



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**FACTORES CLIMÁTICOS Y LA
ENFERMEDAD DE CARRIÓN,
PERÚ 2000-2016**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO
DE MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

GABRIELA MERCEDES ULLOA URIZAR

**LIMA – PERÚ
2019**

Asesor: Andrés Guillermo Lescano Guevara, PhD, MHS, MHS.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Tomás Ulloa y Mercedes Urizar, por su apoyo incondicional para alcanzar mis metas y hacer mis sueños parte de los suyos. Gracias por su amor y confianza.

A mis hermanos, Alejandro y Juan, gracias por ser parte activa de cada nueva meta y disfrutar conmigo cada logro, cuento con ustedes y ustedes conmigo.

A mis familiares, en especial a Fernando Urizar porque aún en la distancia siempre estás presente, tus consejos siempre son importantes serán importantes para mí. Gracias por la confianza.

A mis amigos, gracias por ser parte del proceso, por su compañía y apoyo. De manera especial quiero agradecerle a Andree Valle por ser parte de este proyecto, por su asesoría, su ayuda constante, su compañía, los ánimos y los consejos que fueron vitales para terminar con este proyecto y sacarlo adelante.

A Emerge, Unidad de investigación en enfermedades emergentes y cambio climático, por brindarme sus instalaciones, el apoyo y el compañerismo; en especial, a Willy Lescano por asesorarme y apoyarme con la beca Fogarty del programa NIH/FIC D43 TW007393. A mi co-asesor, el PhD. Cesar Munayco por la guía y el apoyo brindado para culminar esta tesis.

A todas las personas que fueron parte de este arduo pero interesante camino, en especial a Dante Aponte, Mari Pons, Pedro Mayor, Frederico Monteiro y Jose Alfredo Zavala, gracias por el apoyo, la presión y siempre tener palabras de aliento y motivación.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
II.1 Planteamiento del problema.....	3
II.2 Justificación.....	5
MARCO TEÓRICO.....	8
III.1 Enfermedad de Carrión o Bartonelosis.....	8
III.2 Bartonelosis: Enfermedad transmitida por vectores.....	8
III.3 Relación entre los modelos estadísticos y las enfermedades transmitidas por vectores.....	9
OBJETIVOS.....	11
IV.1 Hipótesis principal.....	11
IV.2 Objetivo secundario.....	11
METODOLOGÍA.....	12
V.1 Diseño del estudio.....	12
V.2 Población.....	12
V.2.1 Criterios de inclusión.....	12
V.2.2 Criterios de exclusión.....	13
V.3 Procedimientos y técnicas.....	13
V.3.1 Recolección de datos.....	13
V.4 Operacionalización de variables.....	15
V.4.1 Variable desenlace y co-variable principal.....	15
V.4.2 Otras co-variables relevantes.....	16
V.5 Consideraciones éticas.....	17
V.6 Plan de análisis.....	18
V.6.1 Procesamiento y análisis estadístico.....	18
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Carrión es una enfermedad emergente debido a su expansión a nuevas áreas. Dicha expansión se ha relacionado con la migración de portadores asintomáticos y el cambio climático. Estudios han demostrado que la dinámica de la población de vectores está correlacionada con la temperatura mínima y la humedad relativa. Es decir, a medida que aumenta la temperatura y la humedad, la actividad del vector también incrementa (1). Además, la temperatura influye sobre el desarrollo del mosquito, su reproducción, la supervivencia y las tasas de picadura. Por lo anterior, es relevante analizar la relación existente entre las variables climáticas y la distribución de casos de la enfermedad para contribuir con el conocimiento de la enfermedad y los planes de prevención y control que anticipen futuros eventos epidémicos.

Pregunta de investigación: ¿La temperatura mínima ambiental esta asociada al número de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016?

Métodos: Se empleó la base de datos del sistema de vigilancia de la Bartonelosis del Centro de Control y Prevención de Enfermedades del Perú, durante el periodo 2000 – 2016, y los datos de temperatura ambiental (°C) y precipitaciones pluviales (mm/día), obtenidos de satélites y modelos atmosféricos de la NASA por semana epidemiológica (SE). Se identificaron y seleccionaron los posibles brotes de casos agudos confirmados y probables de Bartonelosis a nivel de distrito, se evaluaron las variables, semana a semana, desde el inicio del “brote” hasta 11 semanas antes del inicio. Se aplicó una regresión múltiple con

distribución de Poisson, el método *Stepwise Forward* y la prueba de razón de verosimilitud (LRT) para seleccionar las variables que ingresaron al modelo, se utilizó el paquete estadístico Stata14 y el software R v.3.5.2.

Resultados: La temperatura mínima ambiental presentó asociación significativa con posibles brotes de casos agudos confirmados de Bartonelosis. Los departamentos con mayor número de posibles brotes de Bartonelosis fueron: Cajamarca, Ancash, La Libertad y Amazonas. El 69% de los posibles brotes de casos agudos de Bartonelosis se dieron en el periodo del 2000 – 2006.

Discusión y conclusiones: La asociación observada entre el número de casos agudos al inicio de un posible brote y las variables climáticas es consistente con investigaciones previas. Sin embargo, se sugiere estudios que involucren la densidad vectorial como parte del modelo para tener una mejor estimación de dicha asociación.

Palabras clave: Bartonelosis, casos, agudos, temperatura, precipitaciones.

ABSTRACT

Introduction: Carrion's disease is an emerging disease due to its expansion into new areas. This expansion has been related to the migration of asymptomatic carriers and climate change. Studies have shown that the dynamics of the vector population is correlated with the minimum temperature and relative humidity. That is, as the temperature and humidity increases, the activity of the vector also increases (1). In addition, the temperature influences the development of the mosquito, its reproduction, survival and bite rates. Therefore, it is relevant to analyze the relationship between climatic variables and the distribution of cases of the disease to contribute to the knowledge of the disease and prevention and control plans that anticipate future epidemic events.

Research Question: Is the minimum environmental temperature associated with the number of acute cases accumulated at the beginning of a possible outbreak of Bartonellosis at the district level in Peru during the period 2000 - 2016?

Methods: The database of the Bartonellosis surveillance system of the Center for Disease Control and Prevention of Peru was used during the period 2000 - 2016, and the data of environmental temperature (°C) and rainfall (mm / day), obtained of satellites and atmospheric models of NASA by epidemiological week (EW). The possible outbreaks of confirmed and probable acute cases of Bartonellosis at the district level were identified and selected, the variables were evaluated, week by week, from the beginning of the “outbreak” until 11 weeks before the start. A multiple regression with Poisson distribution, the Stepwise Forward method and

the likelihood ratio test (LRT) was applied to select the variables that entered the model; the Stata14 statistical package and the R v.3.5.2 software were used.

Results: The minimum environmental temperature showed a significant association with possible outbreaks of confirmed acute cases of Bartonellosis. The departments with the highest number of possible outbreaks of Bartonellosis were: Cajamarca, Ancash, La Libertad and Amazonas. 69% of possible outbreaks of acute cases of Bartonellosis occurred in the 2000-2006 period.

Discussion and Conclusions: The association observed between the number of acute cases at the beginning of a possible outbreak and the climatic variables is consistent with previous research. However, studies involving vector density as part of the model are suggested to have a better estimate of this association.

Keywords: Bartonellosis, cases, acute, temperature, rainfall.

I. INTRODUCCIÓN

La Bartonelosis, es una enfermedad desatendida y endémica de los valles interandinos de América del Sur transmitida por mosquitos del género *Lutzomyia*, siendo *Lutzomyia verrucarum* la especie más implicada en la transmisión (1). Esta enfermedad está asociada con poblaciones económicamente vulnerables de las regiones andinas de Ecuador, Colombia y especialmente Perú, donde se distribuye desde los 500 hasta los 3.200 m.s.n.m. (2). Se estimó que alrededor de 1,7 millones de personas vivían en áreas endémicas de la enfermedad (3); sin embargo, es una cifra subestimada debido a que hay un aumento de regiones afectadas por la infección a causa de casos reportados en zonas costeras y en la Selva (1). Es considerada una enfermedad emergente debido a su expansión a nuevas áreas, la cual se relaciona con el cambio climático, la migración de los portadores asintomáticos (1,4) y el poco conocimiento de especies involucradas como vectores que puedan estar transmitiendo la enfermedad en ausencia del vector principal (5).

Diversos estudios han descrito el impacto potencial del cambio climático en la salud pública (6). Las enfermedades transmitidas por vectores son particularmente afectadas por la influencia de los factores climáticos en el desarrollo del mosquito, su reproducción, la supervivencia y las tasas de picadura, así como la duración del ciclo gonotrófico y la duración de las temporadas de transmisión (7). Se ha reportado la influencia del cambio climático como el fenómeno de El Niño y la enfermedad de Carrión, demostrando la relación de la temperatura superficial del mar y el aumento en el número de casos (8,9). Durante el Fenómeno del Niño de

1997 – 1998 se reportó el mayor número de brotes de Bartonelosis en diferentes partes del Perú, alcanzando el mayor número de casos en los últimos sesenta años. El Fenómeno del Niño específicamente afectó la epidemiología de la enfermedad de Carrión en regiones endémicas como Ancash y Cusco mediante brotes observados en esos años (10).

