

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades



**Circulación viral y estacionalidad por
Influenza, Honduras, 2008-2012**

**Trabajo de graduación presentado por
Homer Mauricio Mejía Santos para optar al grado
de Maestría en Epidemiología de Campo**

**Guatemala
2013**

**Circulación viral y estacionalidad por
Influenza Honduras, 2008-2012**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades

Circulación viral y estacionalidad por
Influenza Honduras, 2008-2012

Trabajo de graduación presentado por Homer
Mauricio Mejía Santos para optar al grado de
Maestría en Epidemiología de Campo

Guatemala

2013

Vo. Bo.:

(f) 
Marlon Melendez Rodriguez, MSc

Tribunal Examinador:

(f) 
Marlon Melendez Rodriguez, MSc

(f) 
Miguel Ángel Descalzo, PhD

(f) 
Laura María Grajeda Díaz, MSPH

Fecha de aprobación: Guatemala 14 de agosto de 2013

PREFACIO

La Influenza como problema de salud pública, genera una carga económica en costos de atención en salud, pérdida de días laborales o escolares.

En países desarrollados, dada la solidez de los sistemas de vigilancia epidemiológica, es posible predecir con alguna certeza el impacto de las epidemias de Influenza. Sin embargo, una de las limitaciones más importantes para introducir medidas de salud pública contra Influenza en los países en desarrollo está relacionada con la escasez de datos. En parte por las debilidades de los sistemas de vigilancia y por las características propias del virus, dado que es difícil definir estacionalidad en países de la zona tropical y subtropical donde los patrones de circulación viral son más inestables.

En este trabajo se describe la circulación viral y la estacionalidad por Influenza en Honduras. Inicialmente la investigación es descriptiva, posteriormente se aplica la prueba de estacionalidad y análisis espectral.

Es importante dar gracias a Dios por formar parte de la prestigiosa rama de la epidemiología. Destacar el apoyo de la Dra. Edith Rodríguez, desde el inicio de mi formación en el programa de epidemiología de campo como tutora, compañera de trabajo y en muchas ocasiones como madre. Al licenciado Jorge Molina del Laboratorio Nacional de Virología por la información brindada, a mi asesor Marlon Meléndez por la enseñanza metodológica, al Dr. Wilfrido Clará, Coordinador del Programa de Influenza de los CDC-CAR por sus valiosos aportes de estacionalidad en el continente Americano para fortalecer mi tesis, a la licenciada Laura Grajeda por estar pendiente en la culminación de mis estudios como epidemiólogo de campo a través de sus valiosas recomendaciones y a mi esposa por la fortaleza y comprensión brindada.

CONTENIDO

	página
PREFACIO.....	iv
LISTA DE CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS.....	vii
RESUMEN.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. JUTIFICACIÓN.....	5
III. HIPÓTESIS.....	6
IV. VIABILIDAD.....	7
V. OBJETIVOS.....	8
A. Objetivo general.....	8
B. Objetivos específicos.....	8
VI. MARCO TEÓRICO.....	9
A. Estacionalidad según Box-Jenkins.....	10
B. La estacionalidad.....	10
VII. METODOLOGÍA.....	16
A. Tipo de estudio.....	16
B. Definición de caso.....	16
C. Criterios de inclusión.....	16
D. Criterios de exclusión.....	17
E. Consideraciones éticas.....	17
F. Plan de análisis.....	17
VIII. RESULTADOS.....	19
IX. DISCUSIÓN.....	31
A. Limitante.....	34
X. CONCLUSIONES.....	35
XI. RECOMENDACIONES.....	36
XII. BIBLIOGRAFÍAS.....	37
XIII. ANEXOS.....	40

LISTA DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Tablas	página
1. Distribución de muestras positivas por Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	19
2. Distribución de casos positivos por tipos y subtipos de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008–2012.....	20
3. Distribución de muestras positivas de Influenza por grupos de edad, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	21
4. Distribución de muestras positivas por establecimiento centinela de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	21
5. Prueba F de estacionalidad del virus de influenza, Honduras 2008-2012.....	26
Gráficas	página
1. Estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	23
2. Estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	24
3. Estacionalidad del virus de Influenza, por subtipos, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	25
4. Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2009-2012.....	27
5. Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de San Pedro Sula, Honduras, 2009 – 2012.....	27
6. Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de Tegucigalpa, Honduras, 2009-2012.....	28
7. Estacionalidad por Influenza A (H1N1)pdm09, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	29
8. Estacionalidad por Influenza A(H3N2), vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	30
9. Estacionalidad por Influenza B, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012.....	30
Figuras	página
1. Flujograma sobre el cálculo de estacionalidad viral, por Influenza, Honduras, 2008-2012.....	18
2. Ubicación de los establecimientos centinelas, vigilancia centinela de Influenza, Honduras, 2008-2012.....	22

RESUMEN

“Circulación viral y estacionalidad por Influenza, Honduras, 2008-2012”

Homer Mauricio Mejía Santos Residente Segundo año de Maestría en Epidemiología de Campo (FETP), Universidad del Valle de Guatemala, Dirección General de Vigilancia de la Salud, Honduras.

Antecedentes: El virus de la Influenza representa una carga de enfermedad considerable en poblaciones de las regiones templadas, subtropicales y tropicales. La circulación de Influenza muestra fuertes ciclos estacionales en zonas templadas, las epidemias anuales de influenza ocurren típicamente durante los meses de invierno, tanto en el hemisferio norte (de noviembre a marzo) y en el hemisferio sur (de abril a septiembre), en los trópicos, la actividad de Influenza puede ocurrir durante todo el año, lo cual dificulta establecer un patrón estacional. En Honduras se monitorea el comportamiento de Influenza a través de la vigilancia centinela ubicada en las ciudades de Tegucigalpa y San Pedro Sula. Los estudios sobre circulación o estacionalidad en zonas tropicales son limitados o escasos como es la situación de Honduras, por lo que nos propusimos describir la circulación del virus y la existencia de estacionalidad en el país en el período comprendido entre 2008 a 2012. Esta información será de utilidad al sistema de salud para programar la época de aplicación y tipo de vacuna contra influenza, recursos y orientar las acciones de prevención.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, posteriormente una fase analítica. El universo: lo constituyeron todos los casos de influenza de todas las edades registrados en los establecimientos de vigilancia centinela del país en el periodo 2008 al 2012. Población objeto de estudio: todos los casos positivos por Influenza de todas las edades, confirmadas a través de la técnica de laboratorio de reacción en cadena a la polimerasa transcriptasa reversa en

tiempo real RT-qPCR para Influenza por tipo y subtipo registrados en la base de datos de la vigilancia de Influenza. Definición de caso: Paciente con infección respiratoria aguda grave internados en los establecimientos centinelas conformados por el hospital Mario Catarino Rivas, Instituto Hondureño de Seguridad Social e Instituto Cardiopulmonar o paciente con enfermedad tipo Influenza que consultaron en el servicio de atención ambulatoria de Alonso Suazo y Miguel Paz Barahona con una muestra de hisopo nasal y faríngeo combinado confirmadas por Influenza. Se usó resultados de la base de datos de la vigilancia centinela. Se calculó la mediana, porcentajes, razón, rango y desviación estándar, prueba de estacionalidad a través del paquete computacional SPSS V 20.0, análisis espectral a través STATA, hoja electrónica Excel office 2007.

Resultados: La vigilancia centinela de Influenza recibió durante los cinco años un total de 6.722 muestras de hisopado nasal y faríngeo combinado, de las cuales 703 fueron confirmadas, obteniendo un 10,5% de muestras positivas por Influenza. La mediana de edad de los casos fue de 18 años, (rango de 10 meses-94 años), la razón 46,8%(329/703) hombre – 53,2%(374/703) mujer, 1:1. La circulación del virus de Influenza tipo A fue el que más predominó con 90,6% (637/703) y entre los subtipos, la Influenza A (H3N2) predominó desde los años 2010-2012 con excepción al año pandémico. El grupo de edad de 15-49 años fue el que presentó el mayor número de casos confirmados por Influenza con 44,8% (315/703), seguido del grupo de 1-4 años con 17% (122/703). Al aplicar la prueba F- Fisher no se encontró evidencia de estacionalidad, la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis tampoco evidenció presencia de estacionalidad asumiendo estabilidad y la prueba de estacionalidad móvil tampoco establece que exista evidencia de un patrón estacional. Por último el análisis espectral reveló un comportamiento irregular que no mostró evidencia de estacionalidad en la serie.

Conclusiones: Estadísticamente no se logró identificar estacionalidad por Influenza en Honduras, pero se observó un patrón de mayor circulación del virus desde la mitad de cada año, lo que sugiere un comportamiento estacional y parecido al de Suramérica, el sub tipo de Influenza A (H3N2) fue el que circuló con mayor predominio a excepción del año pandémico. Se recomienda socializar estos resultados con el programa ampliado de inmunización para la toma de decisión con respecto a la temporada que se debe de inmunizar a la población según las cepas y el patrón de circulación del virus de Influenza para seleccionar el tipo de vacuna correspondiente a la época de producción (Hemisferio Norte o Sur), incrementar la captación en el número de muestras por los establecimientos centinelas.

Palabras claves: Circulación Viral, Estacionalidad, Influenza.

I. INTRODUCCIÓN

El virus de la Influenza en la reciente pandemia 2009-2010 ocasionó una carga de enfermedad considerable en las poblaciones de todas las regiones templadas, subtropicales y tropicales, sobre todo en regiones con fuertes ciclos estacionales en zonas templadas del mundo. Mientras que en las regiones tropicales en donde los factores ambientales no son tan marcados no existe evidencia consistente sobre la estacionalidad, lo cual sugiere que los factores ambientales pueden conducir a patrones estacionales. (Tamerius et al. 2011).

Los factores ambientales pueden conducir a la estacionalidad de la Influenza, incluyendo el hacinamiento en interiores durante las estaciones frías y húmedas, el aumento de la supervivencia del virus en condiciones de frío y seco, y la disminución de la inmunidad del huésped, quizá mediado por una disminución en la síntesis de vitamina D de la falta de luz solar durante los meses de invierno. Sin embargo, el mecanismo exacto detrás de la estacionalidad en la Influenza sigue siendo un tema de gran controversia. (Finkelman BS. 2007, Bloom-Feshbach K. 2013).

En las regiones con temperaturas heladas, las epidemias anuales de Influenza ocurren típicamente durante los meses de invierno, tanto en el hemisferio norte (de noviembre a marzo) y en el hemisferio sur (de abril a septiembre), en los trópicos, la actividad de Influenza puede ocurrir durante todo el año con las epidemias más grandes entre las que se encuentran en los hemisferios Norte y Sur. (Finkelman BS. 2007).

Tamerius *et al* sugiere que en los sitios donde la humedad específica media mensual o la temperatura disminuye debajo de los umbrales de aproximadamente 11 a 12 g / kg y de 18-21°C durante los años, los picos de actividad de la Influenza durante el frío seco, temporada (por ejemplo, invierno)

cuando la humedad y la temperatura específica se encuentran en niveles mínimos facilitan la supervivencia en el aire y la transmisión del virus de Influenza en las regiones templadas, lo que resulta en epidemias anuales de invierno. Sin embargo, esta relación es poco probable en las regiones tropicales y subtropicales, donde a menudo se producen epidemias durante la estación lluviosa o el virus se transmite durante todo el año sin una temporada bien definida. En los sitios donde la humedad específica y temperatura no disminuye por debajo de estos umbrales, es más probable que su punto máximo en meses de actividad de Influenza estacional ocurra cuando las precipitaciones promedio son máximas y más de 150 mm al mes. (Tamerius JD. 2013).

El patrón estacional sorprendente que caracteriza a la Influenza en poblaciones templadas ha sugerido desde hace tiempo una relación causal entre fluctuaciones estacionales en los factores climáticos, sociales y la Influenza. Las características estacionales de la Influenza son más diversas en las regiones tropicales y subtropicales, y se caracteriza por epidemias semi-anales o actividad de Influenza en el año no bien definido. (Tamerius JD. 2013).

