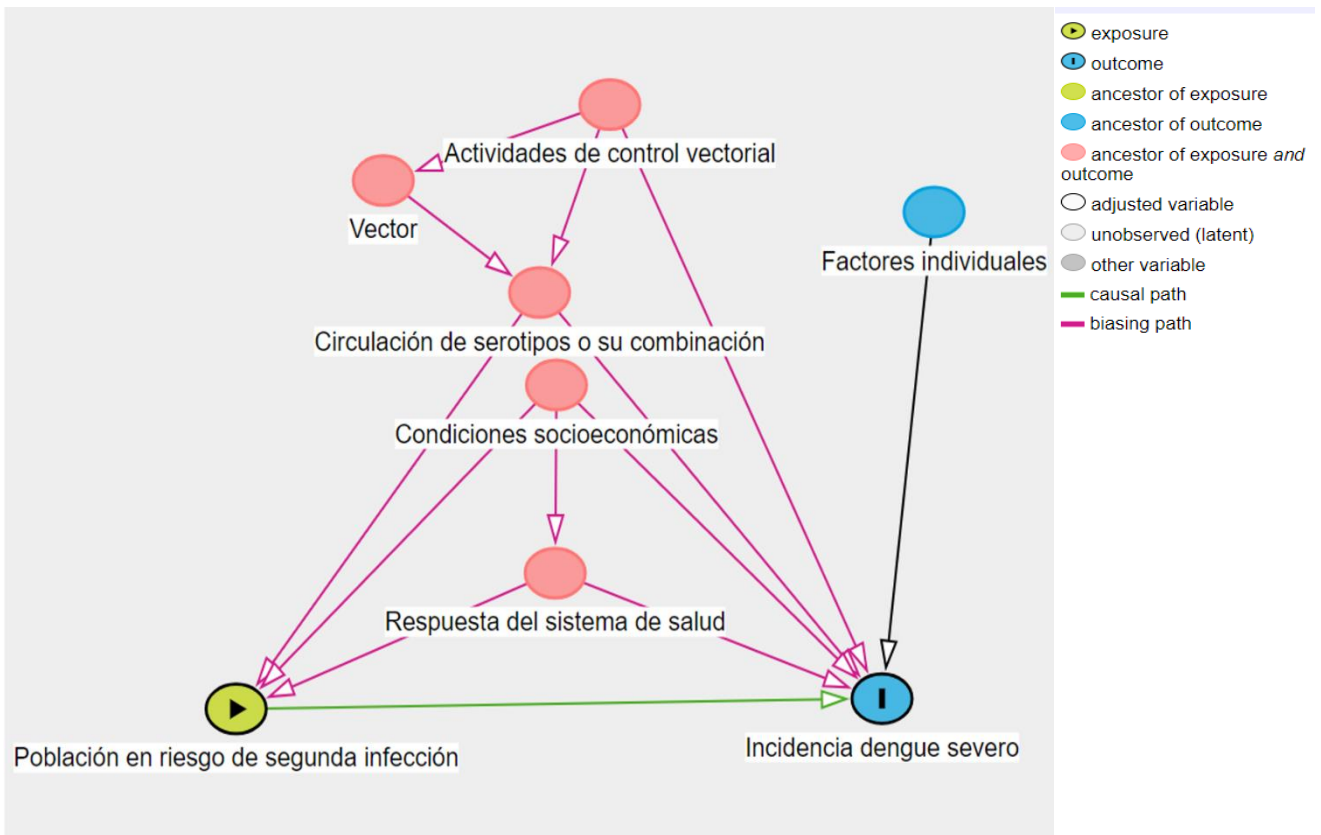


Fuente: Elaboración propia

Covariables: Adicionalmente se considerarán las siguientes variables para el ajuste del modelo de regresión:

- Circulación de cada serotipo o su combinación.
- Total de EESS de primer nivel de atención sobre población a nivel región.
- Índice de pobreza por región según el INEI

3.4.5.2 Gráfico acíclico dirigido (DAG)



3.4.6 Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó la limpieza de la base de datos excluyendo del análisis observaciones según los criterios de inclusión y exclusión determinado. En el análisis descriptivo se realizaron tablas resumen y gráficos de tendencia de las variables de interés. Se utilizó un modelo de regresión binomial negativa mixta para medidas repetidas en el tiempo para estimar la asociación entre la incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes y la población estimada en riesgo de segundas infecciones, así como otros factores potencialmente asociados con el desenlace. Se estimaron razones de incidencia acumulada (IRR) crudas

y ajustadas utilizando el comando “menbreg” en Stata, para ello también se evaluó multicolinealidad entre los predictores. Para la estimación de la asociación de interés, se consideraron variables de ajuste como el índice de pobreza, total de establecimientos de primer nivel de atención y tipos de serotipo circulantes (o combinaciones de serotipos). Los análisis se realizarán con un nivel de significancia (α) de 0.05 y con un nivel de confianza del 95% usando Stata 17.0 (Stata Corp., College Station, Texas - Estados Unidos).

Ecuación del modelo

$$\ln(Y_c) = \beta_0 + \beta_1 x_{c1} + \beta_2 x_{c2} + \beta_3 x_{c3} + \beta_4 x_{c4} + \omega_c$$

Donde:

- x_c representa el nivel poblacional.
- Y_c es la variable dependiente, es decir, la incidencia acumulada de DS-DCSA por 100 mil habitantes.
- x_{c1} es el número estimado de personas en riesgo de una segunda infección con dengue a nivel región-año.
- x_{c2} representa la circulación específica de cada serotipo o su combinación.
- x_{c3} es el total de EESS de primer nivel de atención sobre población a nivel región.
- x_{c4} es el índice de pobreza por región.
- ω_c es el error del modelo.

- Los coeficientes β_0 , β_1 , β_2 , β_3 , y β_4 representan los efectos de las variables correspondientes sobre el logaritmo natural de la incidencia acumulada de DS-DCSA.

3.4.7 Potencia estadística

En total 19 regiones cumplen los criterios de inclusión y exclusión, totalizando 247 regiones-año. Aplicando la penalización con efecto de diseño de 2.0, el tamaño de muestra efectiva sería 124 (50% de la muestra inicial). Dado que tanto el desenlace y exposición de interés son variables numéricas continuas, se estimó la potencia estadística para correlaciones bajas entre 0.2 a 0.4 a un nivel de confianza del 95%. Se calculó una potencia estadística de al menos 61% para correlaciones de 0.2 o superiores (Tabla 1). El cálculo fue realizado utilizando el software PASS (33) (Tabla 1).

Tabla 1: Cálculo de la potencia estadística para muestra penalizada con correlaciones bajas

One Correlation Power Analysis

Numeric Results when Ha: R0<>R1

Power	N	Alpha	Beta	R0	R1
0.60974	124	0.05000	0.39026	0.00000	0.20000
0.88750	247	0.05000	0.11250	0.00000	0.20000
0.92763	124	0.05000	0.07237	0.00000	0.30000
0.99801	247	0.05000	0.00199	0.00000	0.30000
0.99664	124	0.05000	0.00336	0.00000	0.40000
1.00000	247	0.05000	0.00000	0.00000	0.40000

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Resultados descriptivos de nuestra muestra de estudio.

En base a los criterios de inclusión y exclusión propuestos, las regiones de Apurímac, Arequipa, Huancavelica, Moquegua y Tacna fueron excluidas del análisis.

Las regiones analizadas en el presente estudio fueron Amazonas, Ancash, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Ica, Junín, La Libertad, Lambayeque, Lima, Loreto, Madre de Dios, Pasco, Piura, Puno, San Martín, Tumbes y Ucayali. Se analizaron en total 13 años, haciendo un total de muestra de 247 años-región.

3.5.1.1 Serotipos de dengue

Desde el 2007 al 2019 el INS y/o los laboratorios de referencia regional han analizado cerca de 40 mil muestras dentro del sistema de vigilancia del dengue y que son registradas dentro del sistema NETLAB del INS. En base a las muestras analizadas, el serotipo que más ha circulado en nuestro país es el serotipo DENV-2 (58.5%), seguido del serotipo DENV-1 (27.0%) y en menor medida el serotipo DENV-3 (10.2%) y DENV-4 (4.2%). Solamente 5 regiones (Loreto, Piura, San Martín, Madre de Dios y Ucayali) representan más del 50% del total de las muestras donde fueron identificados algún tipo de serotipo de dengue. De estas 5 regiones, en Loreto, San Martín y Ucayali el serotipo que circuló más fue el DENV-2, mientras que en la región Piura

y Madre de Dios los serotipos que mayormente circularon fueron el DENV-1 y el DENV-2 (Tabla 2).

Tabla 2: Muestras analizadas con identificación de tipos de serotipo de dengue por región y año (2007 al 2019).

Departamento	Tipos de serotipos identificados				Total de serotipos por año		
	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4	Total	frecuencia	cumulative
Loreto	446	4249	112	272	5079	12.79%	12.79%
Piura	2246	1461	724	291	4722	11.90%	24.69%
San Martín	879	3511	128	202	4720	11.89%	36.58%
Madre de Dios	1722	1667	271	237	3897	9.82%	46.40%
Ucayali	240	2514	128	160	3042	7.66%	54.06%
Lambayeque	177	1598	719	81	2575	6.49%	60.55%
Ancash	1484	892	17	5	2398	6.04%	66.59%
Junín	761	1286	54	109	2210	5.57%	72.16%
La Libertad	266	722	803	59	1850	4.66%	76.82%
Lima	885	435	418	50	1788	4.50%	81.32%
Tumbes	255	1167	127	55	1604	4.04%	85.36%
Cajamarca	618	473	384	54	1529	3.85%	89.21%
Cusco	319	866	22	10	1217	3.07%	92.28%
Huánuco	249	449	31	64	793	2.00%	94.28%
Ayacucho	1	785	4	1	791	1.99%	96.27%
Ica	0	662	2	0	664	1.67%	97.94%
Amazonas	89	381	112	32	614	1.55%	99.49%
Puno	25	79	1	0	105	0.26%	99.75%
Pasco	56	31	5	6	98	0.25%	100.00%
Total	10718 (27.0%)	23228 (58.5%)	4062 (10.2%)	1688 (4.3%)	39696	100%	

De los 13 años que conforma el periodo de análisis del presente estudio (desde el 2007 al 2019), se observa que en la región Lima, Piura, Loreto, San Martín y Ucayali han circularo al menos 2 serotipos al mismo tiempo en al menos 11 años, y las regiones que registran circulación de los 4 serotipos de dengue en al menos 1 año son Lima (6 años), Piura (2 años), Loreto (2 años), San Martín, Ucayali, Tumbes, Amazonas, Junín y La Libertad (Tabla 3).

Tabla 3: Total de serotipos circulantes en años por región desde el 2007 al 2019 (13 años)

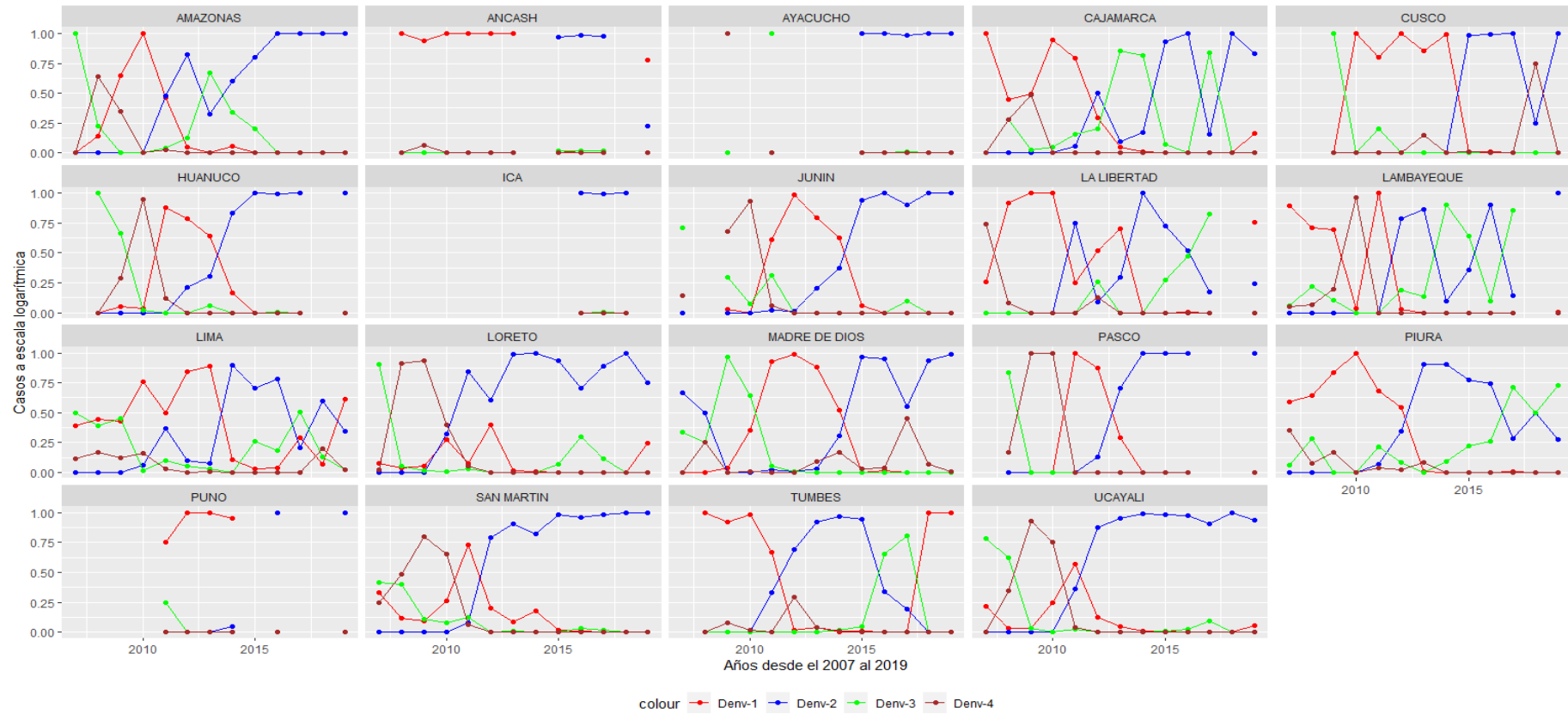
Departamento	Años sin circulación de serotipos	Años con circulación de 1 serotipo	Años con circulación de 2 serotipos	Años con circulación de 3 serotipos	Años con circulación de 4 serotipos	Años con circulación de 2 a más serotipos	Años con circulación de 3 a más serotipos
Lima	0	0	1	6	6	13	12
Piura	0	0	6	5	2	13	7
Loreto	0	1	6	4	2	12	6
San Martín	0	2	2	8	1	11	9
Ucayali	0	1	7	4	1	12	5
Tumbes	1	3	5	3	1	9	4
Amazonas	0	6	3	3	1	7	4
Junín	1	3	6	2	1	9	3
La Libertad	1	3	7	1	1	9	2
Madre de Dios	0	0	6	7	0	13	7
Cajamarca	0	3	4	6	0	10	6
Lambayeque	1	1	7	4	0	11	4
Ancash	3	4	3	3	0	6	3
Huánuco	2	4	4	3	0	7	3
Cusco	2	5	5	1	0	6	1
Ayacucho	6	5	2	0	0	2	0
Pasco	3	7	3	0	0	3	0
Ica	10	2	1	0	0	1	0
Puno	7	4	2	0	0	2	0

Si bien es cierto en la tabla 3 se muestra cualitativamente si en un determinado año-región hubo circulación de dos, tres o los 4 serotipos, no nos muestra qué serotipo fue predominante o circuló con mayor frecuencia. En el Gráfico 1 se muestra no solamente la predominancia de la circulación de serotipos en el periodo de estudio, también se muestra el ingreso de serotipos y el desplazamiento. Por ejemplo, en la región Loreto, en el 2007 el serotipo DENV-3 tenía circulación predominante y el serotipo DENV-4 solo registraba un mínimo porcentaje de circulación. Sin embargo, el DENV-4 pasó a tener circulación predominante en los años 2008/2009 y desplazó la circulación del serotipo DENV-3, mientras que en ese mismo periodo el serotipo DENV-2 tenía un mínimo porcentaje de circulación, pero pasó a tener circulación

predominante desde el 2011 hasta el 2019. En esta región se registró la circulación de 3 serotipos en similar proporción en el 2010. Otro ejemplo de desplazamiento de la circulación de serotipos lo vemos con la región Piura, que pasó de tener circulación predominante del serotipo DENV-1 desde el 2007 al 2011, pero este fue desplazado por el serotipo DENV-2 desde el 2013 hasta el 2016, y desde el 2017 al 2019 han circulado los serotipos DENV-1 y DENV-3, intercalando predominancia (Gráfico 1).

Gráfico 1:

Predominancia de la circulación de tipos de serotipos de dengue en muestras analizadas por los laboratorios de referencia a nivel nacional y por el Instituto Nacional de Salud. 2007-2019



3.5.1.2 Casos de dengue

De los casos totales de dengue, solamente las regiones Loreto y Piura (regiones endémicas) representan más del 50% del total de casos de dengue. Según diagnóstico, el 86.4% son dengue sin señales de alarma, el 13.2% son dengue con señales de alarma y el 0.5% son dengue severo (Tabla 4).