En los últimos años no sólo se han reportado brotes de Bartonelosis en regiones endémicas para la enfermedad, sino que también se han notificado cada vez con mayor frecuencia en zonas en las que no se había detectado previamente la enfermedad (11). Sin embargo, los factores que contribuyen en la aparición y expansión geográfica de la enfermedad de Carrión aún no están claros. Por ello, es relevante el aporte de estudios que expliquen la influencia de variables climáticas que favorecen la propagación del vector, tales como el aumento de la temperatura, la humedad y las precipitaciones, en la distribución de los casos de la enfermedad utilizando modelos estadísticos como herramientas útiles capaces de ayudarnos al mejor entendimiento de la epidemiología de la enfermedad y estar preparados para futuras epidemias.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

II.1 Planteamiento del problema

La Bartonelosis es una enfermedad que presenta dos fases: una fase aguda y una fase crónica, La primera es también llamada Fiebre de La Oroya y se caracteriza por presentar fiebre y anemia severa. Presenta una alta letalidad en ausencia de un adecuado tratamiento, a pesar de que la bacteria causante de la enfermedad, *Bartonella bacilliformis*, es susceptible a la mayoría de los antibióticos (12) La fase crónica o eruptiva, llamada Verruga peruana, . se produce mayormente después de la fase aguda e que implica el desarrollo de erupciones dérmicas a causa de la proliferación anormal de las células endoteliales. Esta última fase tiende a curarse espontáneamente, presentando una tasa de mortalidad insignificante. (11,13). Además, se ha reportado hasta un 50% de población asintomática en zonas endémicas (14) y hasta la fecha no se conoce otro reservorio diferente al humano, lo que sugiere que la densidad vectorial es clave para la trasmisión de la enfermedad.

Los vectores de la enfermedad de Carrión son flebotominos del género *Lutzomyia* que generalmente se encuentra dentro de las casas y presenta hábitos nocturnos (15,16), aprovechando la disminución de la temperatura y el aumento de la humedad (17). La densidad vectorial está directamente relacionada con el promedio de temperatura ambiental y la humedad relativa (18). Sin embargo, puntualmente se sabe poco sobre la influencia de dichas variables climáticas sobre el ciclo de vida de más allá de los estudios hechos bajo condiciones de

laboratorio, en especial de especies del grupo de *Lutzomyia verrucarum*, en las cuales se registran tiempo de vida media entre 61 y 97 días, a temperaturas promedio entre 22°C y 28°C (19).

Dado que el ciclo de vida de los vectores se rige por factores ambientales y cada enfermedad transmitida por vectores muestra un patrón estacional particular, se espera que este tipo de infecciones sean sensibles al clima. Los vectores son artrópodos poiquiloterms y su temperatura interna varía considerablemente con la temperatura ambiente, afectando substancialmente su fisiología y la viabilidad de los patógenos que habitan en ellos. Las temperaturas ambientales tienen un claro efecto sobre el desarrollo de flebotominos del género *Lutzomyia*, pero un efecto menos claro sobre la extensión del rango debido a la influencia confusa del fotoperiodo en la diapausa durante el invierno (20). Sin embargo, el papel del clima en el desarrollo de los patógenos dentro del vector ha recibido poca atención.

Para mejorar el control de las enfermedades transmitidas por vectores debemos entender las interacciones del agente etiológico con el vector artrópodo y con el humano (huésped). Por lo tanto, es necesario conocer a profundidad de la ecología y la biología del vector. Algunas especies de *Lutzomyia*, vectores de *Leishmania* sp. son también potenciales vectores de *B. Bacilliformis* (21), estudios recientes han demostrado que dichos parásitos dentro del vector se desarrollan con suma rapidez a temperaturas más altas durante las primeras etapas de la infección, pero esa temperatura tiene poco efecto en el establecimiento de la infección (22). Sin

embargo, algunas especies de *Lutzomyia* parecen estar mejor adaptadas a temperaturas más frías, mostrando diferencias en el tiempo de desarrollo, en la digestión de la sangre consumida y la frecuencia de defecación dependiendo tanto del tipo de patógeno como la especie de vector. Esto resalta la necesidad de estudios específicos que permitan una mejor comprensión de la triada epidemiológica de estas enfermedades.

El poco conocimiento actual sobre los efectos del clima sobre las enfermedades transmitidas por vectores (23), sobre todo de enfermedades poco estudiadas como la enfermedad de Carrión, nos permite proponer análisis estadísticos que relacionen dichas variables climáticas con la distribución de los casos de Bartonelosis. El estudio de posibles brotes aprovechando la información del sistema de vigilancia de la enfermedad en el país permite focalizar estos estudios en los eventos de alta relevancia epidemiológica (13).

II.2 Justificación

Se espera que la biología y la ecología de los vectores y, como consecuencia, el riesgo de transmisión de enfermedades se vean afectados en diferentes escenarios del cambio climático debido a cambios temporales y espaciales en temperatura, precipitación y humedad (7). Estudios previos han demostrado que la población de *Lutzomyia* sp. son afectadas por las precipitaciones, mostrando un incremento poblacional en los meses secos o poco antes de iniciarse las lluvias (9,11).

Sabemos que uno de los principales promotores en la ecología de vectores es el clima, en especial la temperatura. Por esa razón, es muy valioso realizar análisis

estadísticos que evalúen la relación entre información geográfica y las fluctuaciones de las variables climáticas con el incremento de casos por encima de lo esperado. La influencia del clima sobre la Bartonelosis es similar a otras enfermedades transmitidas por vectores (9,10), pero no se han realizado análisis toda la información disponible a nivel nacional que nos permitan evaluar esta asociación sin presencia de del Fenómeno del Niño. Esto podría abordarse cuantificando la influencia de las variables climáticas en cada semana epidemiológica y la distribución de casos de la enfermedad para cada distrito, utilizando los datos del sistema de vigilancia de la enfermedad de Carrión en el país. Los resultados obtenidos nos permitirán conocer un poco más sobre la epidemiología de la enfermedad y aportar herramientas a futuros algoritmos que tengan por objetivo la detección de aberraciones o futuras epidemias. También es importante apoyar a fortalecer la vigilancia de la enfermedad con nuevos conocimientos no solo en zonas endémicas sino en nuevas zonas con presencia de casos de Bartonelosis.

Los modelos estadísticos ayudan a determinar la contribución que puedan tener los factores ambientales y las variaciones temporales en la manifestación de la enfermedad. Apoyan una amplia variedad de tipos de datos y pueden fortalecer una futura plataforma para desarrollar sistemas de alerta temprana de brotes y la vigilancia de la población susceptible (20). Específicamente, modelos basados en series temporales exploran típicamente las asociaciones entre parámetros meteorológicos (más comúnmente, temperaturas y precipitaciones) y los casos de la enfermedad en áreas geográficas seleccionadas. En dichas áreas es muy útil

analizar posibles conjuntos de datos a largo plazo que permitan cuantificar los vínculos clima-epidemia. Por ello, el objetivo de este estudio es determinar la asociación entre los factores climáticos como la temperatura mínima con el incremento de casos agudos al inicio de un posible brote de la enfermedad de Carrión a nivel distrital en el Perú durante el período del 2000 a. 2016. Como objetivos secundarios se analizará también el efecto de, la temperatura máxima y las precipitaciones.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Enfermedad de Carrión o Bartonelosis

La Bartonelosis sigue siendo un importante problema de salud pública en las zonas endémicas (1,4,24). El espectro clínico de la enfermedad de Carrión varía ampliamente desde una infección subclínica hasta una enfermedad aguda fulminante con hemólisis severa (2). Sin embargo, la historia natural de la enfermedad presenta dos fases, anémica y eruptiva con un periodo asintomático intermedio. Debido a que una de sus manifestaciones clínicas presenta una fase aguda (Fiebre de la Oroya), con un estado inicial febril y una anemia hemolítica severa, a menudo asociada con supresión inmune temporal y coinfecciones frecuentes con otras enfermedades infecciosas, reporta una tasa de mortalidad de 44 a 88% (2). La inmunosupresión temporal conlleva a coinfecciones adicionales con otras enfermedades infecciosas frecuentes y se relaciona con el aumento de la mortalidad (25). La otra presentación es una fase crónica caracterizada por la proliferación de células endoteliales con erupciones dérmicas diversas (miliar, nodular y mular) (4), conocidas como verruga peruana. El padecimiento de esta última fase es más común en poblaciones previamente expuestas, lográndose entre 23 a 54% de aislamientos de *Bartonella bacilliformis* viable en hemocultivos (26).

III.2 Bartonelosis: Enfermedad transmitida por vectores

Existen aproximadamente 800 especies reportadas de flebotominos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) de importancia mundial en salud pública por ser vectores de agentes patógenos de múltiples enfermedades (27,28). Dentro de este grupo, el género *Lutzomyia* incluye una gran diversidad de especies, siendo

reportadas 480 a nivel mundial y 149 solo en el Perú (29). El género *Lutzomyia* es considerado de gran relevancia en salud pública dado que las hembras de ciertas especies presentan hábitos antropofílicos y zoofílicos.