El principal problema de los países con clima tropical y subtropical es que no se tiene bien definida la estacionalidad por Influenza debido a que su actividad se prolonga durante todo el año, caso contrario a lo que sucede con los países con clima templado, donde la Influenza estacional suele producirse normalmente cada año a final del otoño o en invierno. Los brotes ocurren principalmente durante la estación de invierno en climas templados y de forma menos predecible en los climas tropicales. (Dwyer DE. 2011).

El incremento en la circulación de los virus de la Influenza y conocimiento de la estacionalidad permite al sistema de salud prepararse para el incremento de las enfermedades respiratorias agudas, en los servicios de atención médica de carácter ambulatorios y hospitalizaciones. (Briand S. 2011).

Los factores geográficos, la variación en la actividad del virus, y el riesgo de grave infección, se observaron en el primer año de la pandemia de Influenza A (H1N1)pdm09, por ejemplo, la primera ola de la pandemia del hemisferio norte se produjo en otoño, cuando la actividad de otros virus respiratorios fue limitada. En contraste, la primera ola del hemisferio sur se produjo en el pico de la actividad del virus respiratorio estacional, lo que contribuye a la carga en el sistema médico y la dificultad de la identificación de complicaciones asociadas a la Influenza. (Lipsitch M. 2009).

La vigilancia de Influenza fue fortalecida en el mundo por el surgimiento de la pandemia del 2009 en la que una serie de eventos suscitados como la del 23 de abril, en la cual se comunicó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) varios casos de enfermedades respiratorias graves por infecciones del virus de la Influenza tipo A (H1N1)pdm09 de origen porcino, confirmadas por pruebas de laboratorio, el 25 de abril la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la emergencia sanitaria internacional definiendo el inicio de la actual pandemia de Influenza A (H1N1)pdm09 el 1 de junio de 2009. (Secretaría de Estado en los Despachos de Salud de Honduras. 2010).

La aparición de una nueva pandemia en el mundo, obligó a los países a fortalecer un sistema de vigilancia de infecciones respiratorias. En Honduras la vigilancia de Influenza es de tipo centinela, está integrado por dos unidades centinelas, una en San Pedro Sula y otra en Tegucigalpa. Son las ciudades de mayor importancia en el país con más de un millón de habitantes aproximadamente y es dónde se encuentran los principales centros hospitalarios con mayor demanda de atención en salud y con factores climáticos diferentes. Cada unidad centinela está conformada por establecimientos de atención ambulatoria y hospitalaria (centro de salud Miguel Paz Barahona y los hospitales Mario Catarino Rivas e Instituto Hondureño de Seguridad Social) ubicados en la

ciudad de San Pedro Sula y en Tegucigalpa (centro de salud Alonso Suazo, el Instituto Nacional Cardiopulmonar y el hospital Militar), semanalmente estos establecimientos en su conjunto aportan un aproximado entre treinta y cuarenta muestras, con procedimientos apropiados para análisis diagnósticos.

En vista de que la Influenza es una enfermedad que provoca anualmente entre tres millones y cinco millones de casos graves y de 250.000 a 500.000 defunciones en todo el mundo, se consensuó implementar en los países una vigilancia tipo centinela. (Secretaría de Estado en los Despachos de Salud de Honduras.2010, OPS-CDC Protocolo genérico para la vigilancia de la influenza. Washington, D. C. 2009).

Honduras a través de la vigilancia centinela de Influenza y otros virus respiratorios reportó 25.198 hospitalizaciones en el año 2011, el 6%(1.530/ 25.198) de esas atenciones correspondió a infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) de los cuales los menores de cinco años presentaron mayor porcentaje de hospitalización; ocupando el primer lugar los menores de un año con 31%(733/ 2.377) y los niños de 1-4 años con 36%(498/1.372). En el 2012 las hospitalizaciones fueron 48.476, de ellas el 5% (2.634/48.476) fueron infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), similar predominio presentaron los menores de cinco años. (Secretaria de Salud de Honduras.2012).

II. JUSTIFICACIÓN

Los estudios sobre circulación viral y estacionalidad asociada a Influenza son escasos o ausentes en la mayoría de países, tal es el caso de Honduras. (Secretaría de Estado en los Despachos de Salud de Honduras.2010, Osorio Plenge F.2009).

Este trabajo, permitirá al país contar con datos e información más acertada para la toma de decisiones, respecto a la temporada en que se debe de inmunizar a la población Hondureña. Además según las cepas y el patrón de circulación del virus de Influenza, se podrá seleccionar el tipo de vacuna correspondiente a la época de producción (Hemisferio Norte o Sur) considerando que la vacuna es eficaz solamente para las cepas que están contenidas en su composición. Se hace necesario identificar la época del año que circula el virus de Influenza en el país y definir su estacionalidad viral.

Además permite al sistema de salud disponer de estrategias que garanticen la capacidad instalada de insumos, reactivos, recursos humanos ante el incremento de atenciones ambulatorias y hospitalarias a causa de enfermedades respiratorias de etiología viral.

III. HIPÓTESIS

Por lo que nos planteamos las siguientes hipótesis:

Ho: La circulación del virus de Influenza en Honduras es igual durante todo el año.

Ha: La circulación del virus de Influenza presenta estacionalidad en determinados períodos del año.

IV. VIABILIDAD

El estudio dispone de información de los últimos cinco años (2008-2012) de la base de datos SISLOC (Sistemas Locales de información) de la vigilancia centinela de Influenza, la cual es una de las enfermedades que está bajo vigilancia por la Secretaria de Salud de Honduras. Además se contó con el asesoramiento en el tema por parte de la Oficina Regional del CDC-CAR y de la Universidad del Valle de Guatemala.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

1. Determinar la circulación viral y estacionalidad de Influenza por tipo y subtipo, Honduras, 2008- 2012

B. Objetivos específicos

1. Caracterizar en tiempo, lugar y persona la circulación por Influenza, Honduras. 2008-2012.
2. Establecer la estacionalidad relacionada a Influenza, Honduras. 2008-2012.
3. Proporcionar evidencia científica a los tomadores de decisiones para fundamentar las acciones o alternativas relacionadas con la prevención de casos de Influenza.

VI. MARCO TEÓRICO

La Influenza es una enfermedad respiratoria viral, contagiosa y aguda, se propaga rápidamente en todo el mundo mediante epidemias estacionales. El virus de la Influenza está causado por virus de ARN pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*.(OPS-CDC Protocolo genérico para la vigilancia de la influenza. Washington, D. C. 2009, Osoro Plenge F.2009).

En la actualidad continúan originando epidemias con alto impacto en la salud y en la economía. Son tres los tipos inmunológicos del virus: A, B y C que infectan al humano; los del tipo A pueden infectar a una amplia variedad de animales, en particular diversas especies de aves, cerdos y caballos. La influenza B, ocasiona epidemias, pero es incapaz de infectar a otras especies; en cambio, influenza C, sólo causa cuadros gripales discretos o asintomáticos no obstante se ha aislado de algunos animales. El orden en el grado de variabilidad en los tres géneros de influenza es: A>B>C.(Osoro Plenge F.2009).

La Influenza A, se divide en subtipos según las dos proteínas que presenta la superficie del virus: La Hemaglutinina (H) y la Neuraminidasa (N). Esto ha permitido que de origen a 16 subtipos diferentes de Hemaglutinina (H1 hasta H16) y 9 subtipos diferentes de la Neuraminidasa (N1 hasta N9). La combinación de ambas proteínas permite la aparición de subtipos de virus (H5N1 ó H1N1, por ejemplo).⁽¹³⁾ Estudios de epidemiología molecular han demostrado que los subtipos H₁N₁, H₁N₂, y H₃N₂ son los que han circulado en los últimos años, mientras que el subtipo H₂N₂ circuló en humanos en la década de los noventa. (Azziz-Baumgartner E. 2012, Carrada T.2010).

El tiempo de aparición de la Influenza alrededor del mundo varía según las estaciones del año, los climas templados inician generalmente al finalizar el otoño, se mantiene durante el invierno y dura hasta finalizar la primavera. Por lo tanto, la estación de Influenza, como se le conoce, es diferente según se trate

del hemisferio sur o del hemisferio norte. Si bien en las zonas heladas del mundo se observa un punto máximo estacional de Influenza, los virus pueden aislarse durante todo el año. (Azziz-Baumgartner E. 2012, Saldías P F. 2013.)

A. Estacionalidad Según Box-Jenkins:

La define como las observaciones que están separadas por períodos similares y (para observaciones mensuales) el efecto estacional implica que una observación de un mes en particular, por ejemplo abril, está relacionada con las observaciones de los meses de abril previos. Se considera estacionalidad la relación existente entre las observaciones para el mismo mes en años sucesivos.⁽¹⁷⁾ La serie de tiempo subyacente atraviesa una variación cíclica predecible, dependiendo de la época del año. (Caracena, José Antonio. 2002).

B. La estacionalidad:

Son fluctuaciones sub anuales (por ejemplo, mensuales, trimestrales) que se repiten regularmente de año en año. El objetivo es determinar si en la serie de tiempo bajo estudio hay evidencia estadística de un comportamiento estacional. Los procedimientos para determinar la presencia de estacionalidad que se realiza a través de las siguientes pruebas: Prueba F de estacionalidad estable, prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, contraste de estacionalidad móvil, contraste combinado de presencia de estacionalidad estable y estadísticos de calidad del ajuste estacional. Todos ellos corresponden al módulo X-11 del X-12 ARIMA, los cuales se describen a continuación:

1. Modelos ARIMA: Es un modelo computacional que fue popular en los años 70 por George Box y Gwilym Jenkins. ARIMA significa modelo autorregresivo integrado de media Móvil, los modelos ARIMA se construyen a partir de los modelos ARMA y sus nombres se utilizan, frecuentemente, como

sinónimos de la metodología ARIMA aplicada a análisis y predicción de series. Existen dos procedimientos generales para realizar el ajuste estacional de una serie de tiempo, éstos son: el método de regresión y el método de promedios móviles. (De Arce, Rafael. 2003).

2. Métodos de promedios móviles: La tendencia como la estacionalidad tienen comportamientos dinámicos con el paso del tiempo por tanto, la estimación de los componentes se realiza localmente, de forma que la tendencia en un punto determinado del tiempo se estima como promedio de las observaciones previas y futuras. En la actualidad, existen diversos programas para desestacionalizar series de tiempo basados en promedios móviles, entre los de uso más frecuente por un gran número de países se encuentran el X11-ARIMA de la Oficina de Estadística de Canadá (Statistics Canada)^{12/} y el X12-ARIMA^{13/} del Bureau de Censos de EEUU, este último utiliza el método X11 detallado en Shiskin, Young y Musgrave (1967) y Dagum (1988). El programa de ajuste estacional X12-ARIMA es una versión mejorada de la variante X11 del programa de ajuste estacional Census Method II (Shiskin, Young y Musgrave 1967). El procedimiento de desestacionalización mediante la utilización del programa X12 ARIMA, es utilizado por diferentes oficinas de estadística en el mundo. (Mirlena Villacorta Olazabal. 2002).

a. La prueba F de estacionalidad estable: La prueba es la siguiente: se dispone de k muestras de meses ($k=12$), o de trimestres ($k=4$), de tamaños n_1, n_2, \dots, n_k , (según el número de años para los que se disponga de observaciones de cada mes o trimestre). Cada una de estas muestras debe corresponder a un nivel diferente del factor estacional. El desarrollo metodológico consiste básicamente en: hipótesis:

H_0 : No presenta estacionalidad identificable.