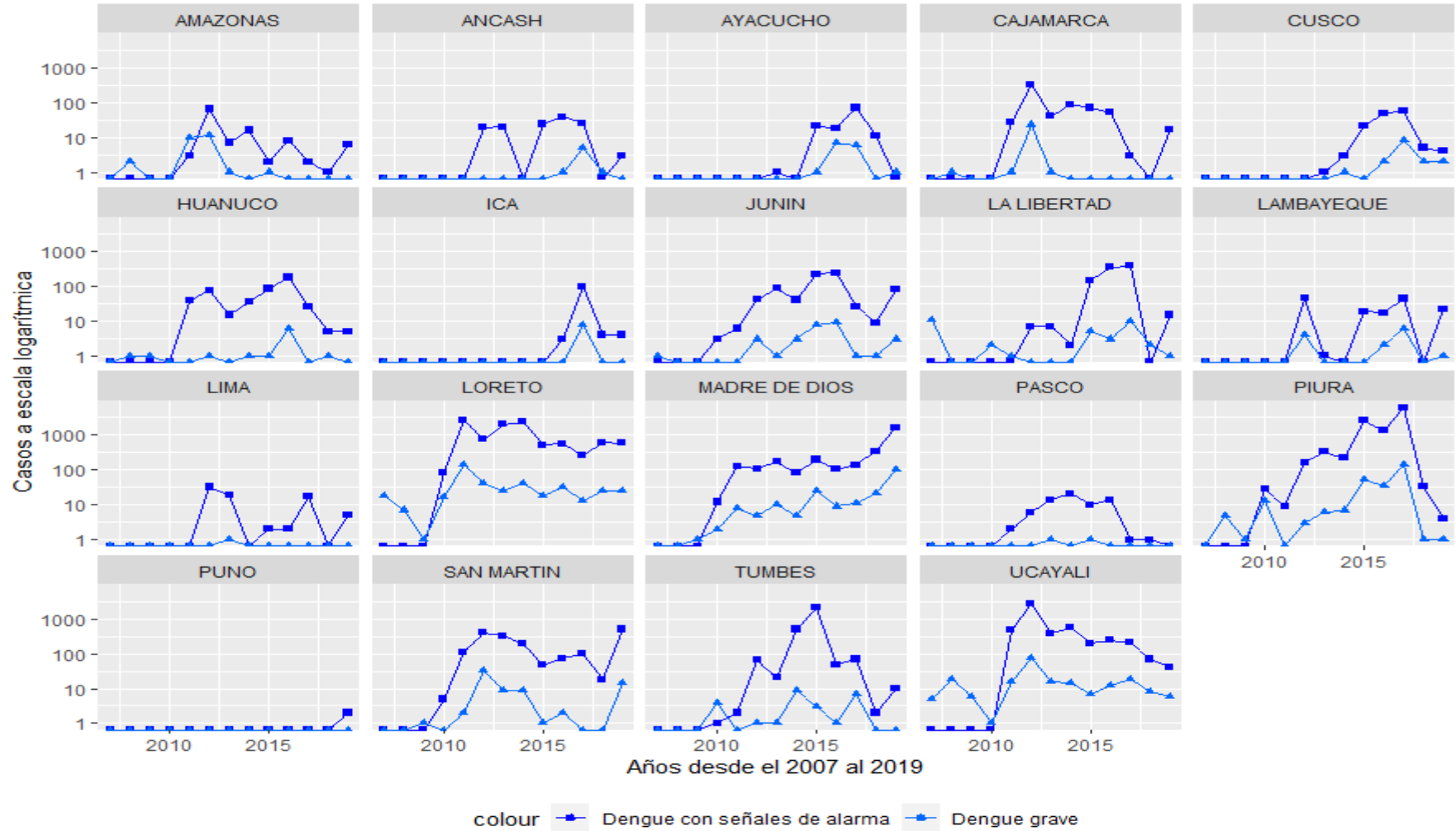
Tabla 4: Total de casos de dengue según diagnóstico por región desde el 2007 al 2019 (13 años)

Departamento	Total de casos por tipo de dengue			Total de casos de dengue		
	Dengue sin señales de alarma	Dengue con señales de alarma	Dengue severo	Total	frecuencia	cumulative
Piura	81759	10922	265	92946	32.56%	32.56%
Loreto	48952	10581	405	59938	20.99%	53.55%
Madre de Dios	19001	2931	201	22133	7.75%	61.30%
Ucayali	15240	4905	203	20348	7.13%	68.43%
Tumbes	15168	2813	26	18007	6.31%	74.74%
La Libertad	14860	919	35	15814	5.54%	80.28%
San Martín	9739	1785	72	11596	4.06%	84.34%
Lambayeque	7969	148	13	8130	2.85%	87.18%
Cajamarca	6792	628	26	7446	2.61%	89.79%
Junín	4553	757	30	5340	1.87%	91.66%
Ica	4771	109	8	4888	1.71%	93.38%
Ayacucho	4725	121	15	4861	1.70%	95.08%
Ancash	4063	129	7	4199	1.47%	96.55%
Amazonas	3103	110	25	3238	1.13%	97.68%
Huánuco	1989	463	12	2464	0.86%	98.55%
Cusco	2149	140	15	2304	0.81%	99.35%
Lima	1244	77	1	1322	0.46%	99.82%
Pasco	371	69	2	442	0.15%	99.97%
Puno	81	2	0	83	0.03%	100.00%
Total	246529 (86.4%)	37609 (13.2%)	1361 (0.5%)	285499	100%	

En el gráfico 2 se presenta las tendencias y relación proporcional de los casos de DCSA y DS. En las regiones con menor porcentaje de casos de dengue, como Ancash, Cusco, Lambayeque, Ayacucho, Ica, Lima y Puno, se observa que los picos de casos de DCSA han ocurrido solamente en uno, dos o tres años consecutivos del periodo de estudio. Mientras que en regiones como Amazonas, Cajamarca, Junín,

La Libertad y Pasco se observa una tendencia de casos de DCSA y DS entre 3 a 8 años aproximadamente, aunque no tanto con picos pronunciados como en las regiones de Loreto, Piura, Madre de Dios, Ucayali y San Martín, en donde se muestra una tendencia endémica constante de casos de dengue a lo largo del periodo de estudio (Gráfico 2).

Gráfico 2: Casos de dengue con señales de alarma y dengue severo entre 2007-2019, por región



3.5.2 Asociación entre el número estimado de población en riesgo de segundas infecciones y la incidencia de dengue severo y/o dengue con señales de alarma.

El número estimado de población en riesgo de segundas infecciones no está asociado a la incidencia de dengue severo y/o dengue con señales de alarma (DS-DCSA) tanto en el análisis crudo como el ajustado. Sin embargo, en el modelo ajustado sí se encontró asociación con la circulación múltiple donde está involucrado el serotipo DENV-2. Por ejemplo, cuando hay circulación de los serotipos DENV-123, la razón de promedio de la incidencia de DS-DCSA aumenta hasta en 6.62 veces (RPa 6.62 IC 2.19 – 20.01) y cuando hay circulación de los serotipos DENV-23, la razón de promedio de la incidencia de DS-DCSA aumenta hasta en 3.87 veces (RPa 3.87 IC 1.26 – 11.85) (Tabla 5).

Tabla 5: Asociación entre el número estimado de población en riesgo de segundas infecciones y la incidencia de dengue severo y/o dengue con señales de alarma.

Variables	Dengue severo y/o dengue con señales de alarma									
	Análisis crudo bivariado				Análisis ajustado multivariado					
	IRRc	IC 95%		p	IRRa	IC 95%		p		
Total de personas estimadas en riesgo de una segunda infección con cualquier serotipo de dengue	1.00	1.00	-	1.00	0.001	1.00	1.00	-	1.00	0.001
Circulación de DENV-123										
No	Ref.					Ref.				
Sí	6.77	3.23	-	14.21	<0.001	6.62	2.19	-	20.01	0.001
Circulación de DENV-23										
No	Ref.					Ref.				
Sí	2.30	1.01	-	5.22	0.047	3.87	1.26	-	11.85	0.018
Circulación de DENV-1234										
No	Ref.					Ref.				
Sí	1.03	0.34	-	3.15	0.954	2.12	0.61	-	7.39	0.237
Circulación de DENV-2										
No	Ref.					Ref.				
Sí	1.28	0.56	-	2.92	0.551	2.30	0.75	-	7.05	0.146
Circulación de DENV-12										
No	Ref.					Ref.				
Sí	1.25	0.55	-	2.84	0.597	2.24	0.73	-	6.88	0.160
Circulación de DENV-124										
No	Ref.					Ref.				
Sí	0.57	0.13	-	0.13	0.461	1.58	0.50	-	4.97	0.434
Circulación de DENV-14										
No	Ref.					Ref.				
Sí	0.09	0.02	-	0.40	0.002	0.31	0.06	-	1.53	0.151
Circulación de DENV-1										
No	Ref.					Ref.				
Sí	0.05	0.01	-	0.27	<0.001	0.17	0.04	-	0.79	0.024
Circulación de DENV-134										
No	Ref.					Ref.				
Sí	0.02	0.01	-	0.05	<0.001	0.12	0.02	-	0.61	0.011
Índice de pobreza a nivel región	1.02	0.97	-	1.09	0.408	1.05	1.00	-	1.11	0.068
Total de EESS de primer nivel de atención sobre población a nivel región	0.99	0.95	-	1.03	0.621	0.99	0.97	-	1.02	0.692

IRRc: Razones de incidencias acumuladas por 100 mil habitantes crudas. IRRa: Razones de incidencias acumuladas por 100 mil habitantes ajustadas. Se utilizó un modelo de regresión binomial negativo mixto para medidas repetidas en el tiempo, considerando efectos aleatorios a nivel de región.

3.5.3 Análisis complementarios.

3.5.3.1 Circulación de serotipos relacionado a reportes de casos de dengue severo.

De los 247 años-región analizados, en 37 años-región (15%) no se reportaron circulación de serotipos; en 30 años-región (12.1%) se reportó circulación solamente del serotipo DENV-2; y en 111 años-región (44.9%) también se reportó circulación del serotipo DENV-2 juntamente con los demás serotipos. Esto quiere decir que el DENV-2 estuvo presente en 141 años-región (57.1%) circulando solo o juntamente con los demás serotipos, a comparación de la circulación de los serotipos DENV-1 (55.1%), DENV-3 (44.5%) y DENV-4 (28.7%). Ver Tabla 5.

Con respecto a los casos de dengue severo se observa que el 84% de casos reportados ocurrieron en 103 años-región (41.7% del tiempo total del periodo de estudio) y que se debió a 5 combinaciones de circulación de serotipos: la combinación de circulación DENV-1-2-3 (28.1%), DENV-2-3 (17.9%), DENV-1-2-3-4 (14.4%), DENV-2-4 (12%) y la combinación DENV-1-2 (11.8%). Ver Tabla 6.

Tabla 6: Casos de dengue severo detectado por cada circulación/no circulación de serotipos específicos o su combinación en el total de los 247 años-región analizados.

Tipo de circulación	Combinación específica de circulación/no circulación	Total de años-región de circulación de serotipos específicos o su combinación		Total de casos de dengue severo detectado por cada circulación de serotipos específicos o su combinación	
		n	Frecuencia	n	Frecuencia
1 serotipo	DENV-1	17	6.9%	2	0.1%
	DENV-2	30	12.1%	76	5.6%
	DENV-3	4	1.6%	1	0.1%
	DENV-4	3	1.2%	0	0.0%
2 serotipos	DENV-12	27	10.9%	161	11.8%
	DENV-13	6	2.4%	6	0.4%
	DENV-14	11	4.5%	29	2.1%
	DENV-23	29	11.7%	244	17.9%
	DENV-24	5	2.0%	163	12.0%
	DENV-34	2	0.8%	0	0.0%
3 serotipos	DENV-123	26	10.5%	382	28.1%
	DENV-124	7	2.8%	32	2.4%
	DENV-134	26	10.5%	65	4.8%
	DENV-234	1	0.4%	0	0.0%
4 serotipos	DENV-1234	16	6.5%	196	14.4%
Sin circulación		37	15.0%	4	0.3%
Total		247	100%	1361	100%

Gráfico 3: Frecuencia de dengue severo relacionado a la cada circulación/no circulación de serotipos específicos o su combinación en el total de los 247 años-región analizados.

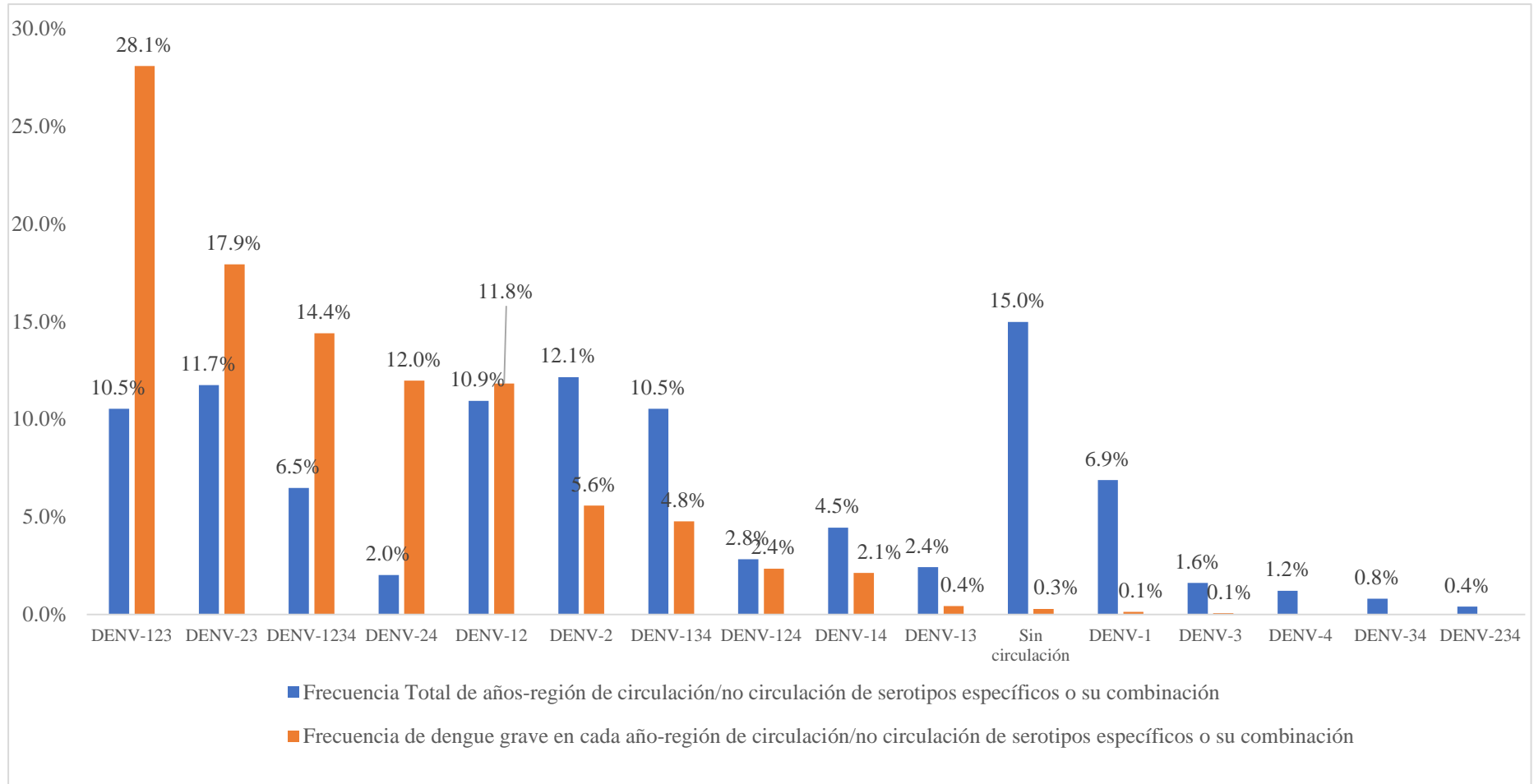


Tabla 7: Asociación entre el número estimado de población en riesgo de segundas infecciones y la incidencia de dengue severo y/o dengue con señales de alarma. Tomando en cuenta la combinación de la circulación de cada serotipo

Variables	Dengue severo y/o dengue con señales de alarma							
	Análisis crudo bivariado				Análisis ajustado multivariado			
	IRRc	IC 95%		p	IRRa	IC 95%		p
Total de personas estimadas en riesgo de una segunda infección con cualquier serotipo de dengue	1.00	1.00 - 1.01		<0.001	1.00	1.00 - 1.00		<0.001
Circulación de serotipo 1 o su combinación								
No	Ref.				Ref.			
Sí	1.17	0.66 - 2.07		0.587	1.18	0.76 - 1.84		0.468
Circulación de serotipo 2 o su combinación								
No	Ref.				Ref.			
Sí	52.65	29.83 - 92.95		<0.001	13.59	6.47 - 28.54		<0.001
Circulación de serotipo 3 o su combinación								
No	Ref.				Ref.			
Sí	3.15	1.74 - 5.73		<0.001	1.75	1.13 - 2.71		0.013
Circulación de serotipo 4 o su combinación								
No	Ref.				Ref.			
Sí	0.24	0.12 - 0.45		<0.001	0.66	0.35 - 1.22		0.182
Índice de pobreza a nivel región	1.02	0.97 - 1.09		0.408	1.06	1.01 - 1.11		0.023
Total de EESS de primer nivel de atención sobre población a nivel región	0.99	0.95 - 1.03		0.621	0.99	0.97 - 1.02		0.606

IRRc: Razones de incidencias acumuladas por 100 mil habitantes crudas. IRRa: Razones de incidencias acumuladas por 100 mil habitantes ajustadas. Se utilizó un modelo de regresión binomial negativo mixto para medidas repetidas en el tiempo, considerando efectos aleatorios a nivel de región.

Si comparamos el total de años-región de cada combinación de circulación/no circulación de serotipos y lo relacionamos con el porcentaje de casos de dengue severo reportados en cada año-región, tenemos que el 28.1% de casos de dengue severo fueron reportados cuando circuló la combinación de serotipos DENV-123 en solo 10.5% de años-región de circulación. Seguidamente, el 17.9% de casos de dengue severo fue

reportado cuando circuló la combinación de serotipos DENV-23 en 11.7% de años región de circulación. Y el 14.4% de casos de dengue severo fue reportado cuando circuló la combinación de serotipos DENV-1234 en 6.5% de años región de circulación. Sin embargo, se reportó solamente 0.3% de casos de dengue severo cuando no se reportaron circulación de serotipos en un total de 15% años-región sin circulación (mayor periodo de combinación de circulación/no circulación de serotipos), (Gráfico 3). Al correr el modelo de regresión ajustada considerando como variable predictora la circulación de cada serotipo o su combinación, se observa mayor riesgo a la incidencia de DS-DCSA con la circulación del serotipo DENV-2 o su combinación (RPa 13.59 IC 6.47 – 28.54). Ver Tabla 7.