La Enfermedad de Carrión es producida por *B. bacilliformis* (Rickettsiales, Bartonellaceae) cuyo vector principal es *L. verrucarum* (1). Sin embargo, la enfermedad de Carrión se encuentra también en áreas donde *L. verrucarum* no está presente, lo que implicaría que otras especies, como *L. peruensis*, *L. pescei*, *L. robusta*, *L. maranonensis* y *L. serrana* también podrían servir como vectores de la enfermedad. Esto último todavía tiene que ser aclarado (21).

III.3 Relación entre los modelos estadísticos y las enfermedades transmitidas por vectores

En los últimos años los modelos estadísticos han sido y siguen siendo una herramienta importante para los estudios epidemiológicos y han adquirido relevancia en estudiar el impacto climático y su relación con enfermedades transmitidas por vectores (20). Dichos modelos nos ayudan a estimar y representar las relaciones entre variables relevantes (por ejemplo, factores climáticos) desde una perspectiva descriptiva y explicativa. Son computacionalmente de bajo costo de ejecución y desarrollo, son adecuados para capturar series de tiempo y comportamientos a corto plazo para sistemas con un gran conjunto de parámetros, pero no intentan incorporar relaciones mecánicas o basadas en procesos que representen un sistema usando ecuaciones dinámicas. Además, los clásicos modelos de series de tiempo y los modelos de regresión se han utilizado ampliamente para analizar los datos de vigilancia epidemiológica (30).

El sistema de vigilancia epidemiológica es una estrategia para recopilar, analizar, interpretar y difundir continuamente datos esenciales para la prevención y el control de las enfermedades (31). Dicho sistema está diseñado para facilitar la detección de comportamientos anormales de enfermedades infecciosas y otros eventos adversos de la salud de riesgo epidémico con el uso de diferentes métodos estadísticos para pronosticar la incidencia de las enfermedades. Los datos que proporciona el sistema nos permite tener un mejor panorama de la epidemiología de la enfermedad, convirtiéndose en una herramienta útil para la creación de modelos que contribuyan con la elaboración de nuevas estrategias de intervención y control de las enfermedades. Por ello, estimar el posible efecto de los factores climáticos en los casos de Bartonelosis del sistema de vigilancia a nivel nacional es un enfoque valioso para en el futuro desarrollar modelos predictivos analizando la variabilidad ambiental (32). Este tipo de modelos pueden caracterizar e identificar escenarios ambientales que permitan explicar los cambios observados en la tasa de incidencia de la enfermedad en áreas endémicas del país, con el fin de contribuir a los planes de acción y control de la enfermedad de Carrión.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Hipótesis principal

- Existe asociación entre la temperatura mínima ambiental y el número de casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016.

IV.2 Objetivo secundario

- Identificar y seleccionar los posibles brotes de Bartonelosis a nivel distrital ocurridos en el Perú desde el año 2000 hasta el 2016.
- Demostrar la asociación de las precipitaciones y la temperatura máxima con el inicio del número de casos agudos de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú, durante el periodo 2000 – 2016.

V. METODOLOGÍA

V.1 Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo ecológico de análisis de datos en serie de tiempo. Se utilizaron los casos agudos reportados de Bartonelosis a nivel distrital de todo el Perú durante el periodo 2000 – 2016, información proveniente del Sistema de Vigilancia de Bartonelosis del Perú durante el periodo 2000 – 2016. Estos datos se correlacionaron con información de factores climáticos a nivel distrital por semana epidemiológica en todo el periodo de tiempo del estudio.

V.2 Población

El estudio es de tipo ecológico, basado en el sistema de vigilancia de Bartonelosis de toda la población peruana durante el periodo 2000-2016. Por ello, se analizaron todos los posibles brotes de casos agudos totales de Bartonelosis, es decir, suma de casos agudos probables y confirmados ocurridos a nivel de distrito durante el periodo 2000 – 2016. La población de estudio corresponde a todos los casos agudos acumulados desde el inicio al pico de posibles brotes de Bartonelosis por encima del percentil 70 en todas las regiones endémicas del país con reporte de transmisión de Bartonelosis durante el periodo de estudio.

V.2.1 Criterios de inclusión

Se analizaron todos los posibles brotes de casos agudos de la enfermedad de Carrión. Se consideró un posible brote a todo evento que presente un

incremento de casos de Bartonelosis por encima del punto de corte esperado estimado para cada distrito durante el periodo 2000 – 2016.

V.2.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos del análisis los posibles brotes que no presentaron datos completos para todas las variables climáticas.

V.3 Procedimientos y técnicas

Los datos del sistema de vigilancia del CDC Perú fueron obtenidos en respuesta a una solicitud realizada previamente. se unificó la base de datos relacionando los factores climáticos correspondientes a las SE que presenten casos agudos de Bartonelosis a nivel de distrito durante el periodo 2000 – 2016. Los casos de los años que presentaron 53 SE, se sumaron a la semana 1 del año siguiente.

V.3.1 Recolección de datos

La información y el análisis del estudio se realizó a partir de la creación de una base de datos con la información proporcionada por el sistema de vigilancia de la Enfermedad de Carrión o Bartonelosis del Centro de Control y Prevención de Enfermedades del Perú (CDC Perú) del Ministerio de Salud de casos agudos de Bartonelosis por SE durante el periodo 2000 – 2016.

Como parte del procedimiento del sistema de vigilancia de la Enfermedad de Carrión o Bartonelosis, se realizan las definiciones de casos, éstas han sido propuestas por el Programa de Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas (PCMYOEM) y la Oficina General de Epidemiología del

Ministerio de Salud. Sin embargo, no ha sido validada la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de cada una de las definiciones de caso propuestas (33). Dentro de las definiciones tenemos: caso probables de Bartonelosis aguda, crónica o grave y casos confirmados de Bartonelosis aguda, crónica o grave, donde la diferencia entre un caso probable y un caso confirmado es que este último presenta la confirmación de resultado positivo a exámenes de laboratorio.

La información climatológica se obtuvo a partir de datos por SE. Las temperaturas se obtuvieron a través del modelo atmosférico Global Land Data Assimilation System (GLDAS), dicho modelo provee información de diversas variables meteorológicas cada 3 horas, de las que se utilizó la temperatura del aire a 2 metros del suelo. Esta información fue recopilada de la página web <http://mirador.gsfc.nasa.gov/>, posee un tamaño de grilla de $0.25^\circ \times 0.25$ y abarca el periodo enero del 2000 a diciembre del 2016 para la zona comprendida entre las coordenadas 2°N , 20°S , 64°W y 86°W .

Los datos de precipitaciones se obtuvieron del satélite Tropical Rainfall Measuring Mission (TRMM) de la NASA, dicho satélite posee diferentes tipos de productos, de los cuales se utilizaron el producto de tercer nivel 3B42. El producto 3B42 provee información de precipitación acumulada diaria (en mm/día). Al igual que el modelo GLDAS, la información fue recopilada a través de la página web <http://mirador.gsfc.nasa.gov/>, para el periodo 2000 – 2016 con una extensión que abarca la zona comprendida entre

las coordenadas 2°N, 20°S, 64°W y 86°W y con un tamaño de grilla de 0.25° x 0.25°.

V.4 Operacionalización de variables

V.4.1 Variable desenlace y co-variable principal

Variable dependiente: *Casos agudos al inicio de un posible brote*

Variable numérica discreta, representa la cantidad de casos acumulados entre la semana de inicio y la semana pico del posible brote de Bartonelosis (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la variable dependiente, *Casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonelosis*

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Casos agudos al inicio de un posible brote	Casos agudos de Bartonelosis acumulados por SE que se encuentren por encima del percentil 70 en cada distrito desde la SE de inicio hasta la SE de pico del posible brote	Presencia de casos agudos por SE, que superen el percentil 70 y se encuentren separados por hasta 8 semanas en cada distrito durante el periodo 2000-2016.	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,...	Numérica discreta	Dependiente	Centro de Control y Prevención de Enfermedades del Perú (CDC-Perú)

Variable independiente: *Temperatura mínima ambiental*

Variable numérica con escala de intervalo. Corresponde al promedio de la temperatura mínima ambiental por SE en cada distrito, desde la SE de inicio hasta 11 SE antes del inicio del posible brote de casos

agudos de Bartonelosis, durante el periodo 2000-2016 (Tabla 2). Se ha considerado el periodo de 11 SE antes del inicio de un posible brote como un periodo de incubación equivalente al tiempo de vida media aproximado de *Lutzomyias* relacionadas a la transmisión de la enfermedad de Carrión (19).

Tabla 2. Características de la variable independiente, *Temperatura mínima ambiental*

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Temperatura mínima ambiental	Valor promedio de la temperatura mínima registrada en cada SE, desde la SE 1 hasta la SE 11 antes del inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis	Promedio de la temperatura mínima ambiental (°C) por SE en cada distrito hasta 11 semanas antes del inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis	Rango de valores posibles de grados Celsius (°C) en cada distrito durante el periodo 2000-2016	De intervalo	Independiente	Modelo atmosférico Global Land Data Assimilation System (GLDAS) - NASA

V.4.2 Otras co-variables relevantes

Ver tabla 3.