H_1 : Presenta estacionalidad identificable

$H_0 : m_1 = m_2 = \dots = m_k$

$H_1: m_p \neq m_q$ al menos para un par (p,q)

Si el estadístico F es mayor que $F_{\alpha, p-1, n-p}$ (Correspondiente a la tabla de distribución F, con α como nivel de significación de la prueba, p como el número de parámetros (12 meses o años) y n como el número de observaciones consideradas en la serie en estudio), se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existe estacionalidad identificable. Si la hipótesis nula (H_0) es rechazada, significa que hay evidencia de que las medias de las k muestras son distintas y por lo tanto estamos en presencia de estacionalidad estable. En caso contrario, no hay evidencia de estacionalidad estable. (Mirlena Villacorta Olazabal. 2002).

b. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis: La prueba F, de estacionalidad estable tiene como desventaja que supone normalidad del componente irregular de la serie. Si el componente irregular no sigue una distribución normal, el estadístico no es válido. Como alternativa al análisis de la prueba F, de estacionalidad estable, ofrece también el resultado del contraste de Kruskal-Wallis. Su propósito es similar de la prueba anterior, que está dirigida a evaluar también si estadísticamente existe diferencia entre las medias de las k muestras de meses o trimestres. La hipótesis nula es exactamente la misma planteada a la prueba F, sólo que el contraste se realiza por un procedimiento no paramétrico que se detalla a continuación.

Primero se establece una posición de todas las observaciones y se sustituye cada observación por el lugar que ocupa dentro de la posición general. La observación menor debe tener el valor 1, la siguiente el valor 2 y así sucesivamente.

c. Contraste de estacionalidad móvil: Se analizaron dos dimensiones temporales: el año y el período estacional (mes o trimestre). El desarrollo de este paso sólo aplica a las observaciones con años completos para

todos los meses o trimestres. La intuición que está detrás de la hipótesis, es que si el efecto de los años es el mismo para los N años, entonces la inestabilidad de la serie es explicada por el componente estacional (efecto mes o trimestre), de modo que si la hipótesis nula no se rechaza, estamos en presencia de una estacionalidad que es móvil a lo largo del período de observación analizado.

d. Contraste combinado de estacionalidad identificable: Para realizar este paso se construye un estadístico T , con los valores F de la prueba paramétrica de estacionalidad estable (F_E) y del contraste de estacionalidad móvil (F_M), del siguiente modo: Para que haya presencia de estacionalidad identificable se requiere $T < 1$. La intuición que está detrás es fácil de interpretar en términos prácticos, tal como se explica a continuación. Si el estadístico F_E es lo suficientemente grande debe ser que $T_1 < 1$. Si el F_E es lo suficientemente predominante sobre F_M , la presencia de estacionalidad estable domine sobre la de estacionalidad móvil, debe ser que $T_2 < 1$. Finalmente, si ambas condiciones se cumplen conjuntamente, tendríamos que $T < 1$ también.

Para decidir un resultado de estacionalidad identificable se explica de la siguiente manera:

- Si en el resultado de la prueba F de presencia de estacionalidad estable no detecta este tipo de estacionalidad en la serie analizada al 0,1% de significancia, entonces, el contraste combinado de estacionalidad concluye: “No hay estacionalidad identificable”.
- Si por el contrario, el resultado de la prueba F , sugiere presencia de estacionalidad estable al 0,1% de significancia, entonces el contraste combinado tomará en cuenta el resultado de la prueba de estacionalidad móvil al 5% de significancia. Si este último resultado indica presencia de estacionalidad móvil,

entonces el contraste combinado continúa con el cálculo del estadístico T . Luego, si $T \geq 1$ entonces el contraste combinado de estacionalidad concluye que: “No hay estacionalidad identificable”.

- Si tal como en (2), el resultado de la prueba F , sugiere presencia de estacionalidad estable al 0,1% de significancia y en la prueba de estacionalidad móvil se rechaza la hipótesis nula (es decir, no hay evidencia de estacionalidad móvil), o $T < 1$, entonces el contraste combinado tomará en cuenta el cálculo de los estadísticos T_1 y T_2 . Si $T_1 \geq 1$ ó $T_2 \geq 1$ el contraste combinado concluye: “Probablemente no hay estacionalidad identificable”.
- Si pasa lo mismo que en (3), pero $T < 1$ y $T < 2$, entonces el contraste combinado tomará en cuenta el resultado del contraste no paramétrico de Kruskal-Wallis al 0,1% de significancia. Si este último contraste indica que no hay presencia de estacionalidad estable, entonces el contraste combinado concluye: “Probablemente no hay estacionalidad identificable”. Pero si en este punto, el resultado del contraste no paramétrico al 0,1% de significancia indica presencia de estacionalidad estable, entonces, el contraste combinado concluye: “Hay Estacionalidad identificable”. De modo que el contraste combinado de estacionalidad identificable, tiene tres conclusiones posibles: “No hay estacionalidad identificable”, “Probablemente no hay estacionalidad identificable” o “Hay Estacionalidad identificable”. (Gallardo Mauricio. 2009)

Ver figura No.1.

e. Análisis del espectro de frecuencias: Es una herramienta especialmente adecuada para sacar a la luz componentes periódicos, ya que

consiste en expresar el proceso como una suma de sucesiones periódicas, concretamente trigonométricas. Esta representación, por tanto, nos permite centrar la atención en las frecuencias que más nos interesen. Se demuestra que cualquier proceso periódico se puede modelar, con la precisión deseada, mediante series de términos de funciones senoidales (seno y coseno), lo que se conoce como series de Fourier, y se denomina espectro a la representación de las amplitudes, en el eje de las Y, que constituyen los diferentes términos de la serie para toda la gama de frecuencias (eje de las X). El espectro es una herramienta fundamental para detectar estacionalidad en una serie y determinar su periodo.

f. Representación de Fourier de una sucesión: Una sucesión finita x_1, \dots, x_T (que puede ser una serie temporal, es decir, una realización de un proceso estocástico) puede escribirse como suma de senos y cosenos de la forma siguiente:

$$x_t = \sum_{k=0}^n (a_k \cos \omega_k t + b_k \sin \omega_k t),$$

Donde $\omega_k = 2k/T$ son las frecuencias naturales. Cuando T es par, $n = T/2$.

Entonces, $\sin 0t = \sin \pi t = 0$, mientras que $\cos 0t = 1$ y $\cos \pi t = (-1)^t$.

Consecuentemente. Si T es impar entonces $n = (T - 1)/2$ y

$$x_t = a_0 + \sum_{k=1}^n (a_k \cos \omega_k t + b_k \sin \omega_k t).$$

VII. METODOLOGÍA

A. Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, posteriormente una fase analítica. El universo: fueron todos los casos de Influenza de todas las edades registrados en los establecimientos de vigilancia centinela del país entre los años 2008 al 2012. Población objeto de estudio: se utilizaron todos los casos positivos por Influenza de todas las edades, confirmadas a través de la técnica de laboratorio de reacción en cadena a la polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real RT-qPCR para Influenza por tipo y subtipo registrados en la base de datos de la vigilancia de Influenza en el período comprendido entre 2008 a 2012.

B. Definición de caso:

Paciente con infección respiratoria aguda grave (paciente con historia de fiebre ó fiebre cuantificada de $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos, disnea y que requiere hospitalización) internados en los establecimientos centinelas conformados por el hospital Mario C. Rivas, Instituto Hondureño de Seguridad Social e Instituto Cardiopulmonar o paciente con enfermedad tipo Influenza (paciente con fiebre cuantificada de $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos o dolor de garganta, con ausencia de otros diagnósticos) que consultaron en el servicio de atención ambulatoria de Alonso Suazo y Miguel Paz Barahona durante enero 2008 a diciembre 2012 y que proporcionaron una muestra de hisopado nasal y faríngeo combinado y que fueron confirmadas por Influenza.

C. Criterios de inclusión:

- Casos de Influenza correspondiente a establecimientos centinelas

- Casos positivos por Influenza a través de la técnica de inmunofluorescencia indirecta y técnica de reacción en cadena a la polimerasa transcryptasa reversa en tiempo real (rtRT-PCR).

D. Criterios de exclusión:

Negativo por influenza

E. Consideraciones éticas:

En cuanto a las consideraciones éticas, debido a que esta es una investigación retrospectiva que no aplica acciones directas sobre sujetos humanos, solo se analizan registros y se codifican de forma tal que no es posible identificar personas, no se hace necesario el consentimiento informado.

F. Plan de análisis:

Para análisis de estacionalidad se utilizará la fecha de inicio de síntomas, cuando no estuviere disponible se usará la fecha de toma de muestra. Como medida de agrupación temporal se utilizará la variable de meses, semanas, años.

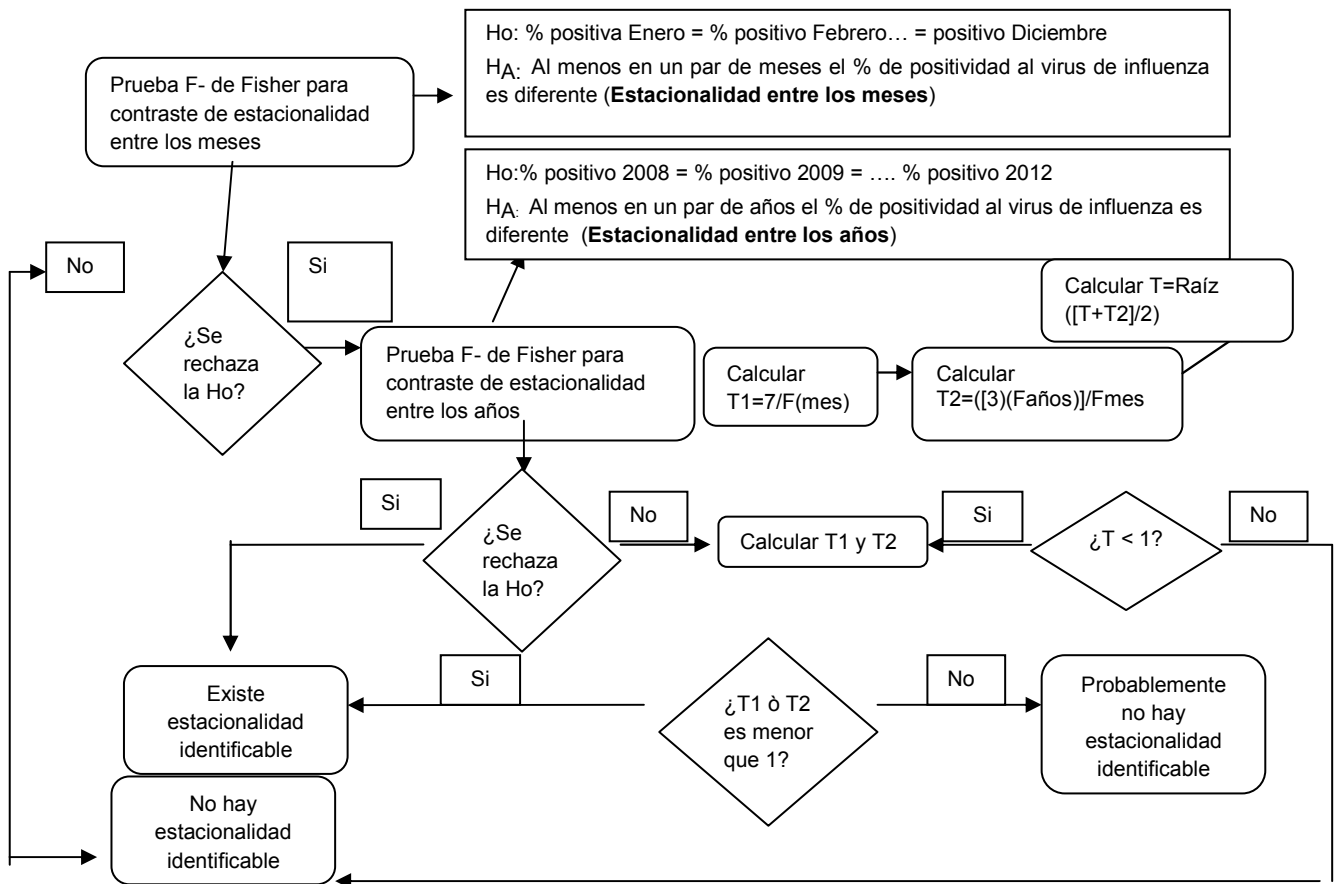
1. Análisis estadístico: Se realizará aplicando razones y proporciones para las medidas de frecuencia relativa y la mediana como medida de tendencia central.