3.6 DISCUSIÓN

En este estudio, no se encontró asociación entre el número estimado de población en riesgo de segundas infecciones y la incidencia acumulada de DS-DCSA tanto en la estimación cruda como en los modelos de regresión ajustados. Esta no confirmación de nuestra hipótesis puede deberse a varios factores. Primero, para la construcción de medición de la variable de estimación de población en riesgo de segundas infecciones, se consideraron supuestos en varios parámetros, como la atribución de casos de dengue debido al serotipo circulante y la estimación de casos en riesgo de segundas infecciones en base a la circulación previa de serotipos y de casos de dengue. Es posible que esta variable estimada a nivel poblacional no esté midiendo de manera

adecuada la población en riesgo de segundas infecciones por los parámetros supuestos y la falta de información para su construcción. Los estudios que han evaluado el riesgo de segundas infecciones a nivel individual se basan en el análisis de muestras de pacientes que han tenido dengue, donde han identificado la presencia del serotipo de dengue ya sea en una primera o segunda infección (24). Por ello, estos resultados deben tomarse con cautela. Segundo, es posible que a nivel poblacional el riesgo a dengue severo se vea influenciado mayormente por otros factores, como por ejemplo la circulación múltiple de serotipos o la circulación específica de algún serotipo (o su combinación), tal como se evidencia en estos resultados.

En este estudio se evidencia que hay mayor riesgo de DS-DCSA en la circulación múltiple en la cual está involucrado el serotipo del DENV-2, específicamente con la circulación múltiple de los serotipos DENV-123 (RPa 6.62 IC 2.19 – 20.01). Esto nos indica que la presencia del serotipo DENV-2 acompañado de otros serotipos determina un mayor riesgo en la incidencia acumulada de DS-DCSA. Incluso se aprecia una tendencia a mayor riesgo cuando solamente circula el serotipo DENV-2 (RPa 2.30 IC 0.75 – 7.05). Estos resultados concuerdan con estudios previos que han evidenciado un mayor riesgo a dengue severo relacionado a la circulación del serotipo DENV-2. Por ejemplo, un estudio realizado en niños hospitalizados por dengue en Nicaragua entre el 1999 a 2003, reportó un mayor riesgo a formas severas de la

enfermedad del dengue (shock OR 1.91, hemorragias internas OR 2.36) con la circulación del serotipo DENV-2 (23). Otro estudio realizado en un periodo de 15 años (entre 1973 al 1999) en niños hospitalizados con sospecha de dengue en Tailandia reportó que la circulación de los serotipos DENV-123 se asociaron con brotes epidémicos de dengue moderadamente severo; sin embargo, con la circulación del serotipo DENV-2, se reportó una mayor frecuencia a dengue hemorrágico (dengue severo) (35%) (24).

Si bien es cierto que estos resultados indican un mayor riesgo de la severidad de la enfermedad por presencia del serotipo DENV-2, lo que no se sabe es si esto se debió a introducción de los nuevos genotipos del serotipo DENV-2 (genotipo Americano/Asiático y Cosmopolitan) dentro del periodo de estudio; debido a que dicha información no estaba disponible. Sin embargo, se ha reportado que el brote epidémico en Loreto entre el 2011 y 2012 que ocasionó casos severos de dengue y gran demanda de los servicios de salud (2,32), coincidió con la introducción del genotipo Americano/Asiático del serotipo DENV-2 a finales del 2010 (34). Del mismo modo en el 2019 se reportó un brote epidémico de dengue en Madre de Dios por el ingreso de un nuevo genotipo del serotipo DENV-2, el genotipo Cosmopolitan (35). También se ha reportado que este mismo genotipo (Cosmopolitan) del serotipo DENV-2 es el más predominante (36) en el reciente brote epidémico de dengue en el Perú en el 2023; hasta la semana

epidemiológica 24 del 2023 hay reportes de 597 casos de dengue severo, 287 fallecidos, siendo la región Piura la más afectada, incluso con casos que superan el mayor brote epidémico registrado en el 2017 (37).

En los 13 años del periodo de estudio, todos los tipos de serotipos de dengue estuvieron circulando en el Perú. Del total de las muestras analizadas, el 58% de muestras identificadas eran del serotipo DENV-2, el 27% de serotipo DENV-1, el 10% del serotipo DENV-3 y solamente un 4% eran muestras del serotipo DENV-4. En un estudio de retrospectivo de 25 años en Tailandia reportaron similar proporción de circulación de DENV-1 (26%) y DENV-4 (10%), aunque menor proporción de circulación de DENV-2 (31%) y mayor circulación del DENV-3 (33%) (24). La poca frecuencia de identificación de serotipo DENV-4 puede deberse que este asociado a presentaciones leves de la enfermedad (24); o debido a que las personas no acuden a diagnosticarse o a buscar atención médica. La muestra analizada proviene de un sistema de vigilancia pasiva; por ello es posible que se presente sub-reporte de casos de dengue con manifestaciones leves e identificación de serotipos que ocasionan manifestaciones leves. Un estudio realizado en Iquitos reportó que, por cada 5 personas infectadas por el virus, solamente hay una persona sintomática (38), que potencialmente podría ser detectado por el sistema de vigilancia epidemiológica.

Este estudio tiene importantes implicancias en salud pública. Los resultados indican que la circulación del serotipo DENV-2, ya sea solo o en combinación con otros serotipos, se asocia con un mayor riesgo de

DS-DCSA. En base a estos hallazgos, se recomienda reforzar la respuesta de atención médica y hospitalaria con personal capacitado en localidades con brotes de dengue donde se ha detectado la circulación del DENV-2. Esto con el objetivo brindar una atención oportuna a casos leves y evitar la progresión a formas severas de la enfermedad por falta de atención. Adicionalmente, se recomienda fortalecer la vigilancia y las actividades de control vectorial, como el tratamiento focal, la fumigación y el recojo de criaderos, para disminuir la población del vector y contribuir a la disminución de la transmisión de la enfermedad. También se recomienda realizar campañas de prevención y sensibilización a la población para que participen masivamente en las actividades de control vectorial.

Finalmente, este estudio tiene importantes implicancias para futuros estudios sobre el dengue. Debido a que nuestro estudio tiene limitaciones por utilizar datos públicos agregados a nivel poblacional donde no se contaba con información detallada sobre la identificación del serotipo circulante (o sus variantes fenotípicas) por cada caso de dengue reportado por el sistema de vigilancia epidemiológica o la identificación del tipo de infección (primera, segunda, tercera o cuarta) de cada caso de dengue reportado, se recomienda que futuros estudios aborden estas limitaciones. Esto podría lograrse mediante el diseño de estudios longitudinales que recojan dicha información en el tiempo para permitir estudiar con mayor detalle la dinámica de la interacción entre

las segundas infecciones o la circulación múltiple de serotipos en la incidencia de dengue severo.

3.7 CONCLUSIONES

- No asociación entre la población estimada en riesgo de segundas infecciones y la incidencia acumulada de DS-DCSA.
- La circulación múltiple de serotipos donde está involucrado el DENV-2 se asocia a mayor riesgo a la incidencia acumuladas de DS-DCSA. Es probable que esta asociación se deba a la introducción de nuevos fenotipos del serotipo DENV-2.

4 INVESTIGACIÓN 2 (Experiencia cercana con dengue severo asociado a renuencia al control vectorial)

4.1 JUSTIFICACIÓN

La inspección de viviendas y de trampas de ovipostura (ovitrampas y larvitampas) son los principales métodos de vigilancia de infestación (39) que contribuyen al control vectorial del *Aedes aegypti*. Las actividades que se realizan en la inspección de viviendas incluyen acciones de control químico, mecánico, físico, o biológico para controlar la población del vector a niveles que no constituyan un riesgo para la transmisión del virus (40). Los principales métodos de control vectorial del *Aedes aegypti* utilizados en el Perú son la fumigación, el tratamiento focal (larvicidas) y las actividades de recojo de criaderos. Sin embargo, el éxito de las intervenciones de control vectorial requiere de altos porcentajes de participación de la población. Por ello, la renuencia a la participación de las actividades del control vectorial constituye un serio problema para el control del dengue, ya que los hogares renuentes (al igual que las viviendas cerradas/deshabitadas) pueden ser criaderos del vector, reduciendo la eficiencia poblacional de las intervenciones del control vectorial (41,42) .

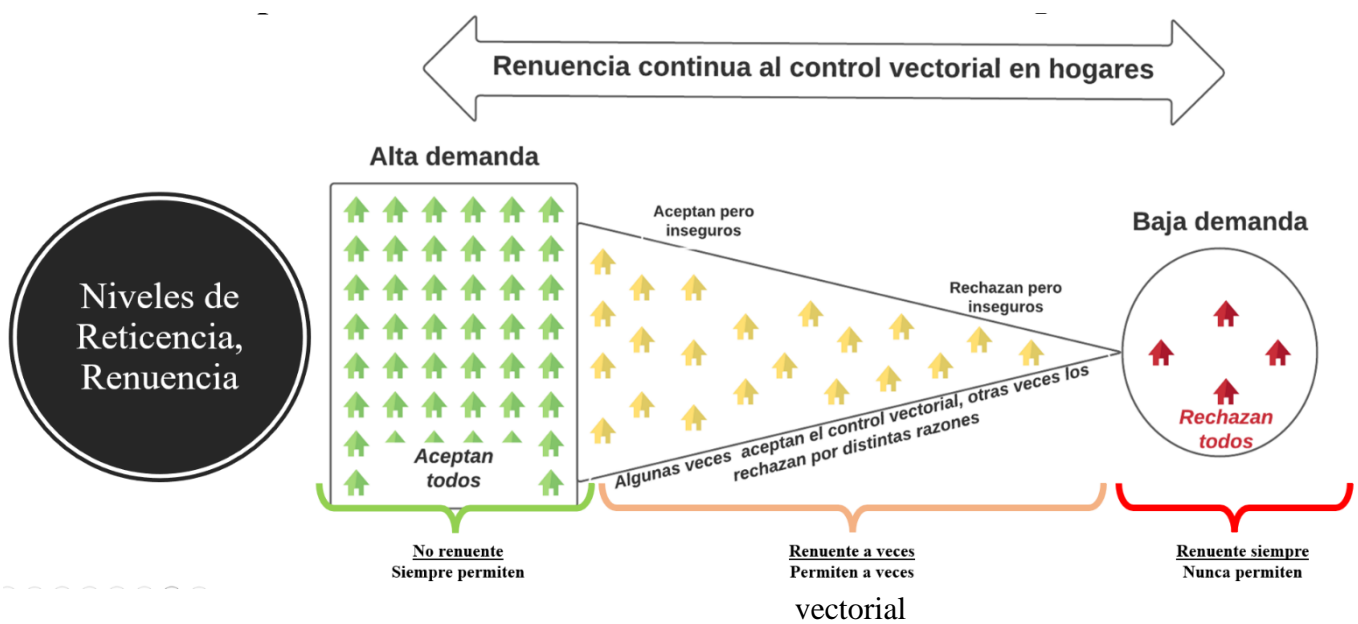
Según los reportes del sistema de vigilancia y control de vectores de la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) del Ministerio de Salud (MINSa), entre el 2019-2020 el promedio de la renuencia a la fumigación en Loreto fue de 9.6% y en el distrito de Iquitos fue de 19%, mientras que en el 2019 el promedio de la renuencia a la fumigación en Piura fue de 2.9% y en el distrito de Chulucanas fue de 2.2% (43). Sin

embargo, según reportes de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) de Piura en el 2017, el porcentaje de la renuencia a la fumigación varió de 13.8% al 28% en algunos distritos de Piura (44,45), mientras que la renuencia al control larvario fue de 23% en Chulucanas (44).

Según algunos estudios que han explorado los factores relacionados a la renuencia a la fumigación, estos factores incluyen la desconfianza en el producto utilizado para la fumigación, desconfianza en el personal que realiza actividad de control vectorial, desinterés en participar durante el horario de realización de esta actividad, la afectación de la calidad o sabor del agua (por el Piriproxifen) y al condicionamiento de la participación y aceptación del entorno (si mis vecinos permiten fumigar, entonces también yo lo permito) (46,47). Por otro lado, si un hogar es renuente a algunas actividades al control vectorial, no quiere decir que siempre lo sean. Se puede encontrar un comportamiento consistente al control vectorial, que puede abarcar situaciones desde donde las personas permiten siempre las actividades del control vectorial, hasta situaciones donde las personas siempre la rechazan (Figura 4). También se puede encontrar muchas personas en medio, que en determinadas circunstancias pueden permitir las actividades del control vectorial y otras no (Figura 7). Se puede dar el caso, que las personas rechacen las actividades al control vectorial en determinadas circunstancias. Por ejemplo, una persona podría rechazar el control vectorial en una determinada ocasión si el horario fue inadecuado, o estaba con trabajo en casa, o tenía visitas en casa, o los niños estaban en clases o alguien en casa estaba enfermo.

Entonces, en realidad, se puede encontrar personas que siempre son renuentes al control vectorial (renuentes totales), personas que en determinadas circunstancias pueden ser renuentes y en otras no (renuentes parciales) y personas que siempre van a estar de acuerdo en participar en las actividades del control vectorial (no renuentes).

Figura 4: Niveles de renuencia a las actividades de control



Fuente: Figura tomada y modificada de MacDonald et al, 2015 (48)

Tratar de entender el comportamiento de las personas del porqué en determinadas circunstancias pueden permitir o no las actividades de control vectorial en el hogar y tratar de entender cuáles son los factores asociados que expliquen estas acciones es clave, ya que pueden servir de insumo para reestructurar las estrategias para incrementar la aceptación de las actividades de control vectorial en los hogares. Para ello, un enfoque que se utiliza para entender los comportamientos de las personas en salud, es la teoría del

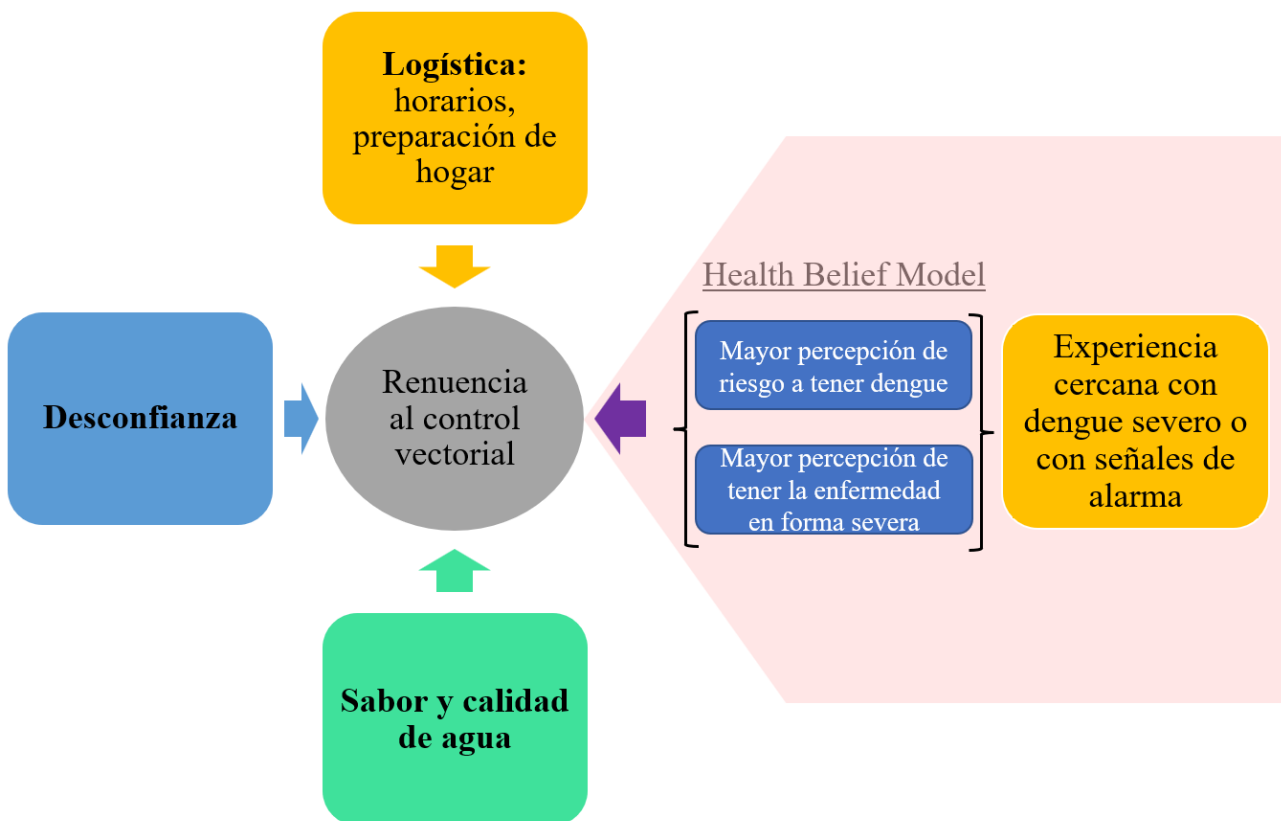
“Health Belief Model” (HBM) (49). El HBM postula que el comportamiento de salud del individuo está determinado por cuatro constructos principales: 1) “percepción de riesgo” a tener la enfermedad, es la percepción subjetiva de una persona al riesgo de desarrollar un problema de salud particular; 2) “percepción de severidad” de la enfermedad, que incluyen las preocupaciones sobre la gravedad del problema de salud y sus consecuencias (por ejemplo, muerte, discapacidad y restricciones sociales); 3) “la percepción del beneficio”, se refiere a las creencias del individuo sobre la efectividad de las acciones tomadas para reducir el riesgo de enfermarse o evitar la severidad del problema de salud; y 4) “la percepción de las barreras” o, la percepción de obstáculos potenciales, como los económicos, psicológicos o costos, para implementar el comportamiento deseado (49). Los dos primeros constructos “percepción de riesgo y percepción de severidad” se conocen como “perceived threat” (50) y la combinación de estos constructos (ya sea de manera aditiva o multiplicativa) en los análisis de estudios previos han resultado ser importantes para predicción del comportamiento en salud (51). En base al enfoque del HBM, es posible que la experiencia cercana de haber tenido DS-DCSA, o tener conocidos cercanos (familiares, amigos y vecinos) que lo hayan experimentado, o que hayan sido hospitalizados o hayan fallecido por dengue pueda resultar en una mayor percepción del riesgo de tener dengue o una mayor percepción de su severidad al tenerla. En consecuencia estas personas podrían estar más propensas a cumplir las recomendaciones de prevención del dengue, como es participar y permitir las actividades de control vectorial en sus hogares. Los estudios que han utilizado

el enfoque del HBM en el contexto de dengue para explorar determinados comportamientos o prácticas de prevención contra el dengue, resaltan resultados interesantes. Por ejemplo, una mayor percepción de riesgo a enfermarse con dengue se asoció a mayores prácticas de prevención del dengue (52). Otro estudio encontró que la percepción de riesgo, la percepción de la severidad y las barreras percibidas para realizar prácticas de prevención y control para el dengue estuvieron asociados a una seropositividad de IgG de dengue – o sea, de haber tenido dengue (53). Otro estudio cualitativo (54) reportó que la percepción del riesgo y la severidad de la enfermedad tienden a incrementarse durante un brote y que hay una mejor aceptación por la fumigación siempre en cuando se realiza fuera del hogar; si se utilizan dentro del hogar (incluido el tratamiento de agua), los residentes reportan temores de que puedan contaminar sus alimentos o ser dañinos para su salud, además de desmotivar el consumo el agua (54). Con respecto a la mayor o menor aceptación por la fumigación o tratamiento de agua, este mismo estudio reportó que las personas perciben un mayor beneficio de la fumigación, en comparación del tratamiento de agua, ya que los efectos del control de mosquitos se sienten y se ven de inmediato (54).