Tabla 3. Características de la co-variable del estudio

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Temperatura máxima	Mayor valor promedio de temperatura registrada por SE, desde la SE 1 hasta la SE 11 antes del	Valor promedio de la temperatura máxima ambiental (°C) en cada distrito hasta	Rango de valores posibles de temperatura máxima en cada distrito durante el periodo	De intervalo	Confusora	Modelo atmosférico Global Land Data Assimilation System (GLDAS) - NASA

	inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis	11 semanas antes del inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis durante el periodo 2000-2016	2000-2016			
Precipitaciones	Valor promedio de la precipitación pluvial registrada por SE, desde la SE 1 hasta la SE 11 antes del inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis	Promedio de precipitaciones pluviales (mm/día) en cada distrito hasta 11 semanas antes del inicio del incremento de casos agudos de Bartonelosis durante el periodo 2000-2016	Valores posibles de precipitación pluvial en cada distrito durante el periodo 2000-2016	De razón	Confusora	Satélite Tropical Rainfall Measuring Mission (TRMM) - NASA

V.5 Consideraciones éticas

El presente estudio es un análisis secundario de datos provenientes de un sistema de vigilancia epidemiológica por lo que no se tuvo contacto alguno con sujetos humanos. Los datos recolectados son casos agudos de Bartonelosis a nivel nacional por distritos durante el periodo 2000 – 2016. Por lo tanto, los posibles riesgos del análisis son mínimos o nulos, y no están relacionados a ninguna brecha en la confidencialidad.

Este protocolo de investigación se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la UPCH previamente a su ejecución (Código 101236). Durante la implementación del estudio se

respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones realizadas por el Comité de Ética.

V.6 Plan de análisis

V.6.1 Procesamiento y análisis estadístico

V.6.1.1. Definición de posibles brotes epidémicos

Los años desde el 2003 al 2006 son considerados años epidémicos para la enfermedad de Carrión, siendo el 2004 donde la enfermedad alcanzó su pico máximo a nivel nacional con 11 130 casos y una tasa de incidencia acumulada de 40.4 por 100 000 habitantes (11). Tomando en cuenta la información anterior se decidió analizar la base de datos en dos escenarios: en el primero se consideró los casos agudos confirmados y probables de Bartonelosis desde el año 2000 hasta el 2006. El segundo escenario representa el análisis de los casos agudos de Bartonelosis entre el 2007 – 2016. Del mismo modo se consideraron las variables climáticas por SE correspondientes a cada rango de años que envuelven cada uno de los escenarios.

Para la selección de los posibles brotes de Bartonelosis como unidad de análisis, se creó un algoritmo de identificación y selección de brotes. Para ello se tomó en cuenta la distribución de los casos agudos confirmados y probables de cada SE por cada distrito en cada serie de tiempo (2000-2006/2007-2016) por separado. Luego, se consideró los periodos de ventana posibles, desde las dos hasta las ocho semanas epidemiológicas

(SE) y finalmente si eligió el percentil de punto de corte teniendo en cuenta la cobertura de los casos de la enfermedad en cada uno de los distritos.

El periodo de ventana es considerado como la cantidad máxima de separación entre semanas epidemiológicas que conforman un mismo “brote”, esas semanas presentan casos por debajo del punto de corte o sin casos agudos reportados para la enfermedad. La elección del periodo de ventana fue considerado teniendo en cuenta la epidemiología de la enfermedad de Carrión, ya que después de la picadura del mosquito pueden pasar entre 4 - 8 semanas para la manifestación de los primeros síntomas de la enfermedad (11). La media del periodo de incubación del agente etiológico es dos meses, por lo que se consideró ocho semanas como el periodo de ventana más conservador (4).

La elección del percentil de punto de corte consideró la mayor cobertura de casos agudos confirmados y probables en cada distrito dentro de la definición de “brote”. Es decir, se evaluó desde el percentil 40 hasta el percentil 90, considerando ocho semanas de periodo de ventana en cada periodo de tiempo 2000-2006/2007-2016 (Fig. 1 y 2). Finalmente, la combinación del percentil 70 y ocho semanas de ventana identificó posibles brotes de Bartonelosis con la mayor cobertura de casos promedio a nivel de distrito en ambos escenarios: 76.6 ± 21.1 % en el periodo 2000-2006 y 71.7 ± 24.6 %, en el periodo 2007-2016.

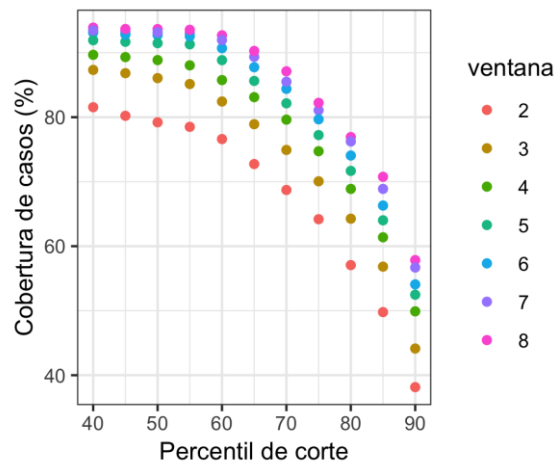


Figura 1. Porcentaje de cobertura de casos según el percentil de corte y el periodo de ventana en el periodo (2000 – 2006).

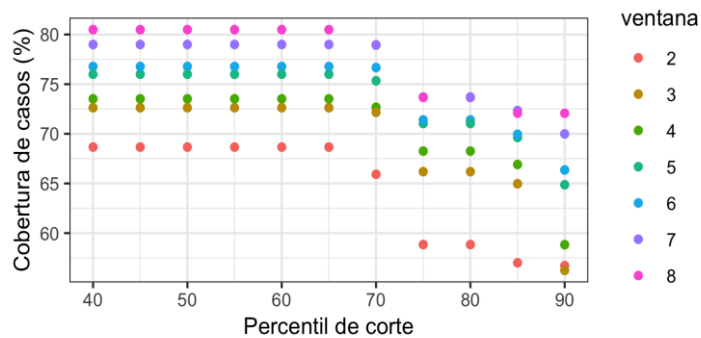


Figura 2. Porcentaje de cobertura de casos según el percentil de corte y el periodo de ventana en el periodo (2007 – 2016).

V.6.1.2. Selección del modelo estadístico

La variable dependiente del estudio fue el número de casos acumulados del inicio al pico del posible brote y se analizaron como covariables las variables climáticas semanales una a una desde la semana 11 antes del inicio de un posible brote hasta la semana de inicio del “brote” (SE 0), es decir 11 registros de cada una de las variables climáticas. Se consideró un

número de semanas equivalentes al tiempo de vida media aproximado de las *Lutzomyias* (19) relacionadas a la enfermedad de Carrión. Se crearon variables con las características principales de los posibles brotes de casos agudos de Bartonelosis como: semana de inicio, semana pico y semana final, número de semanas hasta el pico, año de inicio, año pico y año de fin, número de semanas hasta el pico, duración de semanas del brote, número de semanas del pico al final, número de casos acumulados del inicio al pico, número de casos acumulados en el “brote”, número de casos acumulados del pico al final, número de casos al inicio, número de casos en el pico, número de casos al final. Finalmente, se analizaron las medidas de tendencia central y de dispersión de dichas variables con los respectivos intervalos de confianza.

También se utilizó estadística descriptiva para analizar las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables climáticas. Adicionalmente, se crearon las variables: diferencia de la temperatura mínima del pico al inicio, diferencia de la temperatura mínima del pico al final, diferencia de la temperatura máxima del pico al inicio, diferencia de la temperatura máxima del pico al final, diferencia de las precipitaciones del pico al inicio, diferencia de las precipitaciones del pico al final del posible brote.

Se evaluó el nivel de correlación de las variables dependientes con cada una de las variables climáticas mediante el coeficiente de correlación de

Spearman. Además, se analizó la presencia de multicolinealidad entre las variables climáticas del estudio mediante el factor de inflación de la varianza (VIF). Finalmente, se obtuvieron las variables que ingresaron a los modelos múltiples: las precipitaciones en la SE11, SE10, SE9, SE8, SE7, SE6, SE5, SE4, SE3, SE2, SE1 antes del “brote”, precipitaciones en la SE de inicio, la temperatura mínima en la SE de inicio, la temperatura máxima en la SE de inicio y las variables de las diferencias de la SE pico a la SE inicio de las precipitaciones, la temperatura mínima y máxima.

Se estimó una regresión con distribución Poisson con el desenlace del número de casos y las covariables climáticas para cada uno de los escenarios o periodos de tiempo. Luego se construyeron modelo de regresión de Poisson bivariados y múltiples. En los modelos bivariados se analizó el número acumulado de casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonellosis con cada una de las variables climáticas: las precipitaciones en la SE11, SE10, SE9, SE8, SE7, SE6, SE5, SE4, SE3, SE2, SE1 antes del “brote”, precipitaciones en la SE de inicio, la temperatura mínima en la SE de inicio, la temperatura máxima en la SE de inicio y las variables de las diferencias de la SE pico a la SE inicio de las precipitaciones, la temperatura mínima y máxima. Luego se construyeron modelos de regresión de Poisson múltiples con todas las variables y covariables climáticas seleccionadas para el estudio en cada periodo de tiempo. La elección de las variables climáticas que ingresaron al modelo múltiple fue mediante el método de selección *Stepwise Forward* y la prueba de razón de

verosimilitud (LRT). Se empleó el modelo de Poisson para describir el promedio de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote de la enfermedad de Carrión dada la asociación de las variables climáticas desde la SE de inicio hasta 11 SE antes de iniciarse un posible brote de casos agudos de Bartonelosis. Además, tuvimos en cuenta la correlación entre los departamentos y los años especificando un estimador de varianzas (*vce cluster*). Se hizo uso del paquete y el software R, versión 3.5.2. (35)

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad de los modelos retirando los casos agudos probables de la enfermedad de Carrión y se evaluó únicamente los casos agudos confirmados para la enfermedad en cada escenario o periodo de tiempo.