2. Epidemiología analítica: Se aplicará la prueba F- Fisher combinada para indagar sobre la existencia de estacionalidad por el virus de Influenza, prueba de estacionalidad móvil y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se utilizará SPSS 20.0 y Gretl para los cálculos de estacionalidad utilizando el

procedimiento X12-ARIMA y STATA para realizar el análisis espectral y STATA para el análisis espectral de senos y cosenos.

3. Procesamiento de los datos: Software Excel versión 2007 se elaborarán gráficos y cuadros, de acuerdo a los objetivos planteados.

Figura 1: Flujograma sobre el cálculo de estacionalidad viral, por Influenza, Honduras, 2008-2012



VIII. RESULTADOS

La vigilancia centinela de Influenza recibió durante el período comprendido entre el 2008 a 2012 un total de 6.722 muestras de hisopado nasal y faríngeo combinado encontrándose una mediana de edad de los casos de 18 años, (rango de 10 meses-94 años), la razón 46,8%(329/703) hombre – 53,2%(374/703) mujer, 1:1

Tabla No. 1 Distribución de muestras positivas por Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012

Año	Muestras procesadas	Muestras positivas	% de muestras positivas
2008	600	3	0,5
2009	1.712	200	11,7
2010	1.423	243	17,1
2011	1.446	132	9,1
2012	1.541	125	8,1
Total	6.722	703	10,5

Fuente: Base de datos de la vigilancia centinela de influenza, Honduras

Durante los cinco años se recibieron 6.722 muestras de las cuales 703 fueron confirmadas por Influenza, obteniéndose un porcentaje de muestras positivas de 10, 5%(703/6.722), siendo el año 2.010 el que presentó la más alta positividad. En el año 2008 se inició la vigilancia centinela de influenza, la cual fue interrumpida por la ausencia de insumos básicos de laboratorio y es hasta la pandemia del 2.009 que se reorganiza la vigilancia y se observa la mayor cantidad de muestras, similar situación en el año post pandémico del 2.010.

Tabla No. 2 Distribución de casos positivos por tipos y subtipos de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008–2012

Año	Positivo a Influenza	Tipo		Subtipo de Influenza tipo A		
		B %	A %	A(H1N1) pdm09 %	A-H1 Estacional %	A(H3N2) %
2008	3	0	3(100) ^a	0	3(100,0) ^b	-
2009	200	0	200(100)	197 (98,5)	0	3 (1,5)
2010	243	10(4,1)	233(95,9)	91 (39,1)	0	142(60,9)
2011	132	43(32,6)	89(67,4)	17 (19,1)	0	72 (80,9)
2012	125	13(10,4)	112(89,6)	46 (41,1)	0	66 (58,9)
Total	703	66 (9,4)	637(90,6)	351(55,1)	3 (0.5)	283(44,4)

Fuente: Base de datos de la vigilancia centinela de influenza, Honduras

^a(Porcentaje sobre la base del total de muestras positivas a cualquier tipo Influenza)

^b(Porcentaje sobre la base del total de muestras positivas al tipo de Influenza A)

Se puede apreciar que durante el año pandémico 2.009 y post pandémico 2.010 el número de muestras positivas fue mayor en relación a los años 2.011-2.012, encontrándose que el sub tipo A(H1N1)pdm09 fue el de mayor predominio durante los cinco años.

Se observa que durante los cinco años el grupo de edad con mayor predominio fue el de 15-49 años con 44,8% (315/703), seguido del grupo de 1-4 años con 18% (262/1.445) y 5-14 años 17,4% (122/703).

Tabla No. 3 Distribución de muestras positivas de Influenza por grupos de edad, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012

Años	Grupos Etarios						Total
	<1 %	1-4 %	5-14 %	15-49 %	50-59 %	>60 %	
2008	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	3
2009	15 (7,5) ^a	15 (7,5)	35 (17,5)	111 (55,5)	18 (9,0)	6 (3,0)	200
2010	10 (4,1)	36 (14,8)	46 (18,9)	127 (52,3)	11 (4,5)	13 (5,3)	243
2011	20 (15,2)	33 (25,0)	30 (22,7)	41 (31,1)	3 (2,3)	5 (3,8)	132
2012	21 (16,8)	38 (30,4)	7 (5,6)	34 (27,2)	4 (3,2)	21 (16,8)	125
Total	66 (9,4)	122 (17,4)	119 (16,9)	315 (44,8)	36 (5,1)	45 (6,4)	703

Fuente: Base de datos de la vigilancia centinela de influenza, Honduras

^a(Porcentaje sobre la base del total de muestras positivas a cualquier tipo de influenza en el año)

Tabla No. 4 Distribución de muestras positivas por establecimiento centinela de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012

Unidad centinela	Establecimiento centinela	Muestras procesadas	Muestras positivas	% de muestras positivas
Tegucigalpa	Alonso Suazo	1.490	151	10,1
	Instituto Cardiopulmonar Tórax	799	126	15,8
Sub total		2.289	277	12,1
San Pedro Sula	Hospital Mario Catarino Rivas	1.110	88	7,9
	Instituto Hondureño de Seguridad Social	2.083	205	9,8
	Miguel Paz Barahona	1.240	133	10,7
Sub total		4.433	426	9,6
Total		6.722	703	10,5

Fuente: Base de datos de la vigilancia centinela de influenza, Honduras

El porcentaje de muestras positivas por los establecimientos que integran la vigilancia centinela de Influenza durante los cinco años fue de 10,5%(703/6.722) siendo el Instituto Nacional Cardiopulmonar el que mayor positividad por Influenza presentó con 15,8%(126/799) seguido del centro de salud Miguel Paz Barahona de la unidad centinela de San Pedro Sula con 10,7%(133/1.240).

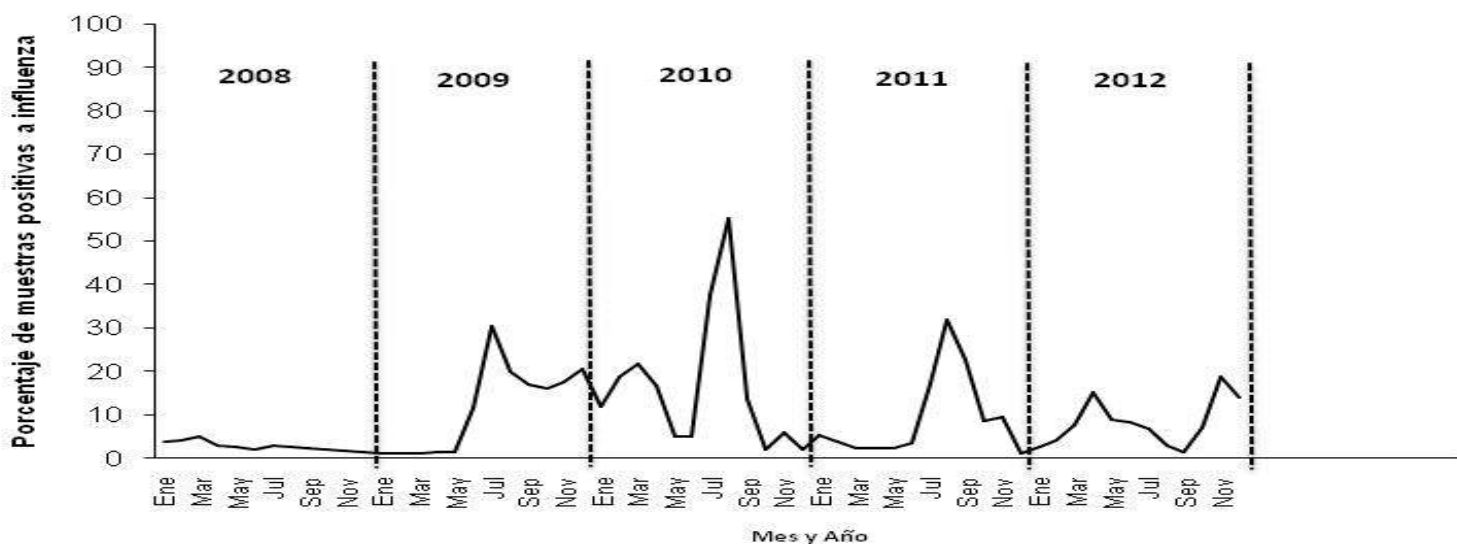
Figura No. 2 Ubicación de los establecimientos centinelas, vigilancia centinela de Influenza, Honduras, 2008-2012



Establecimientos centinelas ▲

Los establecimientos centinelas de Influenza se encuentran ubicados solamente en los departamentos de Cortés y Francisco Morazán específicamente en los municipios de San Pedro Sula y Tegucigalpa las cuales son ciudades de mayor densidad poblacional y con factores climáticos diferentes y es de donde se obtienen la mayor circulación viral por Influenza.

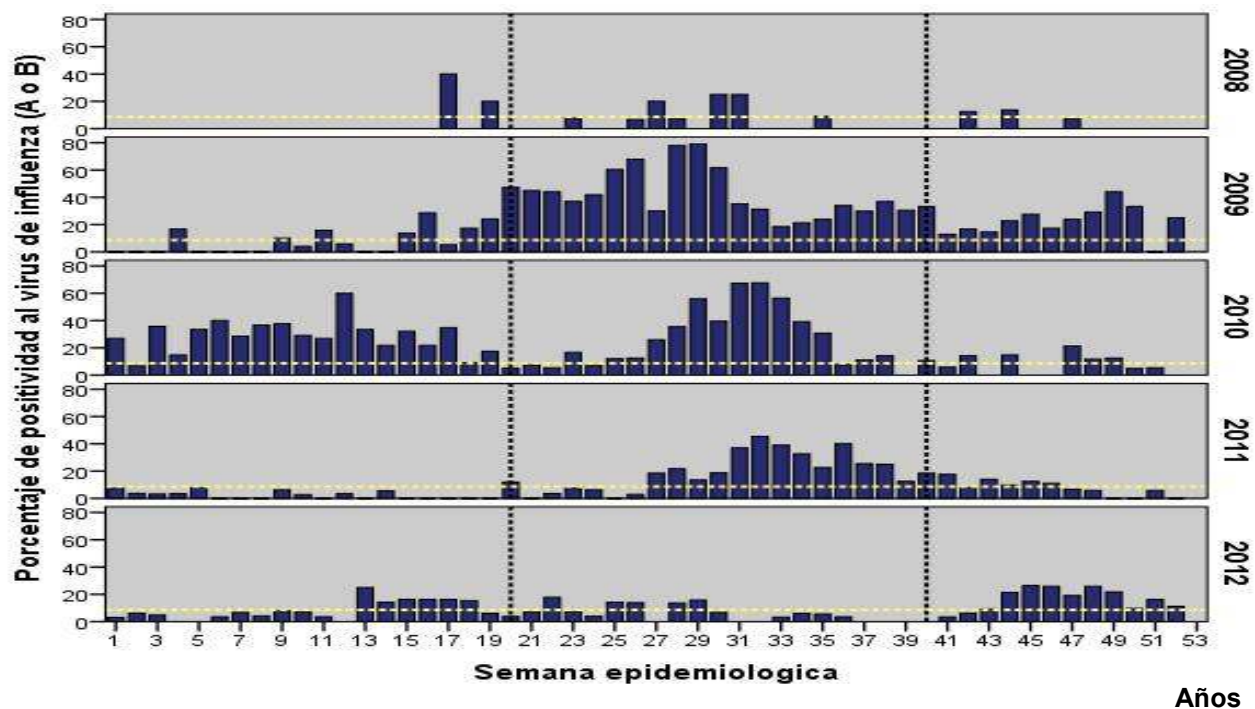
Gráfico No.1 Estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



Durante los cinco años se observa que entre los años 2.008-2.009 la mayor circulación del virus de Influenza fue en el mes de julio, contrario a los años 2.010-2.011 que fue en agosto y en el 2.012 predominó en el mes de noviembre. No se aprecia un ciclo estacional entre los cinco años de estudio, pero sí un patrón de mayor circulación viral desde la mitad de cada año.