En el presente estudio planteamos la hipótesis de que una mayor experiencia cercana con DS-DCSA puede estar relacionado con una menor renuencia a las actividades del control vectorial del *Ae. Aegypti* en los hogares (Figura 5). Adicionalmente, debido a que se conoce poco sobre las razones principales del porqué las personas son renuentes a las actividades de control vectorial, en el presente estudio también indagamos sobre estos aspectos, así como

recomendaciones desde la perspectiva de la población para incrementar la aceptación de las actividades de control vectorial. Se buscó identificar los factores asociados a la renuencia específica por cada actividad de control vectorial (fumigación, tratamiento de agua y participación en recojo de criaderos).

Figura 5:
Marco conceptual de la relación entre la experiencia cercana con DS-DCSA y la renuencia al control vectorial.



Fuente: Elaboración propia

Finalmente, el presente estudio tiene importancia en la salud pública ya que aborda una de las principales estrategias que se tiene para luchar contra el dengue – el control vectorial - al no haber una vacuna eficaz sin problemas de

seguridad de uso poblacional actualmente. Evidenciar la asociación de la experiencia cercana con DS-DCSA con la renuencia al control vectorial; o conocer los factores asociados a la renuencia específica por cada actividad de control vectorial (fumigación, tratamiento de agua y participación en recojo de criaderos) y los factores asociados a cada nivel de renuencia al control vectorial (renuentes totales, renuentes parciales y no renuentes), servirá de insumos para mejorar las estrategias y políticas públicas destinadas a incrementar la aceptación de las actividades del control vectorial en los hogares.

4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA con la renuencia al control vectorial del *Aedes aegypti* en los hogares?

4.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar los factores asociados a la renuencia específica por cada actividad de control vectorial (fumigación, tratamiento de agua y participación en recojo de criaderos)
- Describir las razones principales de la renuencia a cada actividad de control vectorial por parte de la población.
- Describir las recomendaciones desde la perspectiva de la población de estudio, para mejorar las actividades de control vectorial.

4.4 METODOLOGÍA

4.4.1 Diseño

Estudio transversal vía encuesta a residentes de dos distritos endémicos de dengue (Iquitos y Chulucanas, Morropón y La Unión). El presente estudio se ha desarrollado en la misma población de estudio del proyecto “Examinar estrategias para aumentar aceptabilidad de vacuna y actividades para el control de dengue en el Perú” (“estudio madre”). Este estudio madre es un estudio mixto (con una fase cualitativa y cuantitativa) que tuvo como objetivo examinar barreras y oportunidades en la implementación de una futura vacuna contra dengue. Este proyecto fue planteado en el contexto de las experiencias de la población que participó en la administración de la primera vacuna tetravalente Dengvaxia (Sanofi Pasteur), y en el que se presentaron efectos secundarios adversos en personas que aún no habían tenido ninguna infección con dengue (seronegativos) en países como Filipinas (55) y Perú (Piura-Perú) (56,57). Se piensa que estas experiencias negativas podrían haber tenido un impacto en la aceptación de futuras vacunas contra dengue. El estudio madre se desarrolló en la ciudad de Iquitos (distritos de Iquitos, Punchana, Belén y San Juan Bautista) y los distritos de Chulucanas, Morropón y la Unión (Piura) y utilizó métodos mixtos para el recojo de la información. En una primera etapa cualitativa se exploró los constructos asociados a la aceptación y renuencia de una futura vacuna contra dengue, utilizando grupos focales (en participantes y autoridades de salud de las localidades seleccionadas). En una segunda etapa se cuantificó los constructos más importantes asociados con la

aceptación y renuencia de una futura vacuna contra dengue mediante una encuesta aplicada en las comunidades/localidades seleccionadas de la ciudad de Iquitos y Piura. El segundo estudio de tesis propuesto fue ejecutado en la segunda fase del estudio madre. Para ello se añadió al cuestionario principal del estudio madre preguntas relacionadas para medir las variables de interés principal (dependiente e independiente) y demás covariables propuestas en el estudio de tesis.

4.4.2 Diseño muestral

4.4.2.1 Población

Chulucanas/Morropón/La Unión de la región Piura (en adelante “site Piura”) (costa tropical norte)

Piura se divide en dos principales divisiones de salud: Morropón-Huancabamba y Sullana. El virus de dengue está presente en toda la región. Debido al interés del estudio madre en examinar la aceptación/renuencia de la vacuna contra el dengue en lugares con experiencia previa con una vacuna contra el dengue, se seleccionó al distrito de Chulucanas (~ 85,000 personas) en donde se realizó principalmente el estudio de la vacuna Dengvaxia y también el distrito de Morropón (en el cual participaron en menor medida en el estudio de la vacuna Dengvaxia) (población intervención). El distrito de La Unión también fue seleccionado por el estudio madre para servir de comparador entre participantes que no fueron intervenidos con la vacuna de Dengvaxia.

Ciudad de Iquitos, Loreto (norte de la Amazonía peruana, en adelante “site Iquitos”)

La ciudad está compuesta por 4 distritos (Iquitos, Punchana, Belén y San Juan Bautista), cada uno con una sección que forma parte de lo que se reconoce como ciudad de Iquitos y una sección rural que incluye comunidades más pequeñas a lo largo de la carretera Iquitos-Nauta y ríos circundantes. La ciudad de Iquitos se encuentra dentro de la provincia de Maynas (región Loreto) y en su conjunto tiene una población aproximada de 490 mil habitantes. Es una comunidad urbana geográficamente aislada, ubicada en la cuenca del Amazonas en el noreste de Perú. En Iquitos la población intervención estuvo conformada por el marco muestral de un estudio longitudinal sobre dengue donde participaron los PI de este estudio. La población control en Iquitos estuvo conformada por población que no había participado en estudios sobre dengue en Iquitos.

4.4.2.1.1 Criterios de inclusión

- Un adulto entre 18 y 59 años por hogar, quien gestiona el hogar y/o comparte la capacidad de decisión sobre el hogar.

4.4.2.1.2 Criterios de exclusión

- Personas con enfermedades o discapacidades psicológicas, mentales.

4.4.3 Muestreo

4.4.3.1 Muestreo

La muestra del estudio madre para Iquitos estuvo constituido por parte del marco muestral de un ensayo clínico de repelentes espaciales (58) donde también participaron los PI del estudio madre. Este marco muestral del ensayo clínico estuvo constituido por 26 clusters (grupo de 2.5 manzanas en promedio en cada cluster) que fueron elegidos aleatoriamente entre los distritos de Iquitos y Punchana. Para el presente estudio seleccionamos aleatoriamente 13 de los 26 clusters originales del ensayo clínico, a la cual denominamos población de intervención. Adicionalmente seleccionamos 13 clusters cercanos a cada uno de los cluster de intervención, estos últimos 13 clusters seleccionados fueron denominados población comparador. En Piura se intentó recrear el proceso de muestreo utilizado en Iquitos. Dado a que se sabía que el ensayo clínico de la fase II de Dengvaxia (CYD-TDV, Sanofi Pasteur)(59), fue desarrollada en la localidad urbana de Chulucanas y en las localidades peri-urbanas de La Matanza y Los Batanes, se decidió realizar un muestreo en estas localidades (urbana y peri-urbana) a la cual se denominó población intervención, y se decidió buscar localidades urbanas y peri-urbanas en La Unión (donde no se realizó el estudio sobre la vacuna de dengue) a la cual se denominó grupo comparador. Para el proceso de muestreo, en una primera etapa se eligieron al azar localidades dentro de los centros poblados de Chulucanas/La Matanza/Los Batanes (población

intervención) y La Unión (población comparador), en una segunda etapa se eligieron al azar manzanas dentro de las localidades seleccionadas.

4.4.4 Procedimientos del estudio

4.4.4.1 Preparación

Se realizaron las coordinaciones correspondientes para la obtención de permisos para el recojo de datos con las direcciones regionales de salud de ambos lugares de estudio. Antes del recojo de datos (incluye prueba piloto), nuestros monitores de campo y los encuestadores recibieron entrenamiento sobre: 1) capacitación en investigación, ética y “compliance training”, 2) reclutamiento de hogares, 3) aplicación encuestas, y 4) aplicación del consentimiento informado.

4.4.4.2 Recolección de datos

4.4.4.2.1 Cuestionarios

El cuestionario utilizado para el recojo de datos del estudio madre tuvo 15 secciones: 1) datos generales del site de estudio, 2) información demográfica del participante, 3) información socioeconómica, 4) experiencia propia de COVID o dengue del participante, 5.1) experiencia cercana de fallecidos por COVID, 5.2) experiencia cercana con COVID severo, 6.1) experiencia cercana de fallecidos por dengue, 6.2) experiencia cercana con dengue severo, 7) renuencia a la vacuna de COVID, 8) escala de actitudes hacia la vacunación, 9), escala de renuencia hacia la

vacunación, 10) renuencia a una futura vacuna contra dengue para adultos/niños, 11) modelos de las 5C de la renuencia a la vacunación, 12) renuencia a la fumigación, 13) renuencia al tratamiento focal, 14) renuencia a las campañas de recojo de criaderos, 15) conocimientos de dengue/zancudo y comportamientos preventivos. Para el análisis de datos presente estudio se utilizaron las secciones 1, 2, 3, 6, 11-15 del cuestionario.

4.4.4.2 Reclutamiento/enrolamiento

Los encuestadores de campo visitaban las manzanas seleccionadas y dentro de cada manzana enrolaban a todos los hogares de la manzana. En cada hogar pedían entrevistarse con un adulto con capacidad de decisión dentro del hogar (entre 20 y 59 años). Luego de una breve presentación sobre el estudio, se les consultaba si podían permitirles explicar el consentimiento informado del estudio, y si aceptan participar, se les pedía que firmen el consentimiento informado.

4.4.5 Variables de estudio

4.4.5.1 Variable desenlace (dependiente) y co-variable principal (independiente)

Variable dependiente: Renuencia al control vectorial en hogares. Es una variable de naturaleza categórica y medida a escala nominal. Esta variable resume las actividades de control vectorial en el hogar como son: 1) la fumigación, 2) el tratamiento de focal (o de criaderos o actividad de abatización) y 3) las actividades de recojo de criaderos. Para medir los

niveles de renuencia a la fumigación y el tratamiento focal, se les pidió a los participantes que indiquen si permitieron ingresar al personal de salud a su hogar todas las veces para realizar estas actividades de control vectorial. Sus respuestas fueron clasificadas en una de las siguientes categorías.

0 = “siempre permite ingresar a su hogar para fumigar/tratamiento focal” (No renuente)

1 = “solo permite ingresar algunas veces para fumigar/tratamiento focal” (Renuente a veces)

2 = “nunca permite ingresar a su hogar para fumigar/tratamiento focal” (Renuente siempre)

Para el caso de la clasificación de las respuestas de la renuencia a la actividad de recojo de criaderos, las respuestas fueron clasificadas en las siguientes categorías.

0 = “siempre participo en la actividad de recojo de criaderos” (No renuente)

1 = “solo participo a veces en la actividad de recojo de criaderos” (Renuente a veces)

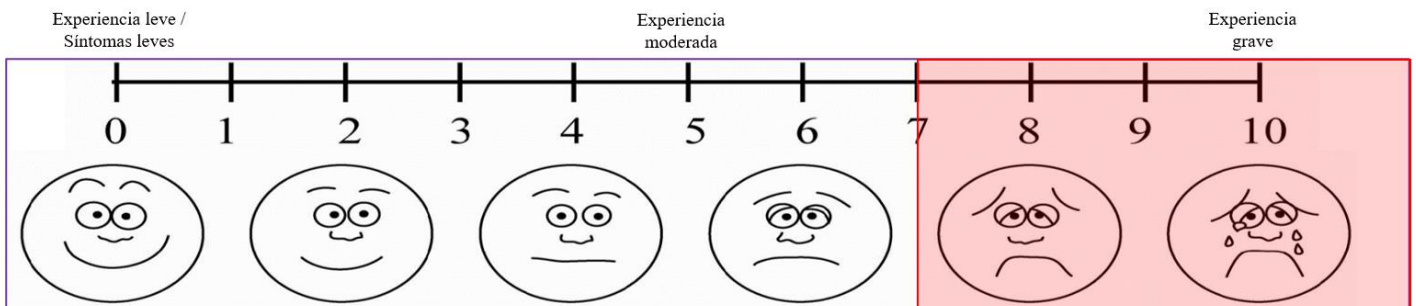
2 = “nunca participo en la actividad de recojo de criaderos” (Renuente siempre)

Variable independiente: Experiencia cercana con DS-DCSA. Es una variable de naturaleza categórica y medida en escala de nominal. Se consideró que un participante tuvo experiencia cercana con DS-DCSA si:

- El participante tuvo “dengue severo/hemorrágico”, o
- El participante tuvo un conocido muy cercano (familiar/vecino/amigo) con “dengue severo/hemorrágico” o si su conocido muy cercano “falleció por dengue”, o
- El participante reportó una puntuación entre 7 a 10 en la escala visual-analógica de experiencia de dengue (60,61), en base a su experiencia propia o la experiencia de su conocido muy cercano.

(Figura 6).

Figura 6: Escala visual-analógica de experiencia con dengue



Fuente: Figura tomada y modificada de Montoliu et al, 2009 (61)

Se ha considerado dicotomizar esta variable en dos categorías, 1) si tiene experiencia cercana con DS-DCSA y 2) si no tiene experiencia cercana con DS-DCSA. Lo que se busca es cuantificar la asociación de estas experiencias potencialmente traumáticas o experiencias negativas con dengue (como haber sido hospitalizado, conocer a alguien que fue

hospitalizado o falleció por dengue, o tener la percepción de haber tenido una experiencia severa con dengue) con la renuencia al control vectorial en los hogares.

Valores posibles:

0: Participantes sin experiencia cercana con DS-DCSA

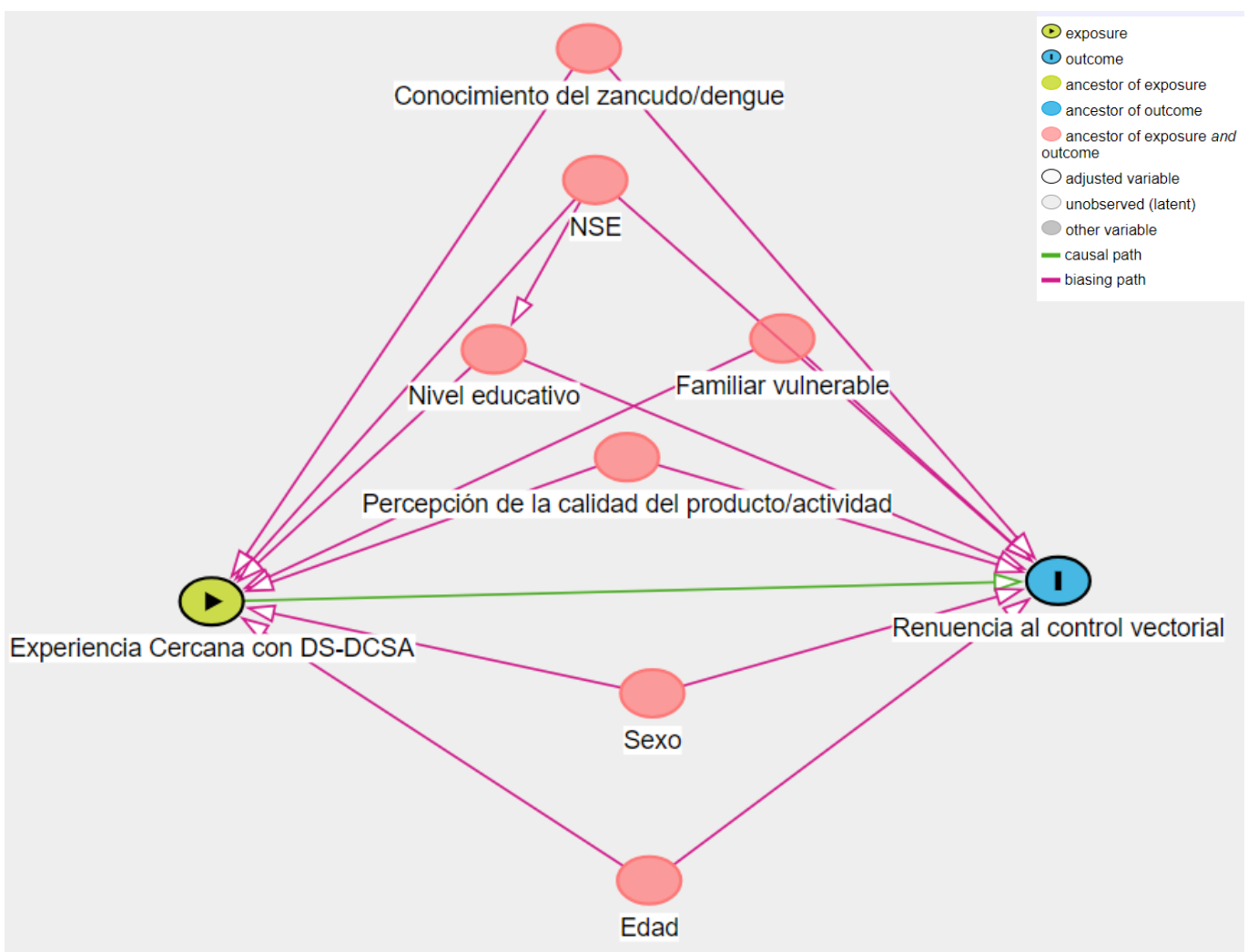
1: Participantes con experiencia cercana con DS-DCSA

Otras covariables: Adicionalmente se consideraron las siguientes variables para el ajuste del modelo de regresión y para determinar los factores asociados a cada componente del control vectorial en el hogar (renuencia a la fumigación, al tratamiento de agua, y a la participación en campañas de recojo de criaderos):

- Percepción de riesgo y severidad de dengue.
- Percepción de la calidad del producto utilizado en la fumigación y el tratamiento focal.
- Percepción de la efectividad de la actividad del recojo de criaderos.
- Percepción de beneficios y barreras de seguir las recomendaciones de prevención del dengue.
- Nivel educativo del participante.
- Sexo.
- Edad.
- Nivel socioeconómico en terciles (NSE)
- Número de miembros del hogar.
- Área de residencia urbano/periurbano.

