

## Modelo estadístico para estimar el impacto histórico de la influenza sobre la mortalidad en Cuba

Statistical model to estimate the historical impact of influenza on mortality in Cuba

Suset Oropesa Fernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5159-3350>

Armando Seuc<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2231-0822>

Edilberto González Ochoa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8505-2429>

Ismell Alonso Alomá<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4784-0678>

Manolo Díaz González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0724-8987>

Odalys Valdés Ramírez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9352-488X>

Herio Toledo Vila<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8672-420X>

Clara Savón Valdés<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0706-7852>

Mayra Muné Jiménez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1154-7568>

Amely Arencibia García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5328-130X>

Isabel Martínez Motas<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8703-960X>

Javier Martínez Alfonso<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9153-5665>

Guelsys Gonzalez Baéz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1312-776X>

Rosmery Roque Arrieta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8179-9157>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Centro de Epidemiología y Salud Ambiental, Departamento de Higiene y Epidemiología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, Cuba. <sup>4</sup>Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

<sup>5</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM), Departamento Docente y Publicaciones. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [soro@infomed.sld.cu](mailto:soro@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La influenza tiene elevado impacto en la mortalidad humana y en Cuba la categoría influenza y neumonía ocupa el cuarto lugar entre sus causales generales. En los países templados, con marcada estacionalidad, esto se capta con modelos estadísticos, tarea que se dificulta en el trópico y pendiente en Cuba por la ausencia de igual definición estacional.

**Objetivo:** Estimar el impacto histórico de la influenza tipo A y B y los subtipos A(H3N2) y A(H1N1) sobre la mortalidad mediante el ajuste de un modelo de regresión a las condiciones estacionales específicas de Cuba.

**Métodos:** Se ejecutó un estudio longitudinal y retrospectivo. En un primer paso se ajustaron dos modelos de Poisson con la mortalidad influenza y neumonía total y las personas  $\geq 65$  años de edad como variables respuestas en los cinco meses de mayor positividad en influenza, desde la temporada 1987-1988 hasta la 2004-2005 y los positivos en tipo A y en tipo B como explicatorias. En otro par de modelos se estimó el impacto del A(H3N2) y el A(H1N1), considerando como respuesta los fallecidos atribuidos previamente al tipo A.

**Resultados:** Se atribuyeron a la influenza 7803 fallecidos entre todas las edades y 6152 entre las personas  $\geq 65$  años de edad, con un 56,3 % asociados al A(H3N2), el 17,6 % al A(H1N1) y el 26,1 % al tipo B.

**Conclusiones.** Se logró estimar el impacto de la influenza sobre la mortalidad mediante el ajuste para Cuba de un modelo estadístico que permitió demostrar la asociación de la circulación de estos virus con la mortalidad en el país, lo que ratifica la necesidad de reforzar la vigilancia, el control y la vacunación contra esta infección viral. Se demuestra la posibilidad de ajustar estos modelos de regresión a otros virus respiratorios y a la actual pandemia por la COVID-19, en las condiciones estacionales de Cuba.

**Palabras clave:** influenza; mortalidad; modelos de regresión; neumonía; Cuba.

## ABSTRACT

**Introduction:** Influenza has a high impact on human mortality and in Cuba influenza and pneumonia rank fourth among its general causes. In temperate climate countries, with marked seasonality, this is captured by statistical models, a task that is difficult in the tropics and pending in Cuba due to the absence of the same seasonal definition.

**Objective:** Estimate the historical impact of influenza type A and B and subtypes A(H3N2) and A(H1N1) on mortality, by adjusting a regression model to the specific seasonal conditions of Cuba.

**Methods:** A longitudinal and retrospective study was performed. In a first step, two Poisson models were adjusted with influenza and total pneumonia mortality and people  $\geq 65$  years old as response variables in the five months with the highest positivity to influenza in the period 1987-1988 to 2004-2005, and the positive ones to type A and type B as explanatory variables. In another pair of models was estimated the impact of A(H3N2) and A(H1N1), considering as a response the deaths previously attributed to type A.

**Results:** 7 803 deaths among all ages and 6 152 among 65-year-olds were attributed to influenza, with 56.3% associated to A(H3N2), 17.6% to A(H1N1) and 26.1% to type B.

**Conclusions:** It was possible to estimate the impact of influenza on mortality by adjusting for Cuba a statistical model that demonstrated the association of the circulation of these viruses with the mortality in the country, which confirms the need to strengthen surveillance, control and vaccination against this viral infection. The possibility of adjusting in the seasonal conditions of Cuba these regression models to other respiratory viruses and the current pandemic by COVID-19 is demonstrated.

**Keywords:** Influenza; mortality; regression models; pneumonia; Cuba.

Recibido: 20/06/2020

Aceptado: 25/09/2020

## Introducción

La influenza humana es una infección respiratoria aguda de continua y amplia propagación mundial. Las estadísticas confirman cada año entre 3 y 5 millones de enfermos y alrededor de 250 mil a 500 mil fallecidos por esta causa, con un mayor porcentaje entre los individuos de mayor riesgo.<sup>(1)</sup> La mayor parte de los fallecimientos ocurren por complicaciones, de ahí que la influenza aparezca muy pocas veces referida en los registros hospitalarios y en los certificados de defunción.<sup>(2,3)</sup> Esto demanda la necesidad de aplicar métodos estadísticos para poder conocer, al menos de manera indirecta, su impacto.

Estas aplicaciones también se han extendido a otros virus como el sincitial respiratorio (VSR),<sup>(4)</sup> el evento pandémico provocado por el A(H1N1)pdm09<sup>(5)</sup> y en la actualidad al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causal de la pandemia COVID-19.

Las experiencias acumuladas en esta labor han sido objeto de valiosas investigaciones.<sup>(6,7,8,9)</sup>

Un factor determinante para aplicar estos procedimientos con efectividad en los países templados es su estacionalidad, bien marcada en el invierno, con alta coincidencia entre las alzas epidémicas de la influenza y la mortalidad.<sup>(4,10,11,12)</sup> En las zonas tropicales su comportamiento estacional es diferente y está menos definido, con circulación viral durante todo el año y tendencias a la bimodalidad, que dificulta la aplicación de las técnicas estadísticas.<sup>(13,14)</sup> Esto provoca, entre otras razones, un déficit en los conocimientos referidos al comportamiento de la influenza en estas regiones.<sup>(15,16)</sup>

Cuba, es una isla tropical situada entre los 74° y los 85° W y los 20° y 23° N<sup>(17)</sup> con alrededor de 11,4 millones de habitantes, posee una estadística de salud integral y el Centro