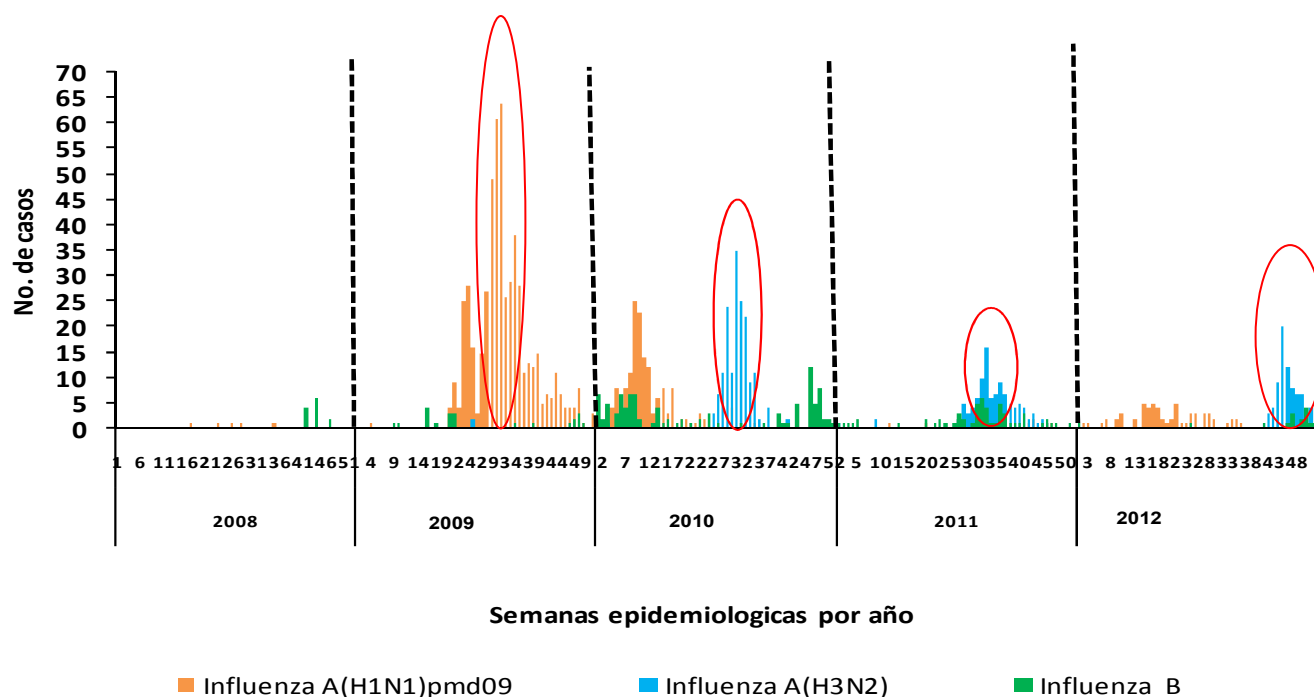
Gráfico No.2 Estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela,

Honduras, 2008-2012



Con los datos proporcionados de la vigilancia centinela de Influenza se observa que el comportamiento entre los cinco años de estudio es irregular no se aprecia un ciclo estacional, pero si es notable que la mayor concentración de casos de Influenza se presenta a mitad de año (julio-septiembre), con un patrón de circulación viral a mitad de año, con excepción al año 2012 donde se observa un incremento entre los meses de octubre a diciembre.

Gráfico No.3 Estacionalidad del virus de Influenza, por subtipos, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



El comportamiento del virus de Influenza en cuanto a subtipo no es estable durante los cinco años ya que el sub tipo A(H1N1)pdm09 predominó durante los años 2.009 e inicios de 2.010 y el virus de Influenza A (H3N2) entre los años 2.010 a 2012. La circulación del virus de Influenza presenta un patrón de máxima actividad a mitad de año con excepción al 2.012 que presenta una mayor circulación a mitad y final del año.

Tabla No.5 Prueba F de estacionalidad del virus de Influenza, Honduras, 2008-2012

Presencia de estacionalidad asumiendo estabilidad				
	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrada	Valor de F
Entre meses	409.1412	11	37.19465	1.428*
Residual	1250.3581	48	26.04913	
Total	1659.4993	59		

* No hay evidencia de estacionalidad estable en el nivel de 0,1 por ciento

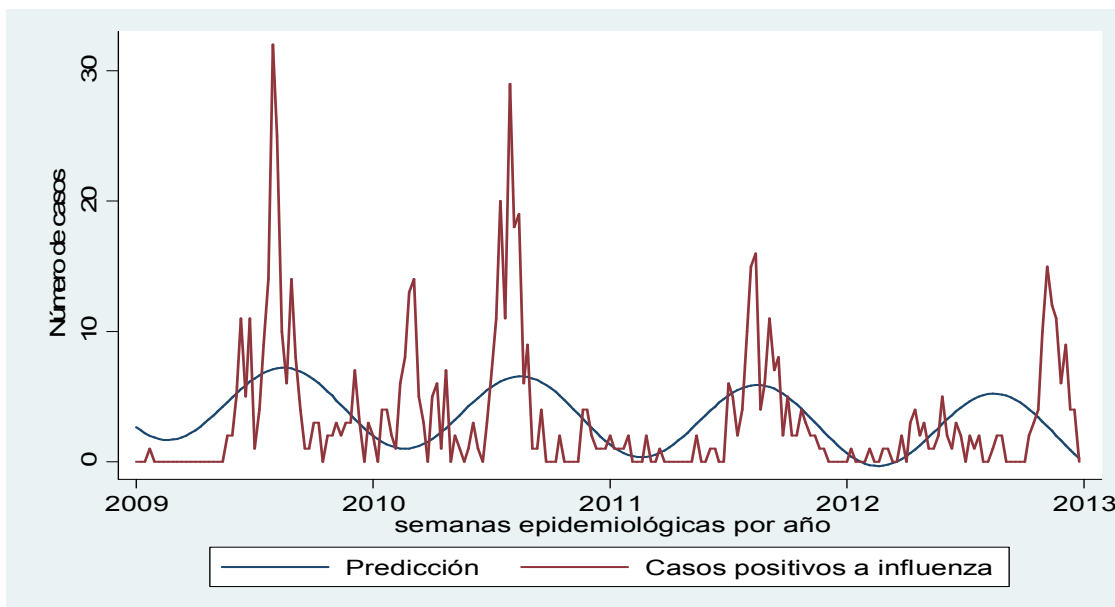
Prueba no paramétrica de la presencia de estacionalidad, asumiendo estabilidad		
Kruskal-Wallis estadístico	Grados de libertad	Nivel de probabilidad
14.3495	11	21.425%

*No hay evidencia de estacionalidad en el nivel de uno por ciento.

Moviendo Prueba Estacionalidad				
	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrada	Valor de F
Entre los años	162.9669	4	40.741715	3.614 *
Error	495.9911	44	11.272525	

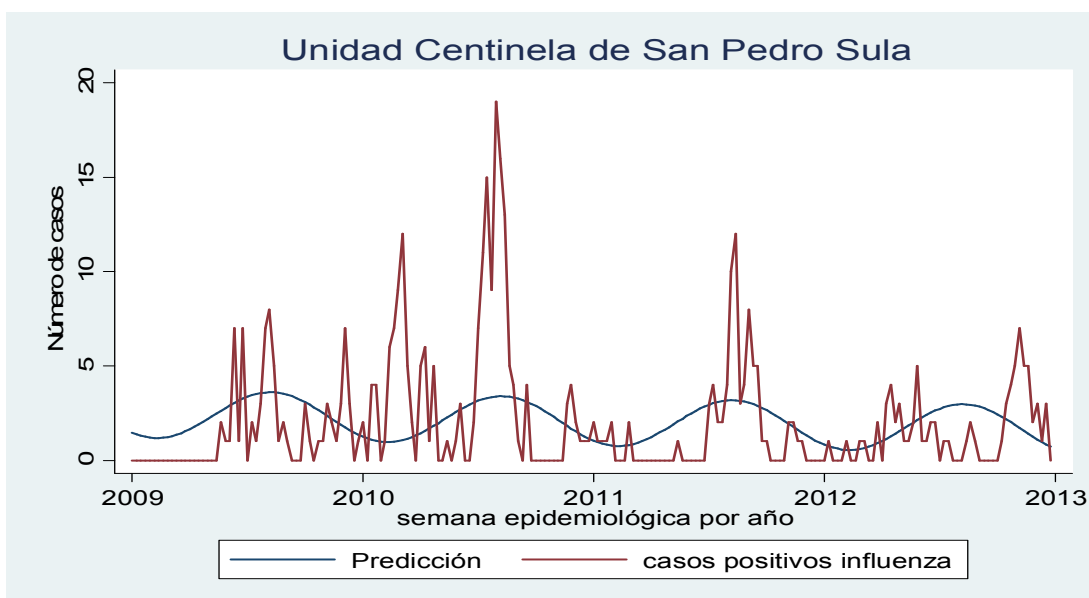
No hay evidencia de estacionalidad en movimiento en el nivel cinco por ciento, la prueba combinada para la presencia de identificación de estacionalidad no está presente. Después de haber realizado la prueba F de estacionalidad, se establece que no existe evidencia de un patrón estacional.

Gráfico No.4 Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2009-2012



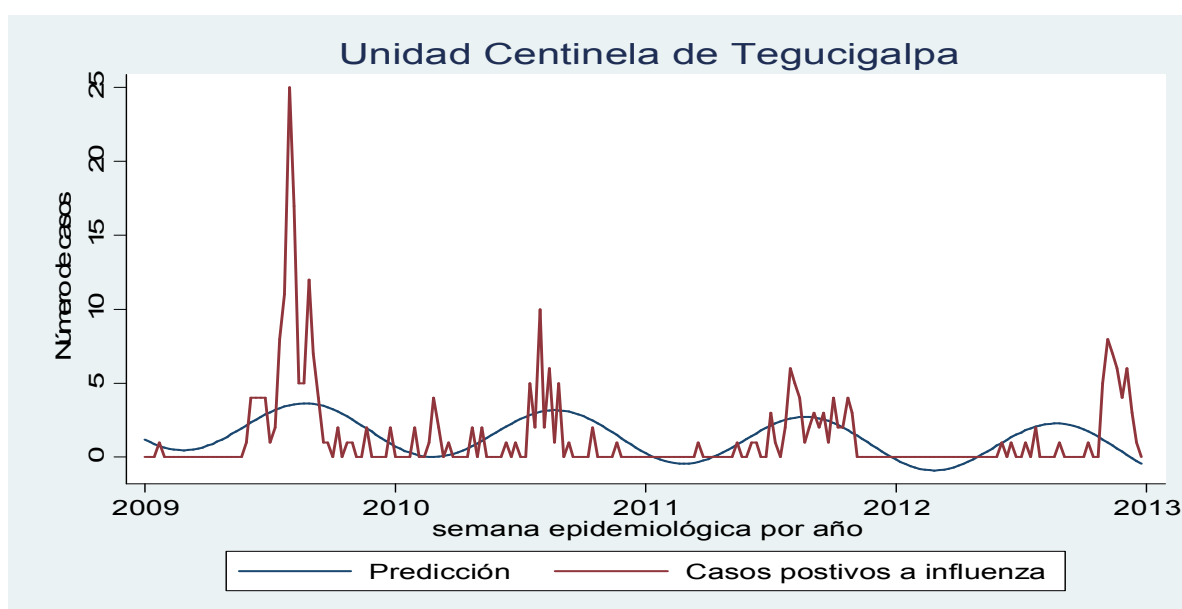
El análisis espectral de los casos positivos por Influenza a través de la vigilancia centinela durante el 2.009 a 2.012 no muestra un patrón estacional de la serie ya que en los años 2.010 y 2.012 hay un comportamiento irregular de los casos.