VI. RESULTADOS

La asociación entre el promedio de la temperatura mínima y el número de casos agudos confirmados acumulados en el inicio de un posible brote de Bartonelosis fue significativa ($p=0.04$) en el periodo del 2007 - 2016. Además, se encontró asociaciones significativas entre el promedio de casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonelosis y las precipitaciones semanas antes de iniciarse el posible brote.

Se identificaron y seleccionaron 320 posibles brotes de casos agudos probables y confirmados de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016. El 69% (220/320) de los brotes ocurrieron en el periodo del 2000 – 2006, donde el 54% de los distritos presentaron al menos un posible brote de Bartonelosis siendo el distrito de Callayayuc, de la provincia de Cutervo del departamento de Cajamarca, el distrito con mayor cantidad de brotes en dicho periodo de tiempo (Tabla 4). En los años del 2007 – 2016, 63 distritos fueron afectados con 100 (31%) posibles brotes de casos agudos probables y confirmados de Bartonelosis. El 67% de los distritos presentaron al menos un posible brote, siendo el distrito de Nambaye, de la provincia de San Ignacio del departamento de Cajamarca, el distrito con mayor cantidad de brotes en dicho periodo de tiempo (Tabla 4). Los departamentos con mayor número de posibles brotes de Bartonelosis (>76%) en los 17 años de estudio fueron: Cajamarca, Ancash, La Libertad y Amazonas.

Tabla 4. Características epidemiológicas asociadas a un posible brote de casos agudos de Bartonelosis en el Perú, 2000 – 2016.

Características	2000 – 2006 (N=220)	2007 – 2016 (N=100)
Casos acumulados en el brote	85.8±172.11	37.23±63.64
Duración total del brote (SE)	41.56±36.18	29.27±28.78
Casos acumulados al pico del brote	43.04±82.52	23.74±46.54
Duración al pico del brote (SE)	19.25±20.13	15.33±19.34
Casos acumulados en la SE inicio	1.83±1.83	1.33±0.87
Casos acumulados en la SE pico	8.37±9.38	5.86±7.23
Casos acumulados en la SE final	1.66±1.23	1.44±1.68
N° de brotes por distrito	N(%)	
1	74 (54.0)	42 (67.0)
2	46 (34.0)	12 (19.0)
3	11 (8.0)	6 (10.0)
4	4 (3.0)	0 (0.0)
5	1 (1.0)	2 (3.0)
6	0 (0.0)	1(2.0)

SE: semana epidemiológica

Se realizaron los análisis de correlación entre el número de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote, es decir, la suma de los casos desde la semana de inicio (SE 0) hasta la semana con mayor número de casos (SE pico) y las variables relacionadas a las temperaturas mínimas ambientales, temperaturas máximas ambientales y precipitaciones desde la SE 0 hasta 11 semanas previas al inicio de un posible brote de casos agudos de Bartonelosis utilizando el test de correlación de Spearman. Solo se observó correlación entre las variables climáticas: diferencia de la temperatura mínima del pico al final (correlación: 0.15, $p=0.03$), precipitaciones 9 SE antes (correlación: -0.20, $p<0.01$) y precipitaciones 11 SE antes (correlación: -0.22, $p<0.01$) del inicio de un posibles brote y

el número de casos agudos acumulados desde el inicio hasta el pico de un posible brote en el periodo del 2000 - 2006.

En los modelos de regresión bivariado y múltiple solo se tomaron en cuenta las variables climáticas que no presentaron multicolinealidad. La regresión simple entre la temperatura mínima ambiental en la semana de inicio del “brote” no mostró asociación significativa con los casos agudos acumulados al inicio del “brote” en ninguno de los periodos de tiempo ($p > 0.05$). Sin embargo, en el periodo del 2000 – 2006, las variables climáticas: precipitaciones 6 SE antes, 8 SE antes, 9 SE antes, 10 SE antes y 11 SE antes del inicio de un posible brote presentaron asociación significativa con los casos agudos acumulados al inicio del “brote” (Tabla 6). Además, en el periodo del 2007 – 2016, la variable climática precipitaciones 5 SE antes del inicio de un posible brote presentó asociación significativa con los casos agudos acumulados al inicio del brote con un p valor = 0.01 (Tabla 7).

En la primera regresión múltiple correspondiente a los posibles brotes de casos agudos y confirmados de Bartonelosis ocurrido en el periodo del 2000 – 2006 (N=220), el promedio de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote de Bartonelosis no presentó asociación significativa con la variable temperatura mínima ambiental en la semana de inicio del “brote” ($p=0.61$). Sin embargo, presentó asociación significativa con las variables climáticas: precipitaciones 2 SE antes, 6 SE antes, 8 SE antes y 9

SE antes del inicio de un posible brote y la variable diferencia de temperatura mínima entre la SE pico y la SE de inicio del “brote”. No obstante, la variable precipitaciones 2 SE antes del inicio de un posible brote genera un efecto de riesgo a diferencia de las otras variables climáticas con asociación significativa antes mencionadas que generan un efecto protector según el modelo planteado. Es decir, por cada incremento de 10 mm/día de precipitaciones 2 SE antes de iniciarse un posible brote de Bartonellosis el número de casos agudos desde la SE inicio a la SE pico de un brote aumenta en 391% (IRR=4.91, IC95%: 1.48 – 16.27), ajustado por la temperatura mínima ambiental en la SE inicio, la temperatura máxima ambiental en la SE de inicio, las precipitaciones en la SE inicio, 1 SE antes, 3 SE antes, 5 SE antes, 8 SE antes, 9 SE antes, 10 SE antes, 11 SE antes, las variables de las diferencias de la SE pico a la SE inicio de las precipitaciones, la temperatura mínima y máxima (Tabla 6). El pseudo R^2 del modelo regresión múltiple fue de 0.24.

En el periodo del 2007 – 2016 (N=100), en el modelo de regresión múltiple el promedio de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote de Bartonellosis no presentó asociación significativa con la variable temperatura mínima ambiental en la semana de inicio del “brote” (p=0.86). Adicionalmente, ninguna otra variable climática presentó asociación significativa con el promedio de casos agudos acumulados al inicio de un posible brote de Bartonellosis en el modelo planteado (Tabla 07). El pseudo R^2 del modelo regresión múltiple fue de 0.09.

Tabla 6. Variables climáticas asociadas al inicio de posible brote de Bartonelosis utilizando modelos con distribución Poisson en el periodo 2000 – 2006 (N=220).

Variables	Modelo bivariado			Modelo múltiple		
	IRR	IC 95%	p	IRR	IC 95%	p
Temperatura mínima SE inicio (°C)	1.00	0.93 - 1.08	0.99	1.02	0.94 - 1.11	0.61
Temperatura máxima SE inicio (°C)	0.98	0.92 - 1.05	0.62	0.95	0.86 - 1.06	0.37
Precipitaciones SE inicio (10 mm/día)	0.86	0.49 - 1.52	0.60	3.36	0.78 - 14.53	0.11
Precipitaciones 1 SE antes (10 mm/día)	0.67	0.31 - 1.44	0.42	2.78	0.13 - 1.32	0.14
Precipitaciones 2 SE antes (10 mm/día)	1.15	0.69 - 1.93	0.59	4.91	1.48 - 16.27	0.01
Precipitaciones 3 SE antes (10 mm/día)	0.50	0.23 - 1.07	0.08	0.54	0.21 - 1.35	0.18
Precipitaciones 5 SE antes (10 mm/día)	0.79	0.25 - 2.48	0.68	1.20	0.40 - 3.61	0.75
Precipitaciones 6 SE antes (10 mm/día)	0.27	0.09 - 0.72	0.01	0.28	0.08 - 0.95	0.04
Precipitaciones 8 SE antes (10 mm/día)	0.32	0.11 - 0.94	0.04	0.45	0.25 - 0.80	0.01
Precipitaciones 9 SE antes (10 mm/día)	0.18	0.08 - 0.41	<0.01	0.23	0.10 - 0.53	<0.01
Precipitaciones 10 SE antes (10 mm/día)	0.28	0.11 - 0.68	0.01	1.25	0.58 - 2.69	0.57
Precipitaciones 11 SE antes (10 mm/día)	0.20	0.05 - 0.75	0.02	0.28	0.74 - 1.06	0.06
Diferencia de temperatura mínima entre SE inicio y SE pico (°C)	0.86	0.71 - 1.06	0.16	0.82	0.70 - 0.96	0.01
Diferencia de temperatura máxima entre SE inicio y SE pico (°C)	0.99	0.91 - 1.07	0.75	1.04	0.96 - 1.12	0.33
Diferencia de precipitaciones entre SE inicio y SE pico (mm/día)	0.99	0.91 - 1.08	0.81	1.10	0.94 - 1.19	0.34

SE: Semana Epidemiológica

Tabla 7. Variables climáticas asociadas al inicio de posible brote de Bartonelosis utilizando modelos con distribución Poisson en el periodo 2007 – 2016 (N=100).