- Actividad principal del hogar.
- Presencia de personas o mascotas vulnerables en casa.
- Horario disponible para actividades de control vectorial.
- Confianza en las actividades de control vectorial.

4.4.5.2 Gráfico acíclico dirigido (DAG)



4.4.6 Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó la limpieza de los datos excluyendo del análisis las observaciones según los criterios de inclusión/exclusión establecidos. Para la estimación del NSE se utilizó análisis de componentes principales con las variables de bienes y servicios del hogar, donde se calculó un puntaje de NSE para cada participante y luego se creó terciles (bajo, medio y superior). Se clasificó el NSE de los participantes en una de estas tres categorías (62).

Para la descripción general de las variables categóricas estudiadas se utilizó proporciones. Dado que todas las variables involucradas en el análisis eran de naturaleza categórica, para el análisis bivariado se utilizó la prueba de Chi2 y la prueba exacta de Fisher (para comparaciones bivariados con n pequeños). Además, debido al orden natural de las categorías de las variables dependientes de 3 categorías (niveles de renuencia) se optó por utilizar una regresión logística ordinal para estimar razones de prevalencia crudas (R_{Pc}) y ajustadas (R_{Pa}) entre los niveles de renuencia de cada actividad de control vectorial y la experiencia cercana con DS-DCSA, así como también la asociación con los demás potenciales predictores. Finalmente se evaluó la presencia de multicolinealidad a través de la evaluación de la inflación de la varianza. Los análisis fueron realizados usando Stata 17.0 (Stata Corp., College Station, Texas - Estados Unidos).

Ecuación del modelo

$$\ln\left(\frac{P(Y \leq j)}{1 - P(Y \leq j)}\right) = \alpha_j - (\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_n x_n)$$

Donde:

- Y es la variable dependiente, es decir, la renuencia a cada una de las actividades de control vectorial (fumigación, tratamiento focal y recojo de criaderos).
- j es el nivel de las variables dependientes (0 = No renuente, 1 = Renuente a veces, 2 = Renuente siempre).
- α_j es el umbral para el nivel j de la variable dependiente.
- x_1 es la experiencia cercana con DS-DCSA.
- x_n vienen ser todas las demás covariables predictoras de ajuste listadas en la sección 4.4.5.1 como edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico, etc.
- Los coeficientes $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ representan los efectos de las variables correspondientes sobre el logaritmo del odds de ser renuente a cada una de las actividades de control vectorial.

4.4.7 Potencia estadística

Se realizó el cálculo correspondiente de la potencia estadística para la comparación de proporciones. La población de estudio sin experiencia cercana a DS-DCSA fue de 736 (85%) y la población de estudio con experiencia cercana a DS-DCSA fue de 130 (15%) (n total 866). Dado que no se han reportado estudios sobre la asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA y niveles de renuencia (no renuente, renuente a veces y renuente siempre) a cada tipo de actividad de control vectorial, se tomó como referencia la prevalencia reportada de la renuencia a la fumigación en Iquitos (19%) (43) y la prevalencia a la renuencia al

tratamiento de focal en Chulucanas (23%) (44). Con esta información y aplicando una penalización con efecto de diseño de 2.0, en donde el tamaño de muestra efectiva sería 433 (368/65), se procedió a calcular la potencia estadística, esperando encontrar diferencias de 13% a 15% en la prevalencia de la renuencia al control vectorial (no renuente vs renuente a veces/renuente siempre) entre participantes con o sin experiencia cercana con DS-DCSA. Se calculó una potencia estadística de al menos 77% para detectar estas diferencias esperadas como estadísticamente significativas con un IC 95%, si realmente las hubiera. El cálculo fue realizado utilizando el software PASS (33) (Tabla 8).

Tabla 8. Cálculo de potencia estadística

Two Independent Proportions (Null Case) Power Analysis									
Numeric Results of Tests Based on the Difference: P1 - P2									
H0: P1-P2=0. H1: P1-P2=D1 > 0. Test Statistic: Z test with pooled variance									
Power	Grp 1 N1	Size Grp 2 N2	Sample Size Trtmnt P1	Sample Size Grp 1 or Control P2	Prop H1 Grp 2 or if H0 D0	Prop Diff if H1 D1	Diff Target Alpha	Actual Alpha	Beta
0.8382	368	65	0.1800	0.0500	0.0000	0.1300	0.0500		0.1618
0.8051	368	65	0.1900	0.0600	0.0000	0.1300	0.0500		0.1949
0.7746	368	65	0.2000	0.0700	0.0000	0.1300	0.0500		0.2254
0.8878	368	65	0.1900	0.0500	0.0000	0.1400	0.0500		0.1122
0.8595	368	65	0.2000	0.0600	0.0000	0.1400	0.0500		0.1405
0.8326	368	65	0.2100	0.0700	0.0000	0.1400	0.0500		0.1674
0.9254	368	65	0.2000	0.0500	0.0000	0.1500	0.0500		0.0746
0.9026	368	65	0.2100	0.0600	0.0000	0.1500	0.0500		0.0974
0.8800	368	65	0.2200	0.0700	0.0000	0.1500	0.0500		0.1200

4.5 RESULTADOS

4.5.1 Descripción general de la población estudiada

En total se enrolaron a 883 participantes, 49% (432) en Iquitos y 51% (451) en Piura. Con respecto a las características generales de la población estudiada se encontró que casi la mitad de las personas que participaron en la encuesta tenían entre 40 a 60 años (49%) y fueron mayoritariamente mujeres (71%). El 80% tenía educación superior y el 27% reportaron tener algún familiar vulnerable en casa. Se encontraron diferencias significativas entre las principales características sociodemográficas (sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico) de los sites de estudio, siendo la población del site Piura con mayor proporción de personas con menor nivel socioeconómico (tercil bajo), comparado con el site Iquitos (Tabla 9).

Sobre la percepción de la calidad del producto utilizado en la fumigación, la población de estudio en ambos sites de estudio tiene una percepción negativa de la efectividad del producto utilizado en la fumigación (73% en Iquitos vs 53% en Piura), situación que contrasta con la percepción positiva de la efectividad del producto utilizado en el tratamiento focal (67% en Iquitos vs 79% en Piura) y la percepción positiva de la efectividad de la actividad de recojo de criaderos (76% en Iquitos vs 64% en Piura).

Con respecto a la renuencia a las actividades de control vectorial, se reportó mayores niveles de renuencia (renuente a veces y/o renuente siempre) a la actividad de recojo de criaderos (54%) y la actividad de fumigación (20%), mientras que el tratamiento focal fue la actividad con menores niveles de renuencia (7%). Con respecto a los niveles de renuencia por site de estudio,

se observó una mayor renuencia a la fumigación en Iquitos (10.4%) (vs Piura 1.6%), mientras que en Piura se observó mayor renuencia a la actividad de recojo de criaderos (42%) (vs Iquitos 32%).

Finalmente se encontró que un 15% de la población de estudio reportaron haber tenido una experiencia cercana con DS-DCSA, siendo el site Iquitos el que reportó mayor experiencia cercana con DS-DCSA (20%) (vs Piura 11%).

Tabla 9: Características generales de la población estudiada.

Variables de interés	Total n=883 n (%)	Sites de estudio		p-valor*
		Iquitos n=432 n (%)	Piura n=451 n (%)	
Sexo del participante				<0.001
Femenino	628 (71.1%)	273 (63.2%)	355 (78.7%)	
Masculino	255 (28.9%)	159 (36.8%)	96 (21.3%)	
Grupos de edad				0.169
De 18 a 29 años	220 (24.9%)	119 (27.5%)	101 (22.4%)	
De 30 a 39 años	233(26.4%)	114(26.4%)	119(26.4%)	
De 40 a 60 años	430 (48.7%)	199 (46.1%)	231 (51.2%)	
Nivel educativo				<0.001
Ninguna o Educación primaria	145 (16.4%)	15 (3.5%)	130 (28.8%)	
Educación Secundaria	403 (45.6%)	201 (46.5%)	202 (44.8%)	
Educación superior	335 (37.9%)	216 (50%)	119 (26.4%)	
Nivel socioeconómico del hogar				<0.001
Tercil bajo	292 (33.5%)	72 (16.9%)	220 (49.4%)	
Tercil medio	289 (33.2%)	133 (31.2%)	156 (35.1%)	
Tercil alto	290 (33.3%)	221 (51.9%)	69 (15.5%)	
Personas vulnerables en el hogar (embarazo, enf. crónica o dis. física)				<0.001
No	648 (73.4%)	283 (65.5%)	365 (80.9%)	
Sí	235 (26.6%)	149 (34.5%)	86 (19.1%)	
Percepción de calidad del producto utilizado para la fumigación				<0.001
Mala calidad	553 (62.8%)	314 (73%)	239 (53.1%)	

Indiferente a la calidad	143 (16.3%)	46 (10.7%)	97 (21.6%)	
Buena calidad	184 (20.9%)	70 (16.3%)	114 (25.3%)	
Percepción de calidad del producto utilizado para el tratamiento focal				<0.001
Mala calidad	68 (7.7%)	29 (6.8%)	39 (8.6%)	
Indiferente a la calidad	168 (19.1%)	110 (25.8%)	58 (12.9%)	
Buena calidad	642 (73.1%)	288 (67.4%)	354 (78.5%)	
Percepción de la efectividad de la actividad de recojo de criadero				0.003
Mala calidad	47 (7.8%)	18 (5.6%)	29 (10.3%)	
Indiferente a la calidad	133 (22.1%)	59 (18.5%)	74 (26.2%)	
Buena calidad	421 (70%)	242 (75.9%)	179 (63.5%)	
Niveles de renuencia a la fumigación				<0.001
No renuente	690 (79.7%)	272 (64%)	418 (94.8%)	
Renuente a veces	125 (14.4%)	109 (25.6%)	16 (3.6%)	
Renuente	51 (5.9%)	44 (10.4%)	7 (1.6%)	
Niveles de renuencia al tratamiento focal				0.002
No renuente	820 (93.1%)	388 (90.2%)	432 (95.8%)	
Renuente a veces	37 (4.2%)	28 (6.5%)	9 (2%)	
Renuente	24 (2.7%)	14 (3.3%)	10 (2.2%)	
Niveles de renuencia a la actividad de recojo de criaderos				<0.001
No renuente	328 (46.1%)	234 (57.6%)	94 (30.7%)	
Renuente a veces	126 (17.7%)	43 (10.6%)	83 (27.1%)	
Renuente	258 (36.2%)	129 (31.8%)	129 (42.2%)	
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma				<0.001
Sin experiencia cercana	749 (84.8%)	346 (80.1%)	403 (89.4%)	
Con experiencia cercana	134 (15.2%)	86 (19.9%)	48 (10.6%)	

*Chi2 test

4.5.2 Análisis bivariado entre la renuencia de cada actividad del control vectorial y sus principales predictores.

Con respecto a la fumigación, las variables que tuvieron diferencia significativa con los niveles de renuencia a la fumigación fueron el nivel educativo, nivel socioeconómico, personas vulnerables en el hogar, presencia de adultos mayores en el hogar, tener mascotas en casa, la

percepción de la calidad del producto utilizado en la fumigación y la experiencia cercana con DS-DCSA. (Material suplementario 1). Con respecto al tratamiento focal, las variables que tuvieron diferencia significativa con los niveles de renuencia al tratamiento focal fueron el nivel educativo y nivel socioeconómico (Material suplementario 2). Con respecto a la actividad del recojo de criaderos, las variables que tuvieron diferencia significativa con los niveles de renuencia fueron nivel socioeconómico, personas vulnerables en el hogar, presencia de adultos mayores en el hogar, tener mascotas en casa, y la percepción de efectividad de la actividad del recojo de criaderos (Material suplementario 3).

4.5.3 Razones principales de la renuencia de la fumigación y el tratamiento focal.

Cada vez que algún participante manifestó su renuencia (renuente a veces y renuente siempre) a la fumigación y al tratamiento focal, se le solicitó que expresen sus principales razones o motivos de su renuencia. Con respecto a la fumigación, las razones principales de renuencia a la fumigación son que el personal “vienen en un mal momento a realizar la actividad”, seguido de “no tener tiempo” y “la desconfianza por el producto”, “la desconfianza en el personal que realiza la actividad”, el “tener familiares vulnerables en casa (incluye niños, ancianos, gestantes y familiares enfermos)”, entre otros. Se encontró diferencia significativa entre las dos sites con respecto a las razones “vienen en un mal

momento” (con mayor proporción en Iquitos) y “viene más zancudo” (con mayor proporción en Piura) (Tabla 10).

Tabla 10: Razones principales de la renuencia a veces y renuencia siempre a la fumigación

Razones de renuencia a veces y renuencia siempre	Total n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p
Vienen en un mal momento	80 (45.5%)	75 (49.0%)	5 (21.7%)	0.014*
No tengo tiempo	59 (33.5%)	52 (34.0%)	7 (30.4%)	0.737*
No confío en el producto	51 (29.0%)	46 (30.1%)	5 (21.7%)	0.412*
No confío en el personal	28 (15.9%)	25 (16.3%)	3 (13.0%)	1.000**
Tengo familiar vulnerable	27 (15.3%)	24 (15.7%)	3 (13.0%)	1.000**
Viene más zancudo	19 (10.8%)	11 (7.2%)	8 (34.8%)	0.001**
Tengo mascota	11 (6.3%)	10 (6.5%)	1 (4.3%)	1.000**
Tiene olor fuerte	11 (6.3%)	8 (5.2%)	3 (13.0%)	0.159*
Tengo un negocio	6 (3.4%)	6 (3.9%)	0 (0.0%)	1.000**

* Chi-square test.

** Fisher’s exact test.

Con respecto al tratamiento focal, las razones más comunes en ambos sites de estudio son “no tener tiempo” y que “el personal viene en un mal momento”. Hay una diferencia estadísticamente significativa entre las dos ciudades en cuanto a ambas razones, con una mayor proporción de personas en Iquitos (Tabla 11).

Tabla 11: Razones principales de la renuencia a veces y renuencia siempre a la actividad de tratamiento focal

Razones de renuencia a veces y renuencia siempre	Total n(%)	Iquitos n(%)	Piura n(%)	Valor p
No tengo tiempo	30 (3.4%)	22 (5.1%)	8 (1.8%)	0.007*
Vienen en un mal momento	25 (2.8%)	20 (4.6%)	5 (1.1%)	0.002*
No confío en el personal	9 (1.0%)	6 (1.4%)	3 (0.7%)	0.332**
No confío en el producto	8 (0.9%)	6 (1.4%)	2 (0.4%)	0.169**

* Chi-square test.

** Fisher’s exact test.

4.5.4 Resultado principal: Asociación entre la experiencia cercana con DS-DCSA y la renuencia a las actividades de control vectorial.

La tabla 12 muestra los resultados de estimaciones de razones de prevalencia crudas entre las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos) con sus potenciales variables predictoras, incluida la principal variable independiente: experiencia cercana con DS-DCSA.

Con respecto a la renuencia a la fumigación, tener una experiencia cercana con DS-DCSA incrementa 1.7 veces las posibilidades de ser renuentes a la fumigación (RPc 1.70 IC 1.11-2.58). Las otras variables predictoras que incrementan las posibilidades de renuencia a la fumigación es tener nivel educativo superior (RPc 5.67 IC 2.77-11.60) y, pertenecer al tercil alto del nivel socioeconómico (RPc 5.96 IC 3.71-9.57). El único predictor que disminuye las probabilidades de ser renuentes a la fumigación hasta un 66% es la percepción de buena calidad del producto utilizado en la fumigación (RP 0.28 IC 0.16-0.48) (Tabla 12).