Gráfico No.5 Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de San Pedro Sula, Honduras, 2009-2012



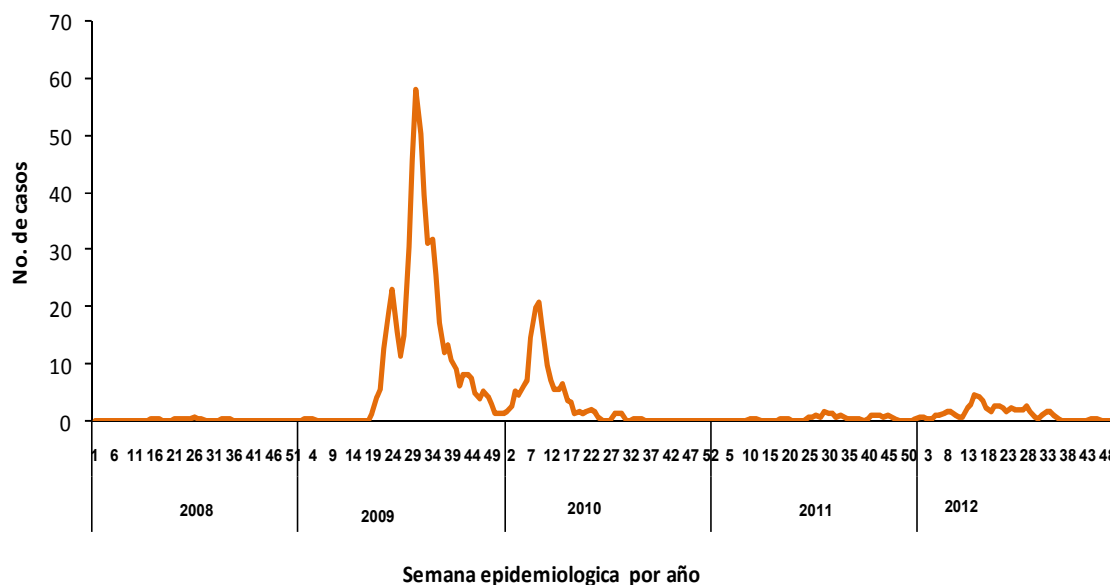
El análisis espectral realizado con los datos de la unidad centinela de San Pedro Sula nos muestra un comportamiento no estacional, observándose una mayor concentración de casos a mitad de año con excepción al 2012. Según la unidad centinela de San Pedro Sula y Tegucigalpa muestra los mismos resultados, no detectándose una posible descomposición espectral para la serie temporal.

Gráfico No.6 Análisis espectral de la estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de Tegucigalpa, Honduras, 2009-2012



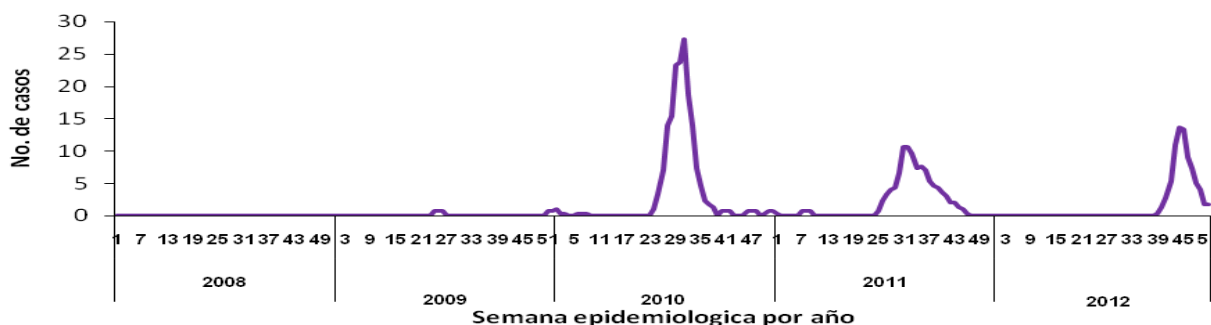
El comportamiento de la Influenza observado en la unidad centinela de Tegucigalpa es similar al de la unidad centinela de San Pedro Sula en la que no hay un patrón estacional, observando la predicción a través del análisis espectral hay irregularidad en el año 2012.

Gráfico No.7 Estacionalidad por Influenza A (H1N1)pdm09, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



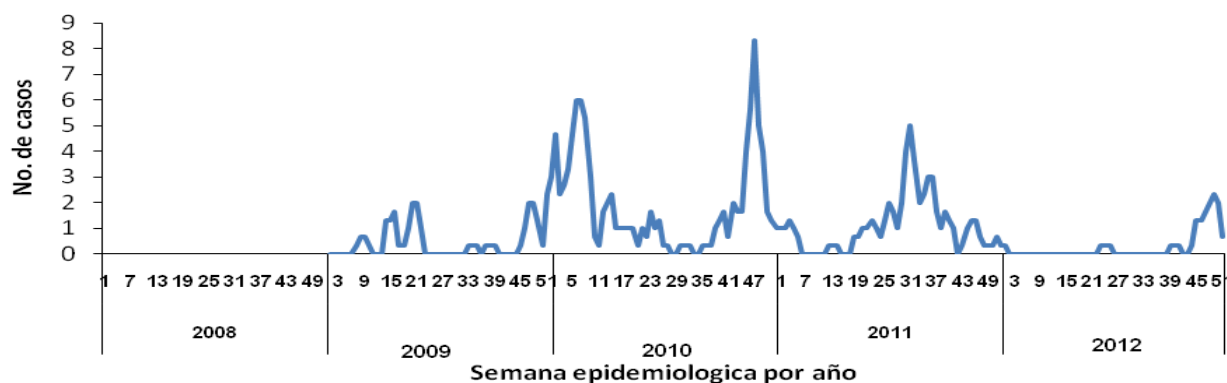
Observando el comportamiento en forma individual de los virus de Influenza vemos que el sub tipo A(H1N1)pdm09 presentó su máxima concentración de casos a mitad de año del 2.009, el cual se desplazó hasta principios del año 2.010, posteriormente se ve que la concentración de casos se presenta en forma irregular durante los años 2.011-2.012.

Gráfico No.8 Estacionalidad por Influenza A(H3N2), vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



El comportamiento regular de la Influenza por el sub tipo A(H3N2) es más notable en los 2.010 y 2.011, observándose una diferencia en su máxima concentración en el año 2.012 y un patrón no estacional.

Gráfico No.9 Estacionalidad por Influenza B, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



Al apreciar el comportamiento de la influenza B se observa un patrón más irregular en comparación a los sub tipos de influenza mostrando la no estacionalidad a lo largo de los cinco años.

IX. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio difieren de los resultados encontrados en el estudio de vigilancia nacional de Influenza en Vietnam, 2006-2007 en las que el número de muestras procesadas (11.082) es dos veces mayor a los nuestros y el número de muestras positivas (2.112) es tres veces mayor, encontrando además diferencias en la edad con respecto a los casos confirmados por Influenza que fue de 10 años. (Nguyen YT. 2013).

El estudio muestra que los grupos de edad predominantes fueron los de 15-49 años, seguido de los de 1-4 años lo cual contrasta parcialmente a lo mencionado a la Guía Operativa para la Vigilancia Nacional Intensificada de Infección Respiratoria Aguda de la Organización Panamericana de la Salud Washington D.C. en la cual los casos son más frecuentes en personas de los extremos de la vida (menores de cinco años y >60 años). (Organización Panamericana de la Salud. 2011).

En los últimos cinco años la vigilancia nacional de Influenza indica que el virus de tipo A es el más frecuente y el subtipo A (H3N2) el más predominante con excepción al año pandémico en el cual fue el virus de Influenza A (H1N1) pdm09. El virus de Influenza tipo A circula con mayor predominio en Honduras, lo cual contrasta con la circulación de Influenza en la temporada en Estados Unido, México, El Caribe y Costa Rica según los Reportes Regionales de Influenza de la Organización Panamericana de la Salud.(Organización Panamericana de la Salud. 2013).

Los resultados revelan que el mayor número de muestras positivas por Influenza predominaron más en la unidad centinela de Tegucigalpa con respecto a San Pedro Sula, estas ciudades tienen mayor densidad poblacional y presentan factores climáticos que favorecen su circulación como: Tegucigalpa

con un clima: "frío seco" (por ejemplo, invierno) y San Pedro Sula que presenta un clima "húmedo-lluvioso".⁽⁵⁾ En nuestro estudio se evidencia que la circulación por influenza inicia en julio, con un pico máximo en agosto y una estación epidémica entre julio-octubre, lo cual contrasta con el estudio de Indonesia, Myanmar y Hong Kong. (Beckett CG. 2004, Hasegawa GO. 2006, Yang L. 2008).

Los hallazgos del estudio de Influenza estacional y calendario de vacunación en las zonas tropicales y subtropicales de Asia Meridional y Sudoriental indican que los principales patrones de circulación de Influenza en países como: Bangladesh, Camboya, India, la República Democrática Popular Lao, Filipinas, Tailandia y Vietnam presentaron el pico de actividad de Influenza entre junio y octubre lo cual es similar con nuestro estudio en donde los picos de circulación al virus fueron entre julio y octubre, meses de mayor circulación y los cuales coinciden con el estudio de estacionalidad realizado en El Salvador país vecino a Honduras en la que comparten similar cultura y clima.(Siddhartha Saha. 2014).

La circulación del virus de Influenza en Honduras no es constante durante todo el año, presenta períodos de tiempo en el cual este se incrementa y que corresponde a mitad de año, este patrón de circulación es similar a los países del Hemisferio Sur, específicamente al país de Chile en el que la circulación del virus se concentra en sus picos máximos a mitad de los años, este comportamiento es diferente a lo presentado por los países del Hemisferio Norte donde la circulación del virus es a final e inicio de cada año, esto no parece ser el caso de Honduras. (Siddhartha Saha. 2014).

Este estudio, permitió conocer que no se identificó la presencia de estacionalidad por influenza en Honduras. Esto puede ser a que el país se encuentra localizada en una posición tropical de 15 a 16 grados al norte del

Ecuador, lo cual le permite formar parte de las regiones con latitud media que oscilan entre los 12,5 25uN / S. Siendo una zona de transición en donde temporadas de Influenza son impulsados por baja humedad específica o altos niveles de la precipitación dependiendo sobre el clima local, contrario a lo que establece Tamerius que en regiones con latitudes altas favorece el aumento de la supervivencia del virus y permitiéndola transmisión; mientras que la transmisión directa o transmisión por fómites pueden llegar a dominar en los sitios de de baja latitud donde las condiciones lluviosos favorecer el hacinamiento.(Tamerius JD. 2013).

Los estudios de circulación viral y estacionalidad por Influenza son esenciales para conocer sobre las cepas de Influenza que circulan en todo el mundo y que se utilizan para predecir qué cepas tienen la mayor probabilidad de circular en la temporada siguiente, esta información servirá para generar recomendaciones para la composición de la vacuna estacional. Las cepas tipificadas en Honduras por el Laboratorio de Atlanta, Georgia en USA durante los cinco años fueron: Año 2008 se identificó A/Brisbane/59/2007-(H1N1), las cepas:

A/California/07/2009-(H1N1)v, A/Brisbane/10/2007-(H3N2), A/Brisbane/59/2007-(H1N1) en 2009, en el 2010 A/California/07/2009-(H1N1)pdm09, B/Brisbane/60/2008,B/Victoria/02/87 linaje por PCR. En el 2011 A/California/07/2009-(H1N1) pdm09, B/Brisbane/60/2008, B/Victoria/02/87 linaje por PCR. Durante el 2012 A/California/07/2009-like (H1N1) pdm09, B/Brisbane/60/2008-like, B/Victoria/02//87.

Se puede observar que antes del 2011 hubo un mejor emparejamiento de las cepas circulantes en Centroamérica con las cepas contenidas en las vacunas del Hemisferio Sur. A partir del 2011 (Estación 2010-2011 para Hemisferio Norte y estación 2011 para Hemisferio Sur) la formulación de ambas vacunas ha sido

la misma, habiendo emparejado muy bien con las cepas circulantes tipificadas para 2011 y 2012 en Centroamérica y en Honduras.

En el país a través del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) se han venido realizando campañas anuales de vacunación contra Influenza estacional desde el 2006 con aplicación de vacuna de Hemisferio Norte, con nuestro estudio se evidencia que la máxima circulación de Influenza es entre los meses de julio a octubre y que las cepas tipificadas se emparejan mejor a la vacuna de hemisferio Sur, el comportamiento de Influenza se concentran a mitad de año, este hallazgo es muy relevante pues indica que la vacunación de Influenza estacional se debería realizar dos meses antes de esos picos, o sea, idealmente en los meses de mayo o junio.