Variables	Modelo bivariado			Modelo múltiple		
	IRR	IC 95%	p	IRR	IC 95%	p
Temperatura mínima SE inicio (°C)	0.97	0.92 – 1.02	0.23	0.99	0.89 – 1.08	0.86
Temperatura máxima SE inicio (°C)	0.98	0.92 – 1.04	0.52	0.97	0.88 – 1.07	0.55
Precipitaciones 1 SE antes (10 mm/día)	1.11	0.40 – 3.07	0.84	1.14	0.44 – 2.93	0.79
Precipitaciones 4 SE antes (10 mm/día)	1.04	0.34 – 3.19	0.94	0.44	0.09 – 2.22	0.32
Precipitaciones 5 SE antes (10 mm/día)	1.90	1.18 – 3.04	0.01	3.11	0.93 – 10.39	0.07
Precipitaciones 10 SE antes (10 mm/día)	1.31	0.44 – 3.87	0.62	1.20	0.49 – 2.96	0.70
Precipitaciones 11 SE antes (10 mm/día)	1.33	0.18 – 10.07	0.78	1.50	0.09 – 26.19	0.78
Diferencia de temperatura mínima entre SE inicio y SE pico (°C)	1.02	0.88 – 1.19	0.76	1.05	0.88 – 1.25	0.58
Diferencia de temperatura máxima entre SE inicio y SE pico (°C)	0.92	0.84 – 1.01	0.07	0.92	0.81 – 1.04	0.16
Diferencia de precipitaciones entre SE inicio y SE pico (mm/día)	1.10	0.94 – 1.27	0.24	1.10	0.96 – 1.27	0.17

SE: Semana Epidemiológica

Finalmente, se realizó una prueba de sensibilidad solo con posibles brotes de Bartonelosis de casos agudos confirmados en ambos periodos de tiempo, se realizaron los mismos modelos bivariados y múltiples con las variables climáticas que no presentaron problemas de multicolinealidad. En el primer periodo 2000 – 2006 (N=158), el promedio de casos agudos confirmados acumulados al inicio de un posible brote de Bartonelosis no presentó asociación significativa con la variable temperatura mínima ambiental en la semana de inicio del “brote” ($p=0.26$). Sin embargo, presentó asociación significativa con las variables climáticas: precipitaciones 5 SE antes, 8 SE antes y 9 SE antes del inicio de un posible brote. No obstante, las variables: precipitaciones 5 SE antes y 8 SE antes del inicio de un posible brote generan un efecto de riesgo a diferencia de la variable climática 9 SE antes del inicio del “brote” que genera un efecto protector según el modelo planteado. Es decir, por cada incremento de 10 mm/día de precipitaciones 9 SE antes de iniciarse un posible brote de Bartonelosis el número de casos agudos desde la SE inicio a la SE pico de un posible brote de Bartonelosis disminuye en 48% (IRR=0.52, IC95%: 0.28 – 0.97), ajustado por la temperatura mínima ambiental en la SE inicio, la temperatura máxima ambiental en la SE de inicio, las precipitaciones en la SE inicio, 1 SE antes, 2 SE antes, 4 SE antes, 5 SE antes, 7 SE antes, 8 SE antes y 11 SE antes del inicio de un “brote” de Bartonelosis (Tabla 8). El pseudo R^2 del modelo regresión múltiple fue de 0.11.

En el periodo del 2007 – 2016 (N=84), el promedio de casos agudos confirmados acumulados al inicio de un posible brote de Bartonelosis presentó asociación significativa con la variable temperatura mínima ambiental en la semana de inicio del “brote” ($p=0.04$). Además, presentó asociación significativa con las variables climáticas: temperatura máxima, precipitaciones 1 SE antes, 5 SE antes, 8 SE antes, 9 SE antes y 10 SE antes del inicio de un posible brote de Bartonelosis de casos agudos confirmados. Sin embargo, las variables: temperatura mínima, precipitaciones 1 SE antes y 10 SE antes generan un efecto protector a diferencia de las variables: temperatura máxima, precipitaciones 5 SE antes, 8 SE antes y 9 SE antes que generan un efecto de riesgo según el modelo planteado. Es decir, por cada incremento en 1°C de la temperatura mínima en la SE de inicio de un posible brote de casos agudos de Bartonelosis, el promedio de número de casos agudos confirmados acumulados desde la SE de inicio a la SE pico del brote disminuyen en 22% (IRR=0.88, IC95%: 0.78 – 1.00), ajustado por la temperatura máxima ambiental en la SE inicio, las precipitaciones en la SE inicio, 1 SE antes, 2 SE antes, 3 SE antes, 4 SE antes, 5 SE antes, 6 SE antes, 7 SE antes, 8 SE antes, 9 SE antes, 10 SE antes, 11 SE antes del inicio de un “brote” de casos agudos confirmados de Bartonelosis y las variables de las diferencias de la SE pico a la SE inicio la temperatura mínima y máxima (Tabla 9). El pseudo R^2 del modelo regresión múltiple fue de 0.45.

Tabla 8. Variables climáticas asociadas al inicio de posible brote de Bartonelosis de casos confirmados utilizando modelos con distribución Poisson en el periodo 2000 – 2006 (N=158).

Variables	Modelo bivariado			Modelo múltiple		
	IRR	IC 95%	p	IRR	IC 95%	p
Temperatura mínima SE inicio (°C)	1.02	0.96 - 1.08	0.52	1.08	0.95 - 1.23	0.26
Temperatura máxima SE inicio (°C)	1.00	0.97 - 1.04	0.19	0.95	0.88 - 1.02	0.17
Precipitaciones SE inicio (10 mm/día)	0.91	0.53 - 1.56	0.73	0.72	0.39 - 1.32	0.29
Precipitaciones 1 SE antes (10 mm/día)	1.02	0.41 - 2.52	0.97	0.81	0.32 - 2.06	0.66
Precipitaciones 2 SE antes (10 mm/día)	1.49	0.74 - 3.01	0.27	1.60	0.69 - 3.68	0.27
Precipitaciones 4 SE antes (10 mm/día)	0.93	0.52 - 1.67	0.80	0.63	0.19 - 2.12	0.46
Precipitaciones 5 SE antes (10 mm/día)	1.86	1.06 - 3.24	0.03	3.49	1.47 - 8.26	0.01
Precipitaciones 7 SE antes (10 mm/día)	1.03	0.58 - 1.82	0.91	0.65	0.29 - 1.46	0.29
Precipitaciones 8 SE antes (10 mm/día)	1.58	0.82 - 3.06	0.18	2.23	1.23 - 4.05	0.01
Precipitaciones 9 SE antes (10 mm/día)	0.76	0.41 - 1.43	0.40	0.52	0.28 - 0.97	0.04
Precipitaciones 11 SE antes (10 mm/día)	0.82	0.51 - 1.30	0.39	0.82	0.49 - 1.37	0.47

SE: Semana Epidemiológica

Tabla 9. Variables climáticas asociadas al inicio de posible brote de Bartonelosis de casos confirmados utilizando modelos con distribución Poisson en el periodo 2007 – 2016 (N=84).

Variables	Modelo bivariado			Modelo múltiple		
	IRR	IC 95%	p	IRR	IC 95%	p
Temperatura mínima SE inicio (°C)	0.99	0.96 - 1.02	0.39	0.88	0.78 - 1.00	0.04
Temperatura máxima SE inicio (°C)	1.02	0.99 - 1.05	0.29	1.13	1.00 - 1.27	<0.05
Precipitaciones SE inicio (10 mm/día)	0.55	0.15 - 2.02	0.37	1.69	0.59 - 4.79	0.33
Precipitaciones 1 SE antes (10 mm/día)	0.54	0.10 - 2.77	0.46	0.31	0.14 - 0.67	<0.01
Precipitaciones 2 SE antes (10 mm/día)	0.73	0.33 - 1.62	0.44	1.61	0.31 - 8.37	0.57
Precipitaciones 3 SE antes (10 mm/día)	0.84	0.47 - 1.50	0.56	0.57	0.24 - 1.37	0.21
Precipitaciones 4 SE antes (10 mm/día)	0.94	0.16 - 5.47	0.95	0.30	0.04 - 2.00	0.21
Precipitaciones 5 SE antes (10 mm/día)	2.43	1.34 - 4.41	<0.01	3.07	1.50 - 6.31	<0.01
Precipitaciones 6 SE antes (10 mm/día)	2.35	1.01 - 5.44	<0.05	1.28	0.44 - 3.77	0.65
Precipitaciones 7 SE antes (10 mm/día)	0.64	0.26 - 1.61	0.34	0.38	0.06 - 2.35	0.30
Precipitaciones 8 SE antes (10 mm/día)	5.79	1.24 - 27.10	0.03	3.88	1.53 - 9.83	<0.01
Precipitaciones 9 SE antes (10 mm/día)	4.16	0.82 - 21.19	0.09	16.64	4.57 - 60.61	<0.01
Precipitaciones 10 SE antes (10 mm/día)	1.53	0.60 - 3.89	0.38	0.14	0.04 - 0.53	<0.01
Precipitaciones 11 SE antes (10 mm/día)	2.65	0.70 - 10.06	0.15	1.67	0.48 - 5.86	0.42
Diferencia de temperatura mínima entre SE inicio y SE pico (°C)	1.06	0.81 - 1.39	0.69	1.02	0.85 - 1.23	0.84
Diferencia de temperatura máxima entre SE inicio y SE pico (°C)	0.96	0.87 - 1.04	0.33	0.92	0.75 - 1.13	0.44