Con respecto a la renuencia al tratamiento focal, tener una experiencia cercana con DS-DCSA no se asoció a la renuencia de la fumigación (RPc 0.99 IC 0.47-2.05). Las variables predictoras que incrementan las posibilidades de renuencia al tratamiento focal es tener nivel educativo superior (RPc 7.57 IC 1.79-32.03) y pertenecer al tercil alto del nivel socioeconómico (RPc 3.11 IC 1.58-6.11). Las variables predictoras que disminuyen las probabilidades de ser renuentes al tratamiento focal

fueron pertenecer al grupo de edad de 40 a 60 años (RPc 0.44 IC 0.21-0.89) y tener una percepción positiva del producto que se utiliza en el tratamiento focal (RP 0.24 IC 0.11-0.20) (Tabla 12).

Con respecto a la renuencia a las actividades de recojo de criaderos, tener una experiencia cercana con DS-DCSA no se asoció a la renuencia de esta actividad (RPc 1.16 IC 0.88-1.70). Las variables predictoras que disminuyen las probabilidades de ser renuentes al tratamiento focal fueron pertenecer al tercil alto del nivel socioeconómico (RPc 0.54 IC 0.38-0.76), tener familiares vulnerables en casa (RPc 0.52 IC 0.38-0.71), y tener una percepción positiva de la efectividad de la actividad de recojo de criaderos (RP 0.28 IC 0.15-0.52) (Tabla 12).

Tabla 12: Asociación bivariada entre la renuencia a las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, tratamiento focal y recojo de criaderos) con sus potenciales variables predictoras.

Variables	Renuencia a la fumigación			Renuencia al tratamiento focal			Renuencia actividades recojo de criaderos		
	Análisis crudo bivariado			Análisis crudo bivariado			Análisis crudo bivariado		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma									
No	Ref.			Ref.			Ref.		
Sí	1.70	1.11 - 2.58	0.013	0.99	0.47 - 2.05	0.968	1.16	0.80 - 1.70	0.432
Sexo del participante									
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.		
Masculino	1.11	0.78 - 1.59	0.557	1.23	0.71 - 2.14	0.466	1.06	0.69 - 0.79	1.441
Grupos de edad									
De 18 a 29 años	Ref.			Ref.			Ref.		
De 30 a 39 años	1.05	0.71 - 1.55	0.808	0.83	0.46 - 1.49	0.531	0.99	0.71 - 1.37	0.934
De 40 a 60 años	0.89	0.59 - 1.35	0.594	0.44	0.21 - 0.89	0.024	0.93	0.66 - 1.32	0.697
Nivel educativo									
Ninguna o Educación primaria	Ref.			Ref.			Ref.		
Educación Secundaria	3.52	1.72 - 7.23	0.001	5.21	1.22 - 22.19	0.026	0.72	0.48 - 1.08	0.113

Educación superior	5.67	2.77	-	11.60	<0.001	7.57	1.79	-	32.03	0.006	0.79	0.52	-	1.20	0.265
Nivel socioeconómico del hogar															
Tercil bajo	Ref.					Ref.					Ref.				
Tercil medio	1.86	1.11	-	3.14	0.020	0.82	0.35	-	1.92	0.645	0.78	0.55	-	1.11	0.164
Tercil alto	5.96	3.71	-	9.57	<0.001	3.11	1.58	-	6.11	0.001	0.54	0.38	-	0.76	<0.001
Familiares vulnerables en el hogar (embarazo, enfer. Crónica y/o discapacidad física)															
No	Ref.					Ref.					Ref.				
Sí	1.79	1.25	-	2.54	0.001	0.81	0.44	-	1.50	0.810	0.52	0.38	-	0.71	<0.001
Percepción de calidad del producto o la actividad de control vectorial															
Mala calidad	Ref.					Ref.					Ref.				
Indiferente a la calidad	0.50	0.30	-	0.84	0.008	0.69	0.31	-	1.53	0.364	0.66	0.34	-	1.28	0.223
Buena calidad	0.28	0.16	-	0.48	<0.001	0.24	0.11	-	0.50	<0.001	0.28	0.15	-	0.52	<0.001

RP: Razones de prevalencia cruda

La tabla 13 muestra los resultados de estimaciones de razones de prevalencia ajustadas entre la experiencia cercana con DS-DCSA a las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos), así como también su potencial asociación.

No se encontró asociación entre la experiencia cercana de con DS-DCSA con ninguna de las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos). Aunque la experiencia cercana con DS-DCSA mantuvo su tendencia de factor de riesgo a la renuencia a la fumigación (RPc 1.26 IC 0.78-2.04) sin mostrar significancia.

Con respecto a la fumigación la variable que incrementa su riesgo de renuencia hasta en 2.35 veces fue el pertenecer al tercil alto del nivel

socioeconómico (RPc 2.35 IC 1.27-4.35) y la que disminuye el riesgo de renuencia a la fumigación en 69%, es la percepción de buena calidad del producto utilizado en la fumigación (RP 0.31 IC 0.17-0.56).

Parecido a la fumigación, la variable que incrementa las posibilidades de renuencia al tratamiento focal hasta en 2.55 veces fue el pertenecer al tercil alto del nivel socioeconómico (RPc 2.55 IC 1.03-6.29) y la que disminuye el riesgo de renuencia al tratamiento focal en 77%, es la percepción de buena calidad del producto utilizado en el tratamiento focal (RP 0.23 IC 0.10-0.54).

Con respecto a la actividad del recojo de criaderos, no se encontró variables que incrementen el riesgo de renuencia. Sin embargo, las variables que disminuyen el riesgo de renuencia a esta actividad en 44% fue tener familiares vulnerables en el hogar (RP 0.56 IC 0.38-0.83) y en 68% el tener una percepción positiva de la efectividad sobre el recojo de criaderos (RP 0.32 IC 0.32-0.17).

En resumen, la única variable que se asoció transversalmente a todas las actividades de control vectorial fue la percepción de la efectividad del producto (fumigación y tratamiento focal) o la efectividad de la actividad realizada (actividad de recojo de criaderos).

Tabla 13: Asociación entre la experiencia cercana con DG-DCSA y la renuencia a las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos)

Variables	Renuencia a la fumigación			Renuencia al tratamiento focal			Renuencia actividades recojo de criaderos					
	Análisis multivariado ajustado			Análisis multivariado ajustado			Análisis multivariado ajustado					
	RPa	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p	RPa	IC 95%	p			
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma												
No	Ref.			Ref.			Ref.					
Sí	1.26	0.78	2.04	0.336	0.88	0.40	1.93	0.743	1.19	0.75	1.91	0.459
Sexo del participante												
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.					
Masculino	0.65	0.41	1.03	0.065	0.64	0.31	1.33	0.236	1.39	0.89	2.17	0.149
Grupos de edad												
De 18 a 29 años	Ref.			Ref.			Ref.					
De 30 a 39 años	1.00	0.63	1.61	0.984	1.10	0.56	2.17	0.787	1.02	0.68	1.53	0.920
De 40 a 60 años	0.88	0.53	1.47	0.633	0.61	0.26	1.45	0.267	1.17	0.75	1.82	0.485
Nivel educativo												
Ninguna o Educación primaria	Ref.			Ref.			Ref.					
Educación Secundaria	1.00	0.43	2.30	0.999	3.15	0.69	14.46	0.139	0.94	0.57	1.54	0.807
Educación superior	0.98	0.39	2.46	0.971	3.61	0.70	18.64	0.125	1.24	0.66	2.31	0.504
Nivel socioeconómico del hogar												
Tercil bajo	Ref.			Ref.			Ref.					
Tercil medio	1.04	0.57	1.89	0.904	0.64	0.25	1.62	0.341	0.95	0.62	1.44	0.792
Tercil alto	2.35	1.27	4.35	0.006	2.55	1.03	6.29	0.042	0.84	0.50	1.40	0.507
Familiares vulnerables en el hogar (embarazo, enfer. Crónica y/o discapacidad física)												
No	Ref.			Ref.			Ref.					
Sí	1.40	0.91	2.14	0.122	1.16	0.57	2.38	0.682	0.56	0.38	0.83	0.004
Percepción de calidad del producto o la actividad de control vectorial												
Mala calidad	Ref.			Ref.			Ref.					
Indiferente a la calidad	0.89	0.50	1.59	0.697	0.63	0.26	1.53	0.306	0.68	0.34	1.36	0.273
Buena calidad	0.31	0.17	0.56	<0.001	0.23	0.10	0.54	0.001	0.32	0.17	0.60	<0.001

RPa: Razones de prevalencia ajustadas

Todas las regresiones multivariadas se han ajustado adicionalmente por: presencia de menores de 5 años en casa, presencia de adultos mayores en casa, tenencia de mascotas, total de ambientes del hogar, conocimiento del zancudo, conocimiento de cómo se transmite el dengue, total de personas en el hogar, estado civil, ocupación, fuente de agua para consumo y site (Iquitos y Piura)

4.5.5 Preferencias de horarios, medios de comunicación y recomendaciones.

Existen diferencias sobre la preferencia de los horarios para realizar la fumigación en ambos site de estudio. En Iquitos, el horario más aceptado tanto de lunes a viernes como los fines de semana es el horario de 4 pm a 7 pm (~47%), sin embargo, el 22% respondió que no quieren que se realice la fumigación en ningún horario de lunes a viernes y el 12.3% tampoco lo quiere en ningún horario los sábados/domingos. En Piura el primer horario de preferencia en cualquier día de la semana fue de las 8 am a 11 am (~44%), mientras que el segundo horario de preferencia fue de las 4 pm a 7 pm (~40%) (Tabla 14).

Sobre los horarios de preferencia del tratamiento focal existe coincidencia y diferencias entre ambos sites de estudio. En Iquitos el primer horario de preferencia tanto de lunes a viernes como fines de semana es el de las 8 am a 11 am (~47%). Al igual que la fumigación, cerca del ~15% no quiere el tratamiento focal en ningún horario tanto de lunes a viernes como los fines de semana. En Piura, el horario de preferencia para el tratamiento focal es de 8 am a 11 am (~73%) en cualquier día de la semana (Tabla 14).

Tabla 14: Preferencias de horarios para realizar la fumigación y el tratamiento focal en hogares de Piura e Iquitos.

Preferencia de horario	Fumigación				Tratamiento focal				
	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p	
Entre lunes a viernes	En cualquier horario	16 (1.8%)	14 (3.2%)	2 (0.4%)	0.002*	32 (3.6%)	31 (7.2%)	1 (0.2%)	<0.001*
	De 5 am a 7 am	103 (11.7%)	70 (16.2%)	33 (7.3%)	<0.001*	70 (7.9%)	39 (9.0%)	31 (6.9%)	0.236*
	De 8 am a 11 am	229 (25.9%)	31 (7.2%)	198 (43.9%)	<0.001*	537 (60.8%)	201 (46.5%)	336 (74.5%)	<0.001*
	De 12 m a 3 pm	97 (11.0%)	23 (5.3%)	74 (16.4%)	<0.001*	95 (10.8%)	32 (7.4%)	63 (14.0%)	0.002*
	De 4 pm a 7 pm	387 (43.8%)	204 (47.2%)	183 (40.6%)	0.047*	124 (14.0%)	66 (15.3%)	58 (12.9%)	0.301*
	De 8 pm a más	21 (2.4%)	10 (2.3%)	11 (2.4%)	0.904*	2 (0.2%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	0.239**
	En ningún horario	95 (10.8%)	95 (22.0%)	0 (0.0%)	<0.001*	72 (8.2%)	71 (16.4%)	1 (0.2%)	<0.001*
Sábado o domingo	En cualquier horario	17 (1.9%)	14 (3.2%)	3 (0.7%)	0.005*	36 (4.1%)	30 (6.9%)	6 (1.3%)	<0.001*
	De 5 am a 7 am	119 (13.5%)	86 (19.9%)	33 (7.3%)	<0.001*	71 (8.0%)	45 (10.4%)	26 (5.8%)	0.011*
	De 8 am a 11 am	251 (28.4%)	55 (12.7%)	196 (43.5%)	<0.001*	528 (59.8%)	202 (46.8%)	326 (72.3%)	<0.001*
	De 12 m a 3 pm	100 (11.3%)	22 (5.1%)	78 (17.3%)	<0.001*	107 (12.1%)	34 (7.9%)	73 (16.2%)	<0.001*
	De 4 pm a 7 pm	389 (44.1%)	212 (49.1%)	177 (39.2%)	0.003*	131 (14.8%)	71 (16.4%)	60 (13.3%)	0.191*
	De 8 pm a más	21 (2.4%)	9 (2.1%)	12 (2.7%)	0.573*	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
	En ningún horario	54 (6.1%)	53 (12.3%)	1 (0.2%)	<0.001*	65 (7.4%)	63 (14.6%)	2 (0.4%)	<0.001*

* Chi-square test.

** Fisher's exact test.

Sobre la preferencia de días de la semana donde se puede realizar la actividad de recojo de criaderos, en ambos site de estudio hay mayor preferencia por los fines de semana con diferencias significativas. En Iquitos hay mayor preferencia el domingo (~77%) seguido por el sábado (~60%), mientras que en Piura la proporción que prefiere el domingo es ~53% y la proporción que prefiere el sábado es ~49% (Tabla 15).

Tabla 15: Preferencias de horarios para realizar la actividad de recojo de criaderos en hogares de Piura e Iquitos.

Días de la semana	Recojo de criaderos			Valor p
	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	
Lunes	120 (13.6%)	59 (13.7%)	61 (13.5%)	0.954*
Martes	82 (9.3%)	55 (12.7%)	27 (6.0%)	0.001*
Miércoles	100 (11.3%)	60 (13.9%)	40 (8.9%)	0.019*
Jueves	79 (8.9%)	51 (11.8%)	28 (6.2%)	0.004*
Viernes	119 (13.5%)	71 (16.4%)	48 (10.6%)	0.012*
Sábado	481 (54.5%)	261 (60.4%)	220 (48.8%)	0.001*
Domingo	568 (64.3%)	331 (76.6%)	237 (52.5%)	<0.001*
Ningún día	3 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0.617**

* Chi-square test.

** Fisher's exact test.

Sobre los medios de comunicación de preferencia para dar a conocer cada una de las actividades de control vectorial se encontró diferencias significativas en ambos sites de estudio. La población de Piura en primer lugar prefiere que estas actividades se difundan por perifoneo (~50%) seguido de las redes sociales (~16%), la radio (~13%) y que avisen casa por casa (~13%). La población de Iquitos prefiere que estas actividades se difundan principalmente por las redes sociales (~33%), la radio (~28%), la televisión (~16%) y el perifoneo (~16%) (Tabla 16).

Tabla 16: Medios de difusión de preferencia para conocer sobre las actividades de control vectorial en Piura e Iquitos.

Medios de difusión de preferencia	Fumigación				Tratamiento Focal				Recojo de criaderos			
	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p*	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p*	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p*
Por la radio	190 (21.6%)	125 (29.1%)	65 (14.4%)		173 (19.7%)	116 (27.2%)	57 (12.6%)		170 (19.3%)	116 (27.0%)	54 (12.0%)	
Por la TV	110 (12.5%)	76 (17.7%)	34 (7.5%)		97 (11.0%)	65 (15.3%)	32 (7.1%)		95 (10.8%)	64 (14.9%)	31 (6.9%)	
Por las redes sociales	208 (23.6%)	136 (31.7%)	72 (16.0%)		213 (24.2%)	144 (33.8%)	69 (15.3%)		221 (25.1%)	150 (35.0%)	71 (15.7%)	
Por perifoneo	289 (32.8%)	68 (15.9%)	221 (49.0%)	<0.001	286 (32.5%)	63 (14.8%)	223 (49.4%)	<0.001	303 (34.4%)	69 (16.1%)	234 (51.9%)	<0.001
Que avisen casa por casa	67 (7.6%)	15 (3.5%)	52 (11.5%)		97 (11.0%)	31 (7.3%)	66 (14.6%)		81 (9.2%)	23 (5.4%)	58 (12.9%)	
Por ningún medio	4 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)		3 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)		3 (0.3%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	
Por otro medio	12 (1.4%)	7 (1.6%)	5 (1.1%)		11 (1.3%)	8 (1.9%)	3 (0.7%)		7 (0.8%)	5 (1.2%)	2 (0.4%)	

* Chi-square test.

Sobre las recomendaciones para mejorar la fumigación y tratamiento focal, la población de ambos sites de estudio mencionan mayoritariamente que se debe utilizar un producto que sea efectivo (~80% mencionó esto en relación a fumigación, ~40% a tratamiento focal). Adicionalmente se aprecia que la población de Piura expresa sistemáticamente mayores proporciones de todas las recomendaciones mencionadas por la población de estudio (Tabla 17).

Tabla N° 17: Principales recomendaciones para mejorar las actividades de control vectorial en Piura e Iquitos.

Recomendaciones de mejora	Fumigación				Tratamiento Focal			
	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p	General n (%)	Iquitos n (%)	Piura n (%)	Valor p
Que avisen con anticipación	253 (28.7%)	102 (23.6%)	151 (33.5%)	0.001	268 (30.4%)	81 (18.8%)	187 (41.5%)	<0.001
Que se utilice un producto que sea efectivo	706 (80.0%)	336 (77.8%)	370 (82.0%)	0.114	344 (39.0%)	88 (20.4%)	256 (56.8%)	<0.001
Que lo realicen en un horario adecuado	252 (28.5%)	99 (22.9%)	153 (33.9%)	<0.001	245 (27.7%)	53 (12.3%)	192 (42.6%)	<0.001
Que la actividad se realice correctamente	249 (28.2%)	62 (14.4%)	187 (41.5%)	<0.001	267 (30.2%)	47 (10.9%)	220 (48.8%)	<0.001

* Chi-square test.