A. Limitante

Los datos del año 2.008 son escasos por lo cual no se puede terminar los picos de máxima circulación por Influenza.

X. CONCLUSIONES

1. La circulación del virus de Influenza en Honduras es similar al patrón de circulación observado en el Hemisferio Sur el cual es a mitad de año y no al final e inicio de año como lo es en Hemisferio Norte.
2. La circulación del virus de influenza presenta una estación epidémica entre los meses de julio a octubre que corresponden a la estación lluviosa en el país
3. La circulación de Influenza tipo A y sub tipo (H3N2), predominó durante los años de estudio con excepción al año pandémico en el cual resultó el virus de Influenza A(H1N1)pdm09, los grupos de edad con mayor predominio del virus fueron los menores de cinco años y la población laboralmente activa de 15-49 años.
4. La unidad centinela de Influenza de San Pedro Sula presentó la mayor circulación del virus con respecto a la unidad centinela de Tegucigalpa.
5. Las cepas circulantes en Honduras presentan un mejor emparejamiento a las cepas contenidas a la composición de la vacuna del Hemisferio Sur
6. No se logró identificar estacionalidad por Influenza a través del método ARIMA ni por análisis espectral en el país.

XI. RECOMENDACIONES

1. La aplicación de la vacuna contra Influenza debe realizarse antes de la estación epidémica, lo cual permitirá proporcionar protección inmunológica contra la enfermedad ya que esta disminuye paulatinamente después de aplicada durante los seis meses y sobre todo en el adulto mayor
2. Seguir con el monitoreo de Influenza en el país a través de la vigilancia centinela para observar el comportamiento viral y la circulación de cepas que afectan a la población para tomar decisión en la ampliación de cobertura de vacunación a otros grupos de edad.
3. Continuar con el desarrollo de investigaciones a futuro sobre este tipo de investigación para el fortalecimiento de la vigilancia centinela de Influenza y así para fundamentar acciones en el mejoramiento de la salud.

XII. BIBLIOGRAFÍAS

1. Azziz-Baumgartner E, Alamgir AS, Rahman M, Homaira N, Sohel BM, Sharker MA, *et al.* *Incidence of influenza-like illness and severe acute respiratory infection during three influenza seasons in Bangladesh, 2008-2010.* Bulletin of the World Health Organization. 2012 Jan 1;90(1):12-9.
2. Beckett CG, Kosasih H, Ma'roef C, Listiyaningsih E, Elyazar IR, Wuryadi S, *et al.* *Influenza surveillance in Indonesia: 1999-2003.* *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004 Aug 15;39(4):443-9.
3. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, *et al.* *Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review.* PloS one. 2013;8(2):e54445.
4. Briand S, Mounts A, Chamberland M. *Challenges of global surveillance during an influenza pandemic.* *Public health.* 2011 May;125(5):247-56.
5. Caracena, José Antonio. *Un procedimiento completo para la detección de estacionalidad en series económicas.* Centro de Estudios Monetarios y Financieros: Casado del Alisal 5 28014; Madrid, España. 2002.
6. Carrada T. *Avances recientes en el diagnóstico, epidemiología y prevención de la influenza. Revisión crítica.* *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2010;57(1):4-53.
7. De Arce, Rafael; Mahía, Ramón. *Modelos Arima. Departamento de Economía Aplicada. UDI Econometría e Informática.* [on line][citado el 25 de 2013]. Disponible en la World Wide Web: http://www.uam.es/personal_pdi/economicas/rarce/pdf/Box-jenkins.pdf <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mre vista.fulltext>, 2003.
8. Dwyer DE, Group IIS. *Surveillance of illness associated with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among adults using a global clinical site network approach: the INSIGHT FLU 002 and FLU 003 studies.* *Vaccine.* 2011 Jul 22;29 Suppl 2:B56-62.
9. *Enfermedades Transmisibles, Equipo de Enfermedades Virales.* Equipo. OPS-CDC Protocolo genérico para la vigilancia de la influenza. Washington, D. C. Junio del 2009 [citado 8 abril 2013]. Disponible en: http://www.new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Protocolo_Gen_ESP.

10. Finkelman BS, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. *Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients*. *PloS one*. 2007;2(12):e1296.
11. Gallardo Mauricio, Hernán Rubio. *Diagnóstico de estacionalidad con X-12-ARIMA*. *Central Bank of Chile* [Internet]. 2009 [citado 7 junio 2013]; (76) Disponible en: <http://www.bcentral.cl/estudios/estudios-economicos-estadisticos/pdf/see76.pdf>.
12. Hasegawa GO, Kyaw Y, New HM, Danjuan LI, Saito R, Suzuki H, et al. *Epidemiological study of influenza virus infections in Yangon, Myanmar*. *Tropical Medicine and Health*. 2006;34(1):3-6.
13. Lipsitch M, Viboud C. *Influenza seasonality: lifting the fog*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009 Mar 10;106(10):3645-6.
14. Mirlena Villacorta Olazabal. *Desestacionalización de Series Económicas*. Centro de Investigación y Desarrollo del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Junio 2002 [Consultado 7 de julio 2013] Disponible: <http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones>.
15. Nguyen YT, Graitcer SB, Nguyen TH, Tran DN, Pham TD, Le MT, et al. *National surveillance for influenza and influenza-like illness in Vietnam, 2006-2010*. *Vaccine*. 2013 Sep 13;31(40):4368-74.
16. Organización Panamericana de la Salud. *Guía operativa para la vigilancia nacional intensificada de infección respiratoria aguda grave (IRAG) 2011*. [citado 7 junio 2013] Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task.
17. Organización Panamericana de la Salud. *Actualización Regional de Influenza y otros Virus Respiratorios 2013 (25 de junio, 2013)*. [Acceso en 2013 junio 25]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task...
18. Osores Plenge F, Gómez Benavides J, Suarez Ognio L, Cabezas Sánchez C, Alave Rosas J, Maguiña Vargas C. *Un nuevo virus A/H1N1, una nueva pandemia: Influenza un riesgo permanente para una humanidad globalizada*. *Acta Médica Peruana*. 2009;26:97-130.
19. Saldías P F. *Recomendaciones para el diagnóstico, manejo y prevención de la influenza en Chile: Período 2013*. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2013;29:31-8.

20. Secretaría de Estado en los Despachos de Salud de Honduras. Dirección General de Vigilancia de la Salud. *Protocolo Nacional para la Vigilancia de la Influenza y otros Virus Respiratorios en unidades centinelas, Honduras. Noviembre, 2010.*
21. Secretaria de Salud de Honduras, *Informe anual de la vigilancia de Influenza y otros virus respiratorios, 17 de abril, 2012.*
22. Siddhartha Saha, Mandeep Chadha, Abdullah Al Mamun, Mahmudur Rahman, Katharine Sturm-Ramírez, *et al. Influenza estacional y calendario de vacunación en las zonas tropicales y subtropicales de Asia meridional y sudoriental.* Boletín de la Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2014 [12 de mayo 2014];92(5):309-384 Disponible:<http://www.who.int/bulletin/volumes/92/5/es/>.
23. Sloan C, Moore ML, Hartert T. *Impact of pollution, climate, and sociodemographic factors on spatiotemporal dynamics of seasonal respiratory viruses.* *Clinical and translational science.* 2011 Feb;4(1):48-54.
24. Soria J, Solari L, Cabezas C, Ticona E. *Guía para el manejo de pacientes con la nueva influenza A (H1N1).* Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2009;26:349-57.
25. Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK, Comrie A, *et al. Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates.* PLoS pathogens. 2013 Mar;9(3):e1003194.
26. Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, Viboud C, Miller MA, Alonso WJ. *Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions.* *Environmental health perspectives.* 2011 Apr;119(4):439-45.
27. Yang L, Wong CM, Lau EH, Chan KP, Ou CQ, Peiris JS. *Synchrony of clinical and laboratory surveillance for influenza in Hong Kong.* PloS one. 2008;3(1):e1399.

XIII. ANEXOS

Tabla No. 1 Distribución de muestras positivas por influenza, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012

Año	Muestras procesadas	Muestras positivas	Porcentaje positividad
2008	600	3	0.5
2009	1,712	200	11.7
2010	1,423	243	17.1
2011	1,446	132	9.1
2012	1,541	125	8.1
Total	6,722	703	10.5

Fuente: Base de datos de la vigilancia centinela de influenza

**Gráfico No.1 Circulación del virus de Influenza, en Hemisferio Norte (USA)
2008-2012**

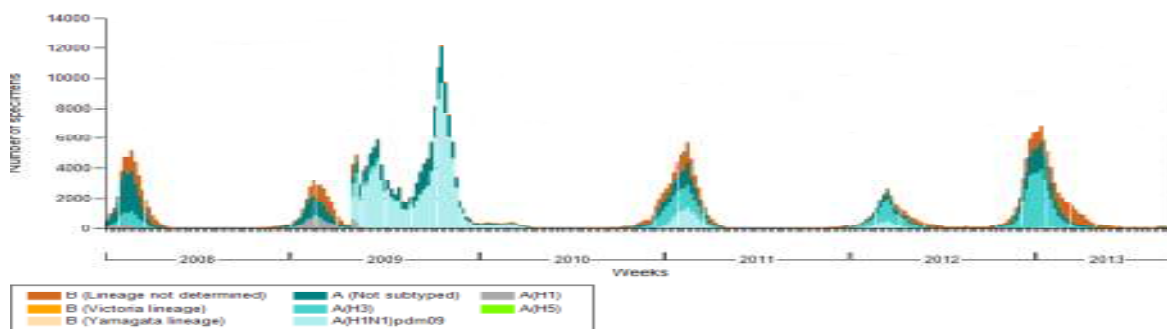
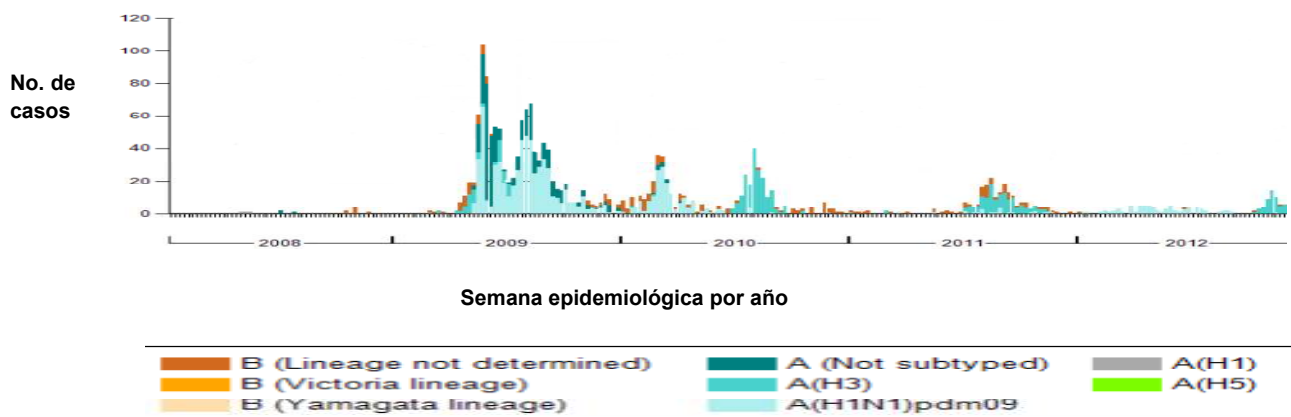


Gráfico No.2 Circulación del virus de influenza, por subtipos, vigilancia centinela, Honduras, 2008-2012