SE: Semana Epidemiológica

VII. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran asociación entre la temperatura mínima en la SE de inicio y los casos agudos confirmados acumulados al inicio de un posible brote de Bartonellosis. Además, se han encontrado asociaciones con la temperatura máxima en la SE de inicio y las precipitaciones SE antes de iniciarse un posible brote de casos agudos de Bartonellosis. Este hallazgo concuerda con anteriores estudios que demuestran la asociación entre la Bartonellosis y parámetros climáticos utilizando datos de percepción remota como temperatura mínima y precipitaciones (8). Además, diferentes estudios han encontrado una asociación entre el fenómeno de El Niño y la enfermedad de Carrión (9–10). Sin embargo, dichos análisis han sido realizados solo para los departamentos de Ancash y Cusco con variables climáticas medidas a nivel local. A diferencia del presente estudio realizado a nivel nacional y con información de factores climáticos proporcionada por satélites y modelos atmosféricos de la NASA.

En el presente trabajo se reporta por primera vez la asociación entre el inicio de un posible brote de casos agudos de Bartonellosis a nivel de distrito en todo el Perú y variables climáticas como la temperatura mínima, temperatura máxima y precipitaciones previas al inicio de posibles brotes de Bartonellosis en 17 años de estudio. Además, el enfoque del presente estudio asociar parámetros climáticos semanas previas a que ocurra un posible brote de Bartonellosis como una aproximación de lo que pueda

ocurrir en la dinámica del vector de la enfermedad de Carrión antes de iniciarse un evento epidemiológico similar. Ya que, otros estudios reportan la asociación entre las variables climáticas y la estacionalidad de la población del vector (2), reportándose correlaciones entre las temperaturas ambientales mínimas promedio y la humedad relativa con las densidades poblacionales del género *Lutzomyia* (1,22).

Hemos demostrado que existe asociación entre la temperatura mínima, temperatura máxima y precipitaciones semanas epidemiológicas previas al inicio de un posible brote, existe asociación de dichos parámetros climáticos y el número de casos agudos acumulados desde el inicio al pico del “brote”. Sabemos que dichas variables climáticas están asociadas con la abundancia de mosquitos, teniendo en cuenta que la temperatura podría ser un factor condicionante. Esto debido a que las precipitaciones impactan de forma diferente entre las especies de mosquitos. Sin embargo, están relacionadas con la humedad y los cuerpos de aguas, todos estos serían factores que afectan la supervivencia de los vectores. Además, considerando que el número de casos dentro de la primera fase de un brote, es decir, del inicio al pico del brote, podría estar relacionada a la abundancia de mosquitos entonces las precipitaciones previas al inicio de un posible brote también están relacionadas con las condiciones ambientales adecuadas para el buen desarrollo del vector desde huevo hasta adulto.

La cantidad de variables climáticas previas al inicio de un posible brote utilizadas en el presente estudio han sido analizadas teniendo en cuenta al tiempo de vida media del vector de la enfermedad. Ya que a diferencia de otros invertebrados hematófagos, el género *Lutzomyia* presentan un tiempo de vida media más prolongado debido al mayor número de estadios larvales durante su desarrollo (36). El tiempo promedio desde la ingesta de sangre hasta la aparición de los primeros adultos es en promedio 6 semanas. Sin embargo, hay especies del grupo Verrucarum que pueden tardar en 8 y 12 semanas para completar su ciclo vital (19). Por otra parte, es importante detallar que los cambios significativos en los factores climáticos también afecta el desarrollo del mosquito. Es fundamental que las variables climáticas sean propicias a lo largo del desarrollo de los individuos después de realizada la oviposición, ya que las larvas del primer estadio son muy débiles, reportándose un decaimiento significativo en el número de individuos entre el primero y segundo estadio larvar a causa de factores externos y sobre todo el exceso de humedad (19). Sin embargo, pasado los primeros estadios larvales la mortalidad del potencial vector es muy baja y en ese proceso los cambios en las variables climáticas afectan significativamente en el tiempo de duración en los diferentes estadios del desarrollo (18), normalmente acortando el tiempo de estadios inmaduros y prolongando la etapa adulta.

El incremento de casos por encima de lo esperado de una enfermedad vectorial, sobre todo si hablamos de la enfermedad de Carrión, que es una

enfermedad con alta endemicidad y sin reservorio reportado diferente al ser humano, podría estar muy relacionado a la densidad vectorial, las cepas del agente etiológico circulante y las migraciones poblacionales a zonas endémicas (1,37,38). La Bartonelosis al ser una enfermedad ligada a valles interandinos donde el clima es templado, fluctuaciones mínimas en los factores climáticos afectan directamente la dinámica del vector, ya sea el cambio de su metabolismo, su longevidad o la expansión de su nicho ecológico a nuevas áreas (23,39). Por ello, es importante entender como es que la variabilidad de estos factores puede ayudarnos a comprender mejor la epidemiología de una enfermedad, ya que no solo se ve afectado el mosquito sino también con el agente etiológico dentro del vector. Cabe resaltar que, si bien se pueden encontrar zonas con similares condiciones de temperatura y precipitación, esto no supone que el comportamiento del mosquito será el mismo para estas zonas, debido a que se debe considerar el efecto de la topografía, los suelos, el nivel socioeconómico, la intensidad de transmisión, la inmunidad, etc. Todos estos factores adicionales modulan la respuesta del vector y del agente etiológico a la variabilidad climática (8).

Un mejor entendimiento de la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores no será ganado sólo con modelos estadísticos o climáticos ya que las características ambientales y poblacionales de un área específica no son constantes a lo largo del tiempo. Sin embargo, los análisis estadísticos pueden ser eficientemente utilizados como

herramientas para entender como se podrían emitir alertas de las condiciones ambientales que pueden desencadenar el inicio de un brote en un lugar determinado. El aporte de este nuevo conocimiento pretende que las autoridades puedan realizar esfuerzos intensivos de vigilancia en las áreas endémicas de la enfermedad. Esto le otorga a la salud pública varias oportunidades para sopesar los costos de las acciones de respuesta contra el riesgo. Además, el análisis en el periodo de tiempo observado es adecuado para la implementación de un potencial programa de control, si es conveniente, que puede incluir la fumigación y la educación de la población.

Otras implementaciones de un sistema de alerta adecuado utilizando factores climáticos incluyendo estudios vectoriales pueden ayudar a alertar con precisión el aumento del riesgo de la Bartonelosis en las áreas evaluadas. Sin embargo, será muy difícil obtener los parámetros relacionados a los vectores que se requiere, con el grado de precisión necesario. Por lo tanto, un simple método basado en el clima, utilizando datos fácilmente obtenibles por satélites, será muy útil para alertar futuros eventos. Aunque la asociación entre factores climáticos y Bartonelosis debe evaluarse a profundidad y en otras áreas donde la enfermedad es prevalente. El inicio del control de la enfermedad en departamentos con mayor tasa de incidencia producirá una disminución global significativa en los casos de Bartonelosis a nivel nacional.

En conclusión, existe asociación entre la temperatura mínima ambiental y el número de casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonelosis, además existe asociación entre la temperatura máxima ambiental y las precipitaciones y el número de casos agudos al inicio de un posible brote de Bartonelosis. Algunas variables climáticas previas al inicio del posible brote ejercen un rol protector, disminuyendo el número de casos agudos de Bartonelosis en la primera fase del “brote”. Sin embargo, el aumento de la temperatura máxima en la SE de inicio de un posible brote y precipitaciones semanas previas al inicio de un posible brote se asocian al riesgo del incremento del número de casos agudos en la primera fase del “brote”.