4.6 DISCUSIÓN

La experiencia cercana con DS-DCSA no está asociada a una menor renuencia a las actividades de control vectorial (fumigación, el tratamiento focal y la actividad de recojo de criadero). Según el marco conceptual del HBM, la aceptación de determinadas prácticas o comportamientos de las personas en salud están determinadas principalmente por 1) la percepción de sufrir la enfermedad, 2) por la percepción de tener la enfermedad en forma severa, 3) por la percepción del beneficio al seguir la recomendación/intervención y 4) por la percepción de las barreras al aplicar la recomendación/intervención. La hipótesis del estudio era determinar si la experiencia cercana con DS-DCSA (que solamente abarca los dos primeros componentes de la teoría del HBM, percepción de riesgo y severidad) era suficiente para predecir una menor renuencia a las actividades de control vectorial. Los

resultados indican que no. Esta falta de asociación puede explicarse por la baja confianza que tiene la población en la efectividad del producto o la intervención utilizada (componente 3 de la teoría del HBM) y por la percepción de las barreras para realizar las actividades de control vectorial (componente 4 de la teoría del HBM). Es decir, la población puede estar sensibilizada de que podría sufrir dengue de manera severa y podría estar dispuesta a seguir prácticas de prevención, pero si la población no confía en las intervenciones de prevención o si frecuentemente se encuentra con barreras para realizar estas intervenciones, entonces es probable que la población no prefiera seguir estas prácticas de prevención a pesar de su percepción de riesgo y severidad de la enfermedad. Un resultado similar utilizando el enfoque del HBM fue reportado por Suparat P. en Tailandia (54), donde evidenció que a pesar de que la población era consciente de sufrir la enfermedad durante un brote epidémico, no aseguraba el cumplimiento de las prácticas de prevención de control de larvas en contenedores, debido a que la población percibía que las barreras superaban los beneficios esperados de la intervención.

Nuestros resultados indican que el predictor más importante y transversal a todas las actividades de control vectorial es la percepción de la efectividad del producto utilizado (fumigación y tratamiento focal) o percepción de la efectividad de la actividad realizada (recojo de criaderos). Es decir, si la población percibe que la intervención funciona o es efectiva entonces puede haber menor riesgo de ser renuentes a las

actividades de control vectorial. Estos resultados van en la misma línea que un estudio cualitativo realizado en Piura en el contexto de un brote epidémico, donde reportaron que uno de los factores de la renuencia es la desconfianza de la población en la efectividad del producto (46).

En ambos sites de estudio se reportó de manera consistente la falta de efectividad del producto que se utiliza en la fumigación, y hasta mencionan que la fumigación es contraproducente, es decir, que en vez de que se reduzca la población de zancudos luego de fumigar, este aumenta. Estos resultados también fueron reportados en la primera fase cualitativa del estudio madre (63) y en otro estudio cualitativo en contexto de brote epidémico (46). Al respecto, en el Perú desde el 2015 se utiliza el adulticida Malatión y según las pruebas de efectividad realizadas por el INS el 2022 en Piura, este insecticida tiene una efectividad del 98% para eliminar al vector *Aedes aegypti* (64). Sin embargo, ya se ha reportado resistencia a este insecticida en Piura y Tumbes (65) en el 2018, así como también en todas las regiones de Brasil entre el 2017/2018 (66). Entonces por un lado las respuestas de los participantes sobre la inefectividad del producto pueden estar sustentado en percepciones de más zancudos no fundadas o en los problemas de resistencia y, por otro lado, podrían estar basados en la inadecuada preparación/aplicación del insecticida por parte del fumigador, que es justamente una de las recomendaciones que mencionan los participantes para mejorar la fumigación (que la actividad se realice de manera correcta). Otras razones de la renuencia a

la fumigación reportadas en nuestro estudio fueron la falta de confianza por el personal que realiza la actividad (16%), que la fumigación lo realizan en un mal momento para ellos (46%) y que no tienen tiempo (34%). Respecto a la falta de confianza por el personal también ha sido reportado en otro estudio (46), donde se menciona que esto ocurre porque las personas que realizan esta actividad son desconocidos para la comunidad o que no se identifican adecuadamente. Respecto a que la fumigación se realiza en un mal momento o que no tienen tiempo, en los grupos focales del estudio madre los participantes reportaron que esta actividad lo realizan a primera hora en las mañanas cuando están durmiendo y preparándose para iniciar labores (63). Según nuestros resultados si la fumigación se realizara entre las 5 am a 7 am solamente el 12% de la población de estudio estaría disponible en ese horario. Frente a esto, cerca de la mitad de la población de estudio (44%) prefiere que la fumigación se realice entre las 4 pm a 7 pm. Situación que es compatible con las indicaciones de la norma técnica para el control del *Aedes aegypti* (67), que sugiere evitar la fumigación entre las 10 am y las 4 pm. Por lo tanto, una recomendación sería que ya no se realice esta actividad en las primeras horas de la mañana, sino que se realice de 4 pm a 7 pm.

Respecto al tratamiento focal según nuestros resultados es la actividad con menores niveles de renuencia (7% de renuente a veces o renuente siempre) y mayor percepción de la efectividad del producto utilizado (73%). Estos resultados van en la misma línea que los resultados

encontrados en la primera fase cualitativa del estudio madre (63) donde la población refiere que confía más en esta actividad debido a que perciben que las larvas no se desarrollan o mueren y confían más en el personal que realiza esta actividad ya que vienen con regularidad y se presentan adecuadamente antes de ingresar al hogar del participante. En el Perú actualmente se utiliza Piriproxifen para el tratamiento focal, este larvicida es un análogo de hormona juvenil que interfiere en el crecimiento de las larvas.

Este estudio también reportó mayor riesgo de renuencia a la fumigación y tratamiento focal en la población de mayor nivel socioeconómico. Este resultado es consistente con las percepciones del personal de salud que realizan dicha actividad, que mencionan que la población de mejores ingresos tienden a rechazar las actividades de control vectorial en comparación de las familias de menor condición socioeconómica (46), esto podría pasar debido a que las familias de mayor nivel socioeconómico prefieren comprar productos costosos (como lo reporta un estudio) (68), en vez de aceptar la fumigación gratuita de la cual tienen una baja percepción de la efectividad del producto, según nuestros resultados.

El recojo de criaderos fue la actividad que generó mayores niveles de renuencia (54% de renuente a veces o renuente siempre). Según los resultados cualitativos de la primera fase del estudio madre (63) esto sucede debido a que es una actividad irregular y en algunos casos las personas no están dispuestas a desechar algunos criaderos dado que aún

tienen valor para ellos, o lo harían si les dieran algo a cambio tal como lo hacen las personas que se dedican a recoger, almacenar o vender chatarra (chatarreros).

Los resultados de este estudio tienen implicancias programáticas para el programa del control vectorial del *Aedes aegypti*. Es claro que la falta de confianza en el producto impacta participación: se debe comunicar de manera clara y eficiente a la población sobre la efectividad de la intervención, específicamente sobre la efectividad del producto que se utiliza en la fumigación y el tratamiento focal.

4.7 CONCLUSIONES

- No encontramos asociación entre la experiencia cercana o propia con DS-DCSA con las diferentes actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos).
- Tener una percepción de la efectividad de producto utilizado en la fumigación/tratamiento focal o tener la percepción de que la actividad de recojo de criaderos si funciona, disminuye las posibilidades de ser renuentes a todas estas actividades de control vectorial del *Aedes aegypti* en hogares (fumigación, abatización y recojo de criaderos).

5 ASPECTOS ÉTICOS

La presente propuesta de tesis involucra dos investigaciones, a continuación, se desarrolla los aspectos éticos para cada investigación.

Investigación 1:

- El estudio 1 se realizó a partir de datos secundarios, por lo que no se tuvo contacto alguno con sujetos, y la información contenida en las bases de datos utilizadas no contenían información personal de los sujetos de estudio.

Investigación 2:

- En el estudio madre, sí se tuvo contacto con los participantes durante la entrevista, para ello el estudio madre contó con la aprobación ética de PRISMA (código CE0882.21).

6 LIMITACIONES

Investigación 1:

- Para la construcción de la variable de la población estimada en riesgo de segundas infecciones por cualquier serotipo, se consideraron supuestos en varios parámetros por lo cual es posible que la variable medida no refleje la naturaleza real de lo que representa la variable.
- La información de nuestra variable dependiente (incidencia acumulada de DS-DCSA) proviene del sistema de vigilancia epidemiológica del CDC, en el cual se notifican los casos de dengue en los sistemas de salud públicos y privados de todos los niveles de atención, en base a los criterios diagnósticos establecidos por la OMS el 2009 (69) e implementados en el Perú desde finales del 2010. En ese sentido, es probable que no haya uniformidad en el diagnóstico/reporte de casos dengue por el personal de salud. Esto podría resultar en un sesgo no diferencial, ya que afectaría de manera similar a todos los grupos de diagnóstico de dengue con el cual se construye la variable dependiente (70).
- Debido a que la vigilancia epidemiológica del dengue en el Perú se base en un sistema de vigilancia pasiva, se piensa que un número significativo de la población con dengue (principalmente de dengue sin señales de alarma) no se llega a reportar en dicho sistema por lo tanto los casos de dengue de estas infecciones asintomáticas no son reportados y las tomas de muestras para la identificación de serotipos no son tomados, por lo tanto se puede generar un sub reporte de casos

de dengue y de identificación de serotipos, principalmente de los casos asintomáticos. Esta limitación ha sido reportada en otro estudio (71), donde se ha visto que la incidencia de dengue es mayor cuando se emplea vigilancia activa. Por este motivo, estos resultados deben interpretarse con cautela.

- Las muestras analizadas para la identificación de los serotipos por el INS y los demás laboratorios regionales de referencia no son representativas para cada región. Es probable que haya mayor cantidad de muestras en regiones con mayor equipamiento, presupuesto y logística. Sin embargo, la identificación de serotipos y la predominancia de la circulación de serotipos concuerdan con hallazgos de algunos estudios sobre de circulación y predominancia de serotipos.
- Es probable que la asociación estimada entre el número estimado de personas en riesgo de una segunda infección y la incidencia de dengue severo y/o con señales de alarma este confundido, ya que no se está tomando en cuenta la variable de acciones de control vectorial (fumigación en calles y hogares, tratamiento de agua y campañas de recojo de criaderos), que como se sabe durante un brote epidémico puede ayudar a reducir la intensidad de la transmisión de la epidemia y con ello se puede disminuir las posibilidades de encontrar casos de dengue severo y/o dengue con señales de alarma. Esta limitación surge debido a que no se tienen registros o una base de datos abierta con información confiable de intervenciones de acciones de control vectorial por región y año.

Investigación 2:

- No se puede establecer relaciones de causalidad por ser un estudio transversal.
- Dado que la medición de las variables principales es por autoreporte, es probable que encontremos sesgo de memoria (participantes no se acuerden sobre las actividades del control vectorial) y deseabilidad social (participantes mencionan respuestas socialmente aceptables como mencionar que sí dan las facilidades para las actividades del control vectorial en su hogar).
- Es probable que tengamos un sub-reporte del outcome de interés (renuencia al control vectorial), dado a que las personas que rechazan las actividades de control vectorial también podrían haber rechazado ser encuestados.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. Immunopathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Infect Dis*. 2008 Mar 31;4(1):1–9.
2. Velazco SD, Solórzano VF, Maldonado MS, Lencinas CC, Vela VV, Flores CT, 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 “César Garayar García.” *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Mar 31;28(1):156–66.
3. Tsheten T, Clements A, Gray D, Adhikary R, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Oct 31];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627388/>
4. Huy N, Van Giang T, Thuy D, Kikuchi M, Hien T, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 31];7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086778/>
5. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1993 [cited 2021 Oct 31];16(2):295–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8443312/>
6. Sharp T, Anderson K, Katzelnick L, Clapham H, Johansson M, Morrison A, et al. Knowledge gaps in the epidemiology of severe dengue impede vaccine evaluation. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Jul [cited 2021 Oct 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265259/>
7. SANGKAWIBHA N, ROJANASUPHOT S, AHANDRIK S, VIRIYAPONGSE S, JATANASEN S, SALITUL V, et al. RISK FACTORS IN DENGUE SHOCK SYNDROME: A PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGIC STUDY IN RAYONG, THAILANDI. THE 1980 OUTBREAK. *Am J Epidemiol*. 1984 Nov 1;120(5):653–69.
8. Guzmán M, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Vázquez S, Halstead S. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jul 25];11(4):223–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12049030/>
9. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLoS One*. 2016 May 1;11(5):e0154760.
10. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Archives of Virology* 2013 158:7 [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2023 Aug 8];158(7):1445–59. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-013-1645-3>
11. Olkowski S, Forshey BM, Morrison AC, Rocha C, Vilcarromero S, Halsey ES, et al. Reduced Risk of Disease During Postsecondary Dengue Virus

- Infections. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2023 Aug 8];208(6):1026–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit273>
12. Halstead SB. Dengue haemorrhagic fever — a public health problem and a field for research. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):1.
 13. Lytton SD, Nematollahi G, Tong H van, Anh CX, Hung HV, Hoan NX, et al. Predominant secondary dengue infection among Vietnamese adults mostly without warning signs and severe disease. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Nov 1;100:316–23.
 14. Guzmán MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazques S, et al. Epidemiologic Studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol*. 2000 Nov 1;152(9):793–9.
 15. Midgley CM, Bajwa-Joseph M, Vasanawathana S, Limpitikul W, Wills B, Flanagan A, et al. An In-Depth Analysis of Original Antigenic Sin in Dengue Virus Infection. *J Virol*. 2011 Jan 1;85(1):410.
 16. Zompi S, Harris E. Original antigenic sin in dengue revisited. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28;110(22):8761.
 17. Centers for Disease Control and Prevention C. Course: Clinical Case Management E-learning.
 18. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic Versus Inapparent Outcome in Repeat Dengue Virus Infections Is Influenced by the Time Interval between Infections and Study Year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8).
 19. Anderson KB, Gibbons R V., Cummings DAT, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A Shorter Time Interval Between First and Second Dengue Infections Is Associated With Protection From Clinical Illness in a School-based Cohort in Thailand. *J Infect Dis*. 2014;209(3):360.
 20. Schmidt A. Response to dengue fever--the good, the bad, and the ugly? *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jul 29 [cited 2021 Oct 31];363(5):484–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818870/>
 21. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017 Nov 17;358(6365):929.
 22. Zhang J, Shu Y, Shan X, Li D, Ma D, Li T, et al. Co-circulation of three dengue virus serotypes led to a severe dengue outbreak in Xishuangbanna, a border area of China, Myanmar, and Laos, in 2019. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jul 26];107:15–7. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221003210/fulltext>
 23. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. SEROTYPE-SPECIFIC DIFFERENCES IN CLINICAL MANIFESTATIONS OF DENGUE. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2023 Aug 8];74(3):449–56. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/74/3/article-p449.xml>
 24. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, Kalayanarooj S, Thisyakorn U, Scott RM, et al. SEROTYPE-SPECIFIC DENGUE VIRUS CIRCULATION AND DENGUE DISEASE IN BANGKOK, THAILAND FROM 1973 TO 1999. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2023 Aug

- 8];68(2):191–202. Available from: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/68/2/article-p191.xml>
25. Kanakarathne N, Wahala WMPB, Messer WB, Tissera HA, Shahani A, Abeysinghe N, et al. Severe Dengue Epidemics in Sri Lanka, 2003–2006 - Volume 15, Number 2—February 2009 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Aug 8];15(2):192–9. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/2/08-0926_article
 26. Dengue: advierten colapso de establecimientos de salud en Chepén. *Radio Programas del Perú - RPP* [Internet]. 2017 May 29 [cited 2021 Jul 26]; Available from: <https://rpp.pe/peru/la-libertad/dengue-advierten-colapso-de-establecimientos-de-salud-en-chepen-noticia-1053950?ref=rpp>
 27. Braschi M. Hospital de Iquitos colapsó por pacientes con dengue. *Frecuencia Latina*. Lima; 2020.
 28. Vicente CR, Lauar JC, Santos BS, Cobe VM, Cerutti C. Factors related to severe dengue during an epidemic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2011. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Sep;46(5):629–32.
 29. Perú. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 071-2017-MINSA | Gobierno del Perú. “Guía de Práctica Clínica para la Atención de Casos de Dengue en el Perú.” Perú; 2017 p. 64.
 30. Lai Y, Lai H, Chen Y, Ko M, Chen C, Chuang P, et al. Low socio-economic status associated with increased risk of dengue haemorrhagic fever in Taiwanese patients with dengue fever: a population-based cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2021 Oct 31];114(2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688926/>
 31. Mallhi TH, Khan AH, Adnan AS, Sarriff A, Khan YH, Jummaat F. Clinico-laboratory spectrum of dengue viral infection and risk factors associated with dengue hemorrhagic fever: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2015 Sep 30;15(1).
 32. César C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue in peru: a quarter century after its reemergence. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2023 Aug 8];32(1):146–56. Available from: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/1587/1857>
 33. Hintze J. *Statistical Software | Sample Size Software | NCSS*. Kaysville, Utah; 2011.
 34. Mamani E, Álvarez C, García M. M, Figueroa D, Gatti M, Guio H, et al. Circulación de un linaje diferente del virus dengue 2 genotipo América / Asia en la región amazónica de Perú, 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 8];28(1):72–7. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 35. Paquita García M, Padilla C, Figueroa D, Manrique C, Cabezas C. Emergencia del genotipo Cosmopolitan del virus dengue serotipo 2 (DENV2) en Madre de Dios, Perú, 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2023 Aug 8];39(1):126–8. Available from: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/10861/4917>

36. INS_Perú en Twitter: “Desde el @INS_Peru DEL @Minsa_Peru compartimos el mapa de los genotipos circulantes del virus dengue en el país. <https://t.co/ON42PXrxhI>” / X [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. Available from: https://twitter.com/INS_Peru/status/1669356962432311296
37. Minsa. Centro Nacional de Epidemiología P y C de Enfermedades. Reporte de Situación actual de la vigilancia epidemiológica [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.dge.gob.pe/salasisituacional/sala/index/salasisit_dash/143
38. Stoddard ST, Forshey BM, Morrison AC, Paz-Soldan VA, Vazquez-Prokopec GM, Astete H, et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2023 Aug 8];110(3):994–9. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1213349110>
39. Rodríguez Cruz R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. *Rev Cubana Med Trop*. 2002;54(3):189–201.
40. Perú. Ministerio de Salud. Directiva Sanitaria que establece disposiciones para la continuidad de la vigilancia y control vectorial del *Aedes Aegypti*, vector de arbovirosis, en el marco de la pandemia por la COVID-19. Perú; 2020.
41. Chadee DD. Effects of “closed” houses on the *Aedes aegypti* eradication programme in Trinidad. *Med Vet Entomol* [Internet]. 1988 Apr 1 [cited 2021 Jul 26];2(2):193–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2915.1988.tb00072.x>
42. Barrera R, Acevedo V, Amador M. Role of Abandoned and Vacant Houses on *Aedes aegypti* Productivity. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jan 6;104(1):145–50.
43. MINSA. Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria - DIGESA. Vigilancia y Control Vectorial para *Aedes aegypti*. Perú; 2020.
44. PIURA D. Población no colabora en las actividades de lucha contra el zancudo *Aedes aegypti*. Dirección Regional de Salud de Piura. 2019 Feb 22;
45. Vera A. Diresa registra alta renuencia a fumigación en el distrito “Veintiséis de Octubre.” *El Regional Piura*. 2015 Oct 27;
46. Palma-Pinedo H, Cabrera R, Yagui-Moscoso M. Factores detrás de la renuencia al control vectorial del dengue en tres distritos del norte del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 26];33(1):13–20. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
47. Usuga AF, Zuluaga-Idárraga LM, Alvarez N, Rojo R, Henao E, Rúa-Uribe GL. Barriers that limit the implementation of thermal fogging for the control of dengue in Colombia: a study of mixed methods. *BMC Public Health* 2019 19:1. 2019 May 30;19(1):1–10.
48. MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dube E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161–4.