**Gráfico No.3 Circulación del virus de Influenza, en Hemisferio Sur (Chile)
2008-2012**

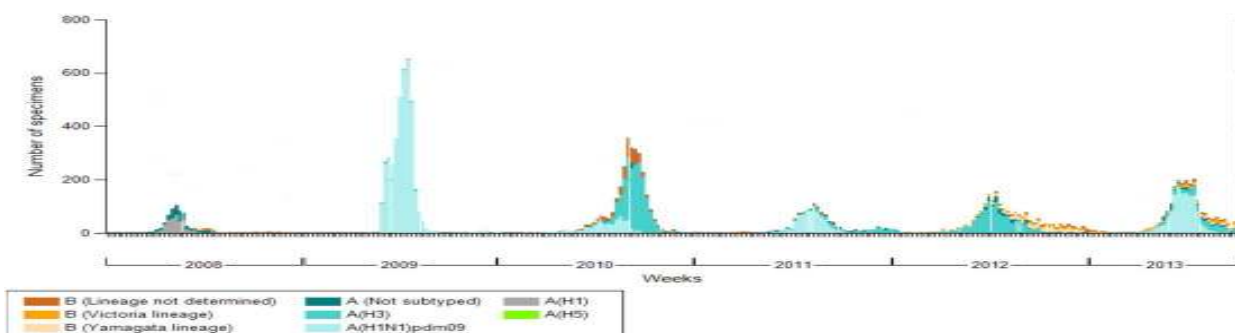


Tabla No.2 Estacionalidad de Influenza en las Américas

Región	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Hemisferio Norte	■									■		
Hemisferio Sur				■								
El Salvador						■						
Honduras						■						

Fuente: Vigilancia Centinela de Influenza de Honduras

Tabla No. 3 Cepas identificadas según región de las Américas, 2008-2012

Año	Formulación vacuna Hemisferio Norte	Formulación vacuna Hemisferio Sur	Caracterización antigénica de las cepas de Influenza en Honduras (por CDC ATL)
2008	A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus	A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus	<u>A/Brisbane/59/2007-(H1N1)</u>
	A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus	<u>B/Florida/04/2006-like (YAM)</u>
	B/Malaysia/2506/2004-like virus	B/Florida/4/2006-like virus	
2009	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus	<u>A/California/07/2009-(H1N1)v</u>
	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus	<u>A/Brisbane/10/2007-(H3N2)</u>
	B/Florida/4/2006-like virus	B/Florida/4/2006-like virus	<u>A/Brisbane/59/2007-(H1N1)</u>
2010	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	<u>A/California/07/2009-(H1N1)pdm09</u>
	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	<u>B/Brisbane/60/2008-</u>
	B/Brisbane/60/2008-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus	<u>B/Victoria/02/87 lineage by PCR</u>
2011	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	<u>A/California/07/2009-(H1N1)pdm09</u>
	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	<u>B/Brisbane/60/2008-</u>
	B/Brisbane/60/2008-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus	<u>B/Victoria/02/87 lineage by PCR</u>
2012	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	<u>A/California/07/2009-like (H1N1)pdm09</u>
	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	<u>B/Brisbane/60/2008-like</u>
	B/Brisbane/60/2008-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus	<u>B/Victoria/02//87</u>

Fuente: Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta. USA

Tabla No. 4 Prueba de análisis espectral para estacionalidad del virus de Influenza, Honduras, 2009-2012

ir_nfluenz~l confianza]	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Intervalo de	
t	-.0125911	.0049169	-2.56	0.011	-.0222885	-.0028937
cos1	-1.775544	.4054827	-4.38	0.000	-2.575264	-.9758233
sen1	-2.338744	.4135208	-5.66	0.000	-3.154317	-1.52317
cos2	.5652686	.4054827	1.39	0.165	-.2344517	1.364989
sen2	1.666409	.40747	4.09	0.000	.8627692	2.470049
cos3	.2421572	.4054827	0.60	0.551	-.5575632	1.041878
sen3	-2.229532	.4063397	-5.49	0.000	-3.030943	-1.428122
cos4	-1.560481	.4054827	-3.85	0.000	-2.360202	-.760761
sen4	.0071058	.4059434	0.02	0.986	-.7935231	.8077347
cos5	.6335531	.4054827	1.56	0.120	-.1661673	1.433274
sen5	.1941593	.4057598	0.48	0.633	-.6061077	.9944262
cos6	-.3361474	.4054827	-0.83	0.408	-1.135868	.463573
sen6	-.491375	.4056601	-1.21	0.227	-1.291445	.3086953
_cons	4.681151	.5883886	7.96	0.000	3.520691	5.84161

Fuente: Vigilancia centinela de influenza, Honduras

En el análisis de la descomposición espectral, la curva que mejor se ajusta a los datos observados incluye 6 ciclos para los senos y cosenos, sin embargo no son estadísticamente significativos.

Tabla No. 5 Prueba de análisis espectral para estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de Tegucigalpa, Honduras, 2009-2012

ir_nfluenz~l	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
t	-.0092805	.0032268	-2.88	0.004	-.0156461	-.002915
cos1	-1.485069	.2644788	-5.62	0.000	-2.006815	-.9633234
sen1	-.996444	.2606749	-3.82	0.000	-1.510685	-.4822026
cos2	.5235113	.2609303	2.01	0.046	.008766	1.038257
sen2	.4937862	.2601971	1.90	0.059	-.0195128	1.007085
cos3	-.5220689	.2593797	-2.01	0.046	-1.033755	-.0103825
sen3	-.1202126	.2610196	-0.46	0.646	-.6351341	.3947089
cos4	.2580446	.2601947	0.99	0.323	-.2552496	.7713388
sen4	.4265508	.2599093	1.64	0.102	-.0861804	.939282
cos5	.0860226	.2608615	0.33	0.742	-.4285869	.6006322
sen5	-.17471	.2589837	-0.67	0.501	-.6856152	.3361952
cos6	-.1675816	.2601712	-0.64	0.520	-.6808295	.3456663
sen6	.0573456	.2593737	0.22	0.825	-.454329	.5690203
_cons	2.263307	.3742846	6.05	0.000	1.524944	3.001669

Fuente: Vigilancia centinela de influenza, Honduras

Según región centinela de Tegucigalpa muestra los mismos resultados, no detectándose una posible descomposición espectral para la serie temporal. En el análisis de la descomposición espectral, de los datos observados incluye 6 ciclos para los senos y cosenos, sin embargo no son estadísticamente significativos.

Tabla No. 6 Prueba de análisis espectral para estacionalidad del virus de Influenza, unidad centinela de San Pedro Sula, Honduras, 2009-2012

ir_nfluenz~I	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
t	-.0040156	.0033265	-1.21	0.229	-.0105763	.0025451
cos1	-.9040384	.2743262	-3.30	0.001	-1.445083	-.3629939
sen1	-.8839485	.2797643	-3.16	0.002	-1.435718	-.3321786
cos2	.3515733	.2743262	1.28	0.202	-.1894713	.8926179
sen2	.9585167	.2756707	3.48	0.001	.4148204	1.502213
cos3	.0832485	.2743262	0.30	0.762	-.4577961	.6242931
sen3	-1.284754	.2749059	-4.67	0.000	-1.826942	-.7425661
cos4	-.797068	.2743262	-2.91	0.004	-1.338113	-.2560234
sen4	-.0305343	.2746378	-0.11	0.912	-.5721936	.5111249
cos5	.2615068	.2743262	0.95	0.342	-.2795378	.8025514
sen5	.0160551	.2745136	0.06	0.953	-.5253592	.5574695
cos6	-.0976296	.2743262	-0.36	0.722	-.6386741	.443415
sen6	-.2441189	.2744462	-0.89	0.375	-.7854003	.2971624
_cons	2.462895	.3980697	6.19	0.000	1.677796	3.247995

Fuente: Vigilancia centinela de influenza, Honduras

Según región centinela de San Pedro Sula muestra los mismos resultados, no detectandose una posible descomposición espectral para la serie temporal. En el análisis de la descomposición espectral, de los datos observados incluye 6 ciclos para los senos y cosenos, sin embargo no son estadísticamente significativos.

Secretaria de Salud de Honduras,
Circulación viral y estacionalidad por influenza,
Honduras 2008-2012

Información unidad notificadora

Nombre del establecimiento: _____

Departamento: _____ Municipio: _____

Región Deptal: _____

Sexo: Mujer: Hombre:

Fecha de nacimiento: Día: _____ Mes: _____ Año: _____

Dirección del paciente:

Departamento: _____ Municipio: _____

Aldea: _____

Barrio/Colonia: _____ Calle: _____

Avenida: _____ No. de casa: _____

Otras referencias del domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ Teléfono celular: _____

Datos clínicos:

Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____/

Fecha de consulta: ____/____/____/

Días de evolución de la enfermedad: _____

Fecha de hospitalización: ____/____/____/

No. de expediente: _____

Información de laboratorio:**Datos generales de la muestra**Fecha de toma de muestra: ____/____/____ Muestra post mortem: Sí No Tipo de muestra: Hisopado Nasal y faríngeo: Aspirado nasofaríngeo: Otro

Código de la muestra asignado por el laboratorio nacional de virología: _____

Fecha de recibo de muestra en laboratorio nacional de virología: ____/____/____

Muestra procesada: Sí: No:

Razón no procesamiento: _____

Técnica de procesamiento:

IF: Sí: No:

Resultado: Positivo: Negativo: Muestra insuficiente:

Tipo de virus identificado: Influenza A: Influenza B: Adenovirus: VSR:

Parainfluenza: 1: 2: 3:

RT-PCR: Sí: No:

Fecha de resultado: ____/____/____

Resultado: Positivo: Negativo:

Tipo de virus identificado: Influenza A: Influenza B:

Subtipo: A(H1N1)pdm09: AH3N2: AH5N1:

No subtipificable: Otros virus: _____

Instructivo para el llenado de la ficha epidemiológica de investigación de

Circulación viral y estacionalidad por influenza, Honduras 2008-2012

Información unidad notificadora

Nombre de establecimiento escriba el nombre del establecimiento, o nombre de la aldea donde este se encuentra.

Departamento se refiere al departamento en que políticamente está dividido el estado (18 deptos)

Dirección:

Departamento: departamento del país donde reside permanentemente. Municipio: municipio del país donde reside permanentemente. Aldea/barrio o colonia: nombre de la aldea y en caso de la ciudad nombre del barrio o colonia donde reside permanentemente el paciente. Poner calle, avenida y número de casa, y otras referencias para mejorar la dirección. Teléfono fijo o celular si tiene. Nacionalidad: si es hondureño o extranjero.

Información de laboratorio

Fecha de toma de muestra: anotar la fecha exacta en que se tomo la muestra. Muestra postmortem: anotar "Sí" cuando la muestra haya sido tomada después de fallecido/a. Tipo de muestra: anotar si es Hisopado nasofaríngeo, aspirado bronquial u otra tipo de muestra en otra. Fecha de recibo de muestra: anotar la fecha en que la muestra es recibida por el laboratorio nacional de virología y en el caso de San Pedro Sula del laboratorio regional. Muestra procesada: marque X en "Si" cuando la muestra haya sido procesada por el laboratorio de virología. "No" cuando no haya sido procesada. Razón de no procesamiento: escribir la causa por la cual la muestra no fue procesada.

Técnica de procesamiento: IF, marque "Sí" cuando la muestra haya sido procesada con esta técnica y "No" cuando no fue procesada por IF.

Resultado: Marque x en "positivo" cuando la muestra procesada por IF haya salido positiva por cualquier virus, "negativo" cuando haya salido negativa y "muestra insuficiente" cuando así lo determine el laboratorio.

Tipo de virus identificado: marque con una X los virus que durante el procesamiento de la muestra hayan dado positivos, puede ser más de uno.

RT-PCR: Marque "Sí" cuando la muestra ha sido procesada con esta técnica. Marque "No" en caso contrario. Fecha de resultado: anote la fecha exacta en que se proporciona el resultado del RT-PCR. Resultado: marque "Positivo" cuando la técnica RT-PCR muestra un resultado positivo por cualquier tipo y cepa de virus. Y "No" en caso contrario. Tipo de virus identificado: marque con X el tipo y subtipo de virus identificado de acuerdo a resultado de laboratorio. No subtipificable cuando no se haya detectado un subtipo. Otros virus escriba el nombre de otros virus identificados.