VIII. CONCLUSIONES

- Se evidenció asociación entre la temperatura mínima ambiental y el número de casos agudos confirmados al inicio de un posible brote de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016.
- Se evidenció asociación entre la temperatura máxima ambiental y el número de casos agudos confirmados al inicio de un posible brote de Bartonelosis a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016.
- Se evidenció asociación entre las precipitaciones semanas previas al inicio de un posible brote de Bartonelosis y el número de casos agudos al inicio del “brote” a nivel distrital en el Perú durante el periodo 2000 – 2016.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minnick MF, Anderson BE, Lima A, Battisti JM, Lawyer PG, Birtles RJ. Oroya Fever and Verruga Peruana: Bartonellosis Unique to South America. Vinetz JM, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2014 Jul 17;8(7):e2919. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002919>
2. Sanchez Clemente N, Ugarte-Gil CA, Solórzano N, Maguiña C, Pachas P, Blazes D, et al. *Bartonella bacilliformis*: A Systematic Review of the Literature to Guide the Research Agenda for Elimination. Walker DH, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012 Oct 25;6(10):e1819. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001819>
3. Caceres AG. Distribucion geografica de *Lutzomyia verrucarum* (Townsend, 1913) (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae), vector de la bartonelosis humana en el Peru. Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo; 1993 Dec [cited 2016 Oct 19];35(6):485–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651993000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
4. Cesar Gonzáles R, Ciro Maguiña V, Felipe Heras M, Luis Conde-Salazar G. Bartonelosis (Fiebre de la Oroya o Verruga Peruana): ¿Enfermedad ocupacional? Med Segur Trab (Madr) [Internet]. 2007 Dec;53(209):35–41. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2007000400006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Lydy SL, Eremeeva ME, Asnis D, Paddock CD, Nicholson WL, Silverman DJ, et al. Isolation and characterization of *Bartonella bacilliformis* from an expatriate Ecuadorian. J Clin Microbiol. 2008;46(2):627–37.
6. Mills JN, Gage KL, Khan AS. Potential influence of climate change on vector-borne and zoonotic diseases: A review and proposed research plan. Environ Health Perspect. 2010;118(11):1507–14.
7. Campbell-Lendrum D, Manga L, Bagayoko M, Sommerfeld J. Climate change and vector-borne diseases: what are the implications for public health research and policy? Philos Trans R Soc London. 2015;370(20130552).
8. Zhou, J., Lau, W.K., Masuoka, P., Andre, R.G., Chamberlin, J., Lawyer, P., Laughlin LW. El Niño Helps Spread Bartonellosis Epidemics in Peru. EOS, Trans Am Geophys Union. 2002;83(14):160—161.
9. Chinga-Alayo E, Huarcaya E, Nasarre C, del Aguila R, Llanos-Cuentas A. The influence of climate on the epidemiology of bartonelosis in Ancash, Peru. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2004 Feb;98(2):116–24. Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203\(03\)00017-8](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203(03)00017-8)

10. Huarcaya Castilla EF, Chinga Alayo E, Chávez Paz JM, Chauca Carhuajulca J, Llanos Cuentas A, Maguiña Vargas CP, et al. Influencia del fenómeno de El Niño en la epidemiología de la bartonelosis humana en los departamentos de Ancash y Cusco entre 1996 y 1999. *Rev méd hered* [Internet]. 2004;15(1):4–10. Available from: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/812/778>
11. Gomes C, Ruiz J. Carrion's Disease: the Sound of Silence. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2017 Nov 29;31(1):e00056-17. Available from: <http://cmr.asm.org/lookup/doi/10.1128/CMR.00056-17>
12. Erwin PJ, Shahrour A, Bebko S, Mori L, Malaga G, Boyce TG, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. International Society for Infectious Diseases; 2013;17(10):e811–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.016>
13. Gomes C, Pons MJ, Del Valle Mendoza J, Ruiz J. Carrion's disease: an eradicable illness? *Infect Dis Poverty* [Internet]. Infectious Diseases of Poverty; 2016;5:105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0197-7>
14. Gomes C, Palma N, Pons MJ, Magallón-Tejada A, Sandoval I, Tinco-Valdez C, et al. Succinyl-CoA Synthetase: New Antigen Candidate of *Bartonella bacilliformis*. Phillips RO, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Sep 14;10(9):e0004989. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004989>
15. Caceres AG, Galati EAB, Le Pont F, Velasquez C. Possible role of *Lutzomyia maranonensis* and *Lutzomyia robusta* (Diptera: Psychodidae) as vectors of human bartonellosis in three provinces of Region Nor Oriental Del Marañón, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;
16. Chamberlin J, Laughlin LW, Romero S, Solórzano N, Gordon S, Andre RG, et al. Epidemiology of Endemic *Bartonella bacilliformis*: A Prospective Cohort Study in a Peruvian Mountain Valley Community. *J Infect Dis* [Internet]. 2002 Oct;186(7):983–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232839>
17. Ready PD. Biology of Phlebotomine Sand Flies as Vectors of Disease Agents. *Annu Rev Entomol* [Internet]. 2013 Jan 7;58(1):227–50. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-ento-120811-153557>
18. Srimath-Tirumula-Peddinti RCPK, Neelapu NRR, Sidagam N. Association of Climatic Variability, Vector Population and Malarial Disease in District of Visakhapatnam, India: A Modeling and Prediction Analysis. Kumar L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 25;10(6):e0128377. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128377>
19. Martínez Suárez C, Almanza Rodríguez C, Bejarano Martínez EE. Estimación del tiempo de desarrollo de *Lutzomyia evansi* bajo condiciones experimentales. *Rev Científica Salud Uninorte*. 2012;28(2):201–8.

20. Parham PE, Waldock J, Christophides GK, Hemming D, Augusto F, Evans KJ, et al. Climate, environmental and socio-economic change: weighing up the balance in vector-borne disease transmission. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2015 Feb 16;370(1665):20130551–20130551. Available from: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/370/1665/20130551>
21. Cáceres AG, B. Galati EA. Lista de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) para el Perú y especies consideradas como vectores naturales e incriminadas en la transmisión de patógenos de la Leishmaniosis tegumentaria y la enfermedad de Carrión (Verruga peruana). *Rev Med Exp*. 2001;18(Vm):100–6.
22. Hlavacova J, Votypka J, Volf P. The Effect of Temperature on *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) Development in Sand Flies. *J Med Entomol* [Internet]. 2013 Jul 1;50(4):1–4. Available from: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/ME13053>
23. Carvalho BM, Rangel EF, Ready PD, Vale MM. Ecological Niche Modelling Predicts Southward Expansion of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *flaviscutellata* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), Vector of *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* in South America, under Climate Change. Beebe N, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Nov 30;10(11):e0143282. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143282>
24. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;44(1):16–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.006>
25. Ticona E, Huaroto L, Garcia Y, Vargas L, Madariaga MG. The pathophysiology of the acute phase of human bartonellosis resembles AIDS. *Med Hypotheses* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;74(1):45–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.06.054>
26. Maguiña Vargas C, Ugarte-Gil C, Breña Chávez P, Ordaya Espinoza E, Ventosilla López P, Huarcaya Castilla E, et al. Actualización de la enfermedad de Carrión. *Rev Med Hered*. 2008;19(1):36–41.
27. Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Gradoni L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol* [Internet]. 2013 Jun;27(2):123–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2915.2012.01034.x>
28. Hughes GL, Samuels SK, Shaikh K, Rasgon JL, Vardo-Zalik AM. Discrimination of the *Plasmodium mexicanum* vectors *Lutzomyia stewarti* and *Lutzomyia vexator* by a PCR-RFLP assay and *Wolbachia* infection. *J Vector Ecol* [Internet]. 2014 Jun;39(1):224–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1948-7134.2014.12092.x>

29. Cáceres AG, Galati EAB, Pinto J, Paredes R, Reátegui R, Pérez J, et al. Psychodidae (Diptera) del Perú I: Phlebotominae en Huánuco, Pasco y Cusco, su relación con la enfermedad de Carrión y la Leishmaniosis tegumentaria. *Rev Peru Biol* [Internet]. 2014 Jun 9;7(1):27–43. Available from: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/rpb/article/view/6726>
30. Zhang X, Zhang T, Young AA, Li X. Applications and Comparisons of Four Time Series Models in Epidemiological Surveillance Data. Yang Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 5;9(2):e88075. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0088075>
31. Nobre FF, Monteiro ABS, Telles PR, David Williamson G. Dynamic linear model and SARIMA: A comparison of their forecasting performance in epidemiology. *Stat Med*. 2001;20(20):3051–69.
32. Berberian G, Rosanova MT. [Impact of climate change on infectious diseases]. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2012;110(3):39–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307421>
33. Pachas Chavez PE. Epidemiología de la Bartonelosis en el Perú. *Minist Salud*. 2000;1–83.
34. Beati L, Olson JG, Samalvides F, Regnery R, Rotz LD, Padilla C, et al. An outbreak of acute bartonellosis (Oroya fever) in the Urubamba region of Peru, 1998. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1999 Aug 1;61(2):344–9. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1999.61.344>
35. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014.
36. Cáceres AG. Especies de *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) vectores de la " uta " en el Perú. *Rev Per Ent*. 1995;38(Setiembre):23–6.
37. Sanchez Clemente N, Ugarte-Gil C, Solorzano N, Maguiña C, Moore D. An Outbreak of *Bartonella bacilliformis* in an Endemic Andean Community. Sekaran SD, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Mar 18;11(3):e0150525. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150525>
38. Pons MJ, Silva-Caso W, del Valle-Mendoza J, Ruiz J. Multi-Locus Sequence Typing of *Bartonella bacilliformis* DNA Performed Directly from Blood of Patients with Oroya's Fever During a Peruvian Outbreak. Williams M, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Jan 29;10(1):e0004391. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004391>
39. MOO-LLANES DA, ARQUE-CHUNGA W, CARMONA-CASTRO O, YAÑEZ-ARENAS C, YAÑEZ-TRUJILLANO HH, CHEVERRÍA-PACHECO L, et al. Shifts in the ecological niche of *Lutzomyia peruensis* under climate change scenarios in Peru. *Med Vet Entomol* [Internet]. 2017 Jun;31(2):123–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/mve.12219>