49. Rosenstock I, Strecher V, Becker M. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jul 26];15(2):175–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3378902/>
50. Glanz K, Rimer B, Viswanath K. *Health behavior and health education: Theory, research, and practice*, 4th ed. - PsycNET [Internet]. 4th ed. 2008 [cited 2021 Oct 26]. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2008-17146-000>
51. Becker M, Maiman L. Sociobehavioral determinants of compliance with health and medical care recommendations. *Med Care* [Internet]. 1975 [cited 2021 Oct 31];13(1):10–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1089182/>
52. Wong LP, Shakir SMM, Atefi N, AbuBakar S. Factors Affecting Dengue Prevention Practices: Nationwide Survey of the Malaysian Public. *PLoS One*. 2015 Apr 2;10(4).
53. Wong LP, AbuBakar S, Chinna K. Community Knowledge, Health Beliefs, Practices and Experiences Related to Dengue Fever and Its Association with IgG Seropositivity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5).
54. Phuanukoonnon S, Brough M, Bryan J. Folk knowledge about dengue mosquitoes and contributions of health belief model in dengue control promotion in Northeast Thailand. *Acta Trop* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Oct 31];99(1):6–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945318/>
55. Wilder-Smith A, Flasche S, Smith PG. Vaccine-attributable severe dengue in the Philippines. *The Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2151–2.
56. DIGESA M. RESOLUCIÓN DIRECTORAL RD N°1592-2018-DIGEMID/DPF/MINSA SOBRE DENG VAXIA - VACUNA CONTRA EL DENGUE. Lima; 2018 Feb.
57. DIGEMID M. ALERTA DIGEMID N° 07 - 2018 VACUNA CONTRA EL DENGUE – DENG VAXIA: RIESGO POTENCIAL PARA LOS PACIENTES SERONEGATIVOS. Lima; 2018 Feb.
58. Morrison AC, Reiner RC, Elson WH, Astete H, Guevara C, del Aguila C, et al. Efficacy of a spatial repellent for control of Aedes-borne virus transmission: A cluster-randomized trial in Iquitos, Peru. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2022 Jun 28 [cited 2023 Aug 24];119(26). Available from: </pmc/articles/PMC9245620/>
59. Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2–11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: Randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. *Vaccine*. 2012 Sep 7;30(41):5935–41.
60. Wong DL BC. Pain in children: comparison of assessment scales - PubMed. *Pediatr Nurs*. 1988 Jan;14:9–17.
61. Montoliu Garcia A, Juan Escudero J, Ramos de Campos M, Fabuel Deltoro M, Serrano de la Cruz Torrijos F, Alvarez Barrera A, et al. Prospective randomized study on the use of lidocaine local anesthesia in prostate biopsy. *Archivos Españoles de Urología (Ed impresa)*. 2009;62(5):339–47.
62. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: how to use principal components analysis. *Health Policy Plan*. 2006 Nov 1;21(6):459–68.

63. Cañari-Casaño Jorge-Luis, Vizcarra Simone. 1ra Jornada Internacional de Medicina Tropical - Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. In: Factores Determinantes de la Aceptación/Rechazo de la Fumigación y Tratamiento Focal, para el Control de *Aedes aegypti* en Hogares de Iquitos y Piura Estudio Mixto [Internet]. Iquitos; 2023 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://speit.org.pe/curso/1ra-jornada-internacional-de-medicina-tropical/>
64. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Minsa: efectividad de la fumigación llega al 98 % para eliminar al zancudo que transmite el dengue [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/minsa-efectividad-de-la-fumigacion-llega-al-98-para-eliminar-al-zancudo-que>
65. Flores Marlene. Viernes Científico INS 2019: Resistencia Vectorial: Uso racional de insecticidas para el control de vectores [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.facebook.com/INSPeru/videos/2709159172456195>
66. Campos KB, Martins AJ, Rodvalho C de M, Bellinato DF, Dias L dos S, Macoris M de L da G, et al. Assessment of the susceptibility status of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations to pyriproxyfen and malathion in a nation-wide monitoring of insecticide resistance performed in Brazil from 2017 to 2018. *Parasit Vectors* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Aug 8];13(1):1–18. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-020-04406-6>
67. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 228-2023-MINSA - Norma Técnica de Salud para la Vigilancia Entomológica y Control de *Aedes aegypti*, vector de Arbovirosis y la Vigilancia del Ingreso de *Aedes albopictus* en el territorio nacional [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3957960-228-2023-minsa>
68. Paz-Soldán VA, Morrison AC, Lopez JJC, Lenhart A, Scott TW, Elder JP, et al. Dengue knowledge and preventive practices in Iquitos, Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015 Dec 1;93(6):1330–7.
69. World Health Organization (WHO). DENGUE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL TREATMENT, PREVENTION AND CONTROL. Geneva; 2009 p. 1–147.
70. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex*. 2000 Jan;42(1):438–46.
71. Forshey BM, Guevara C, Laguna-Torres VA, Cespedes M, Vargas J, Gianella A, et al. Arboviral Etiologies of Acute Febrile Illnesses in Western South America, 2000–2007. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 8];4(8):e787. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000787>

8 ANEXOS

Material Suplementario 1.
Análisis bivariado entre la renuencia a la fumigación y demás variables predictoras.

Variables de interés	Total n (%)	Renuencia a la Fumigación			p-valor*
		No renuente n (%)	Renuente a veces n (%)	Renuente siempre n (%)	
Sexo del participante					
Femenino	615 (71.0%)	494 (71.6%)	82 (65.6%)	39 (76.5%)	0.268
Masculino	251 (29.0%)	196 (28.4%)	43 (34.4%)	12 (23.5%)	
Grupos de edad					
De 18 a 29 años	219 (25.3%)	173 (25.1%)	34 (27.2%)	12 (23.5%)	0.915
De 30 a 39 años	227(26.2%)	183(26.5%)	29(23.2%)	15(29.4%)	
De 40 a 60 años	420 (48.5%)	334 (48.4%)	62 (49.6%)	24 (47.1%)	
Nivel educativo					
Ninguna o Educación primaria	142 (16.4%)	133 (19.3%)	7 (5.6%)	2 (3.9%)	<0.001
Educación Secundaria	398 (46%)	322 (46.7%)	52 (41.6%)	24 (47.1%)	
Educación superior	326 (37.6%)	235 (34.1%)	66 (52.8%)	25 (49%)	
Nivel socioeconómico del hogar					<0.001
Tercil bajo	286 (33.5%)	261 (38.3%)	17 (13.9%)	8 (15.7%)	<0.001
Tercil medio	285 (33.4%)	242 (35.5%)	29 (23.8%)	14 (27.5%)	
Tercil alto	283 (33.1%)	178 (26.1%)	76 (62.3%)	29 (56.9%)	
Personas vulnerables en el hogar (embarazo, enf. crónica o dis. física)					<0.001
No	637 (73.6%)	523 (75.8%)	88 (70.4%)	26 (51.0%)	<0.001
Sí	229 (26.4%)	167 (24.2%)	37 (29.6%)	25 (49.0%)	
Menores de 5 años en el hogar					0.428
No	517 (59.7%)	405 (58.7%)	78 (62.4%)	34 (66.7.0%)	0.428
Sí	349 (40.3%)	285 (41.3%)	47 (37.6%)	17 (33.3.0%)	
Adulto mayor en el hogar					<0.001
No	527 (60.9%)	443 (64.2%)	55 (44%)	29 (56.9%)	<0.001
Sí	339 (39.1%)	247 (35.8%)	70 (56%)	22 (43.1%)	
Mascota en el hogar					
No	284 (32.8%)	243 (35.2%)	33 (26.4%)	8 (15.7%)	0.004
Sí	582 (67.2%)	447 (64.8%)	92 (73.6%)	43 (84.3%)	
Percepción de calidad del producto utilizado para la fumigación					<0.001
Mala calidad	544 (62.9%)	405 (58.7%)	99 (79.2%)	40 (80.0%)	<0.001
Indiferente a la calidad	139 (16.1%)	119 (17.2%)	12 (9.6%)	8 (16.0%)	
Buena calidad	182 (21%)	166 (24.1%)	14 (11.2%)	2 (4.0%)	
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma					0.043
Sin experiencia cercana	736 (85.0%)	597 (86.5%)	99 (79.2%)	40 (78.4%)	0.043
Con experiencia cercana	130 (15.0%)	93 (13.5%)	26 (20.8%)	11 (21.6%)	

*Chi2 test

Material Suplementario 2.
Análisis bivariado entre la renuencia al tratamiento focal y demás variables predictoras.

Variables de interés	Total n (%)	Renuencia al tratamiento focal			p-valor*
		No renuente n (%)	Renuente a veces n (%)	Renuente siempre n (%)	
Sexo del participante					
Femenino	627 (71.2%)	586 (71.5%)	26 (70.3%)	15 (62.5%)	0.629
Masculino	254 (28.8%)	234 (28.5%)	11 (29.7%)	9 (37.5%)	
Grupos de edad					0.192
De 18 a 29 años	220 (25%)	205 (25%)	11 (29.7%)	4 (16.7%)	
De 30 a 39 años	233(26.4%)	210(25.6%)	13(35.1%)	10(41.7%)	
De 40 a 60 años	428 (48.6%)	405 (49.4%)	13 (35.1%)	10 (41.7%)	
Nivel educativo					0.016
Ninguna o Educación primaria	145 (16.5%)	143 (17.4%)	2 (5.4%)	0 (0%)	
Educación Secundaria	402 (45.6%)	375 (45.7%)	14 (37.8%)	13 (54.2%)	
Educación superior	334 (37.9%)	302 (36.8%)	21 (56.8%)	11 (45.8%)	
Nivel socioeconómico del hogar					<0.001
Tercil bajo	290 (33.4%)	278 (34.2%)	4 (11.4%)	8 (36.4%)	
Tercil medio	289 (33.3%)	279 (34.4%)	7 (20%)	3 (13.6%)	
Tercil alto	290 (33.4%)	255 (31.4%)	24 (68.6%)	11 (50%)	
Personas vulnerables en el hogar (embarazo, enf. crónica o dis. física)					0.768
No	647 (73.4%)	600 (73.2%)	28 (75.7%)	19 (79.2%)	
Sí	234 (26.6%)	220 (26.8%)	9 (24.3%)	5 (20.8%)	
Menores de 5 años en el hogar					0.084
No	525 (59.6%)	485 (59.1%)	28 (75.7%)	12 (50%)	
Sí	356 (40.4%)	335 (40.9%)	9 (24.3%)	12 (50%)	
Adulto mayor en el hogar					0.322
No	538 (61.1%)	499 (60.9%)	21 (56.8%)	18 (75%)	
Sí	343 (38.9%)	321 (39.1%)	16 (43.2%)	6 (25%)	
Mascota en el hogar					0.156
No	292 (33.1%)	270 (32.9%)	10 (27%)	12 (50%)	
Sí	589 (66.9%)	550 (67.1%)	27 (73%)	12 (50%)	
Percepción de calidad del producto utilizado para el tratamiento focal					0.080
Mala calidad	553 (62.8%)	507 (61.8%)	28 (75.7%)	18 (78.3%)	
Indiferente a la calidad	143 (16.3%)	133 (16.2%)	6 (16.2%)	4 (17.4%)	
Buena calidad	184 (20.9%)	180 (22%)	3 (8.1%)	1 (4.3%)	
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma					0.943
Sin experiencia cercana	749 (85%)	697 (85%)	32 (86.5%)	20 (83.3%)	
Con experiencia cercana	132 (15%)	123 (15%)	5 (13.5%)	4 (16.7%)	

*Chi2 test

Material Suplementario 3.
Análisis bivariado entre la renuencia a la actividad de recojo de criaderos y demás variables predictoras.

Variables de interés	Total n (%)	Renuencia al recojo de criaderos			p-valor*
		No renuente n (%)	Renuente a veces n (%)	Renuente siempre n (%)	
Sexo del participante					0.437
Femenino	500 (70.2%)	230 (70.1%)	94 (74.6%)	176 (68.2%)	
Masculino	212 (29.8%)	98 (29.9%)	32 (25.4%)	82 (31.8%)	
Grupos de edad					0.384
De 18 a 29 años	183 (25.7%)	78 (23.8%)	37 (29.4%)	68 (26.4%)	
De 30 a 39 años	186(26.1%)	85(25.9%)	38(30.2%)	63(24.4%)	
De 40 a 60 años	343 (48.2%)	165 (50.3%)	51 (40.5%)	127 (49.2%)	
Nivel educativo					0.385
Ninguna o Educación primaria	106 (14.9%)	41 (12.5%)	22 (17.5%)	43 (16.7%)	
Educación Secundaria	326 (45.8%)	160 (48.8%)	51 (40.5%)	115 (44.6%)	
Educación superior	280 (39.3%)	127 (38.7%)	53 (42.1%)	100 (38.8%)	
Nivel socioeconómico del hogar					0.007
Tercil bajo	222 (31.6%)	88 (27.1%)	36 (29.3%)	98 (38.4%)	
Tercil medio	230 (32.7%)	101 (31.1%)	45 (36.6%)	84 (32.9%)	
Tercil alto	251 (35.7%)	136 (41.8%)	42 (34.1%)	73 (28.6%)	
Personas vulnerables en el hogar (embarazo, enf. crónica o dis. física)					<0.001
No	513 (72.1%)	212 (64.6%)	96 (76.2%)	205 (79.5%)	
Sí	199 (27.9%)	116 (35.4%)	30 (23.8%)	53 (20.5%)	
Menores de 5 años en el hogar					0.106
No	425 (59.7%)	203 (61.9%)	81 (64.3%)	141 (54.7%)	
Sí	287 (40.3%)	125 (38.1%)	45 (35.7%)	117 (45.3%)	
Adulto mayor en el hogar					0.02
No	415 (58.3%)	173 (52.7%)	81 (64.3%)	161 (62.4%)	
Sí	297 (41.7%)	155 (47.3%)	45 (35.7%)	97 (37.6%)	
Mascota en el hogar					0.012
No	233 (32.7%)	89 (27.1%)	45 (35.7%)	99 (38.4%)	
Sí	479 (67.3%)	239 (72.9%)	81 (64.3%)	159 (61.6%)	
Percepción de la efectividad de la actividad de recojo de criadero					<0.001
Mala calidad	437 (61.5%)	225 (68.6%)	50 (39.7%)	162 (63%)	
Indiferente a la calidad	129 (18.1%)	44 (13.4%)	39 (31%)	46 (17.9%)	
Buena calidad	145 (20.4%)	59 (18%)	37 (29.4%)	49 (19.1%)	
Experiencia cercana con Dengue severo o dengue con señales de alarma					0.561
Sin experiencia cercana	604 (84.8%)	283 (86.3%)	104 (82.5%)	217 (84.1%)	
Con experiencia cercana	108 (15.2%)	45 (13.7%)	22 (17.5%)	41 (15.9%)	

*Chi2 test

Anexo 3: Aprobación ética del estudio madre del estudio 2

Lima, 20 de octubre de 2021
CE0882.21

Doctora
Valerie A. Paz Soldán, PhD
Investigadora Principal
Presente. -

Ref. Protocolo titulado: Examinar estrategias para aumentar aceptabilidad de vacuna y actividades para el control de dengue en el Perú

De nuestra consideración:

Mediante la presente le saludamos cordialmente y a su vez informamos que el Comité de Ética ha revisado los cambios solicitados al protocolo y dando conformidad con ello se procede con la **APROBACIÓN** de manera expeditiva de los siguientes documentos del estudio en mención:

- Protocolo de Investigación, Versión 1 del 14 de octubre de 2021.
- Consentimiento informado para participar en investigación - Conversación de grupos focales, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Consentimiento informado para participar en investigación - Entrevistas a profundidad: Personal de salud, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Consentimiento informado para participar en investigación - Entrevistas a profundidad: Medios de comunicación, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Consentimiento informado para participar en investigación - Adultos de 18 a 60 años, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Consentimiento informado para participar en investigación - Discusión de resultados, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Guía para grupos focales (GF) a residentes de comunidades de Iquitos y Piura, Perú, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Guía de entrevista a profundidad para personal de salud, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Guía de entrevista a profundidad para personal de salud del área de Promoción de la Salud de distintos niveles de atención en salud de Iquitos y Piura, Perú, Versión 1 – 26 Agosto 2021.
- Guía de entrevista a profundidad para personal relacionado a los medios de comunicación de Loreto y Piura, Perú, Versión 1 – 26 Agosto 2021.

Sin otro particular, me despido de Ud.

Atentamente,


Aldo Vivar Mendoza
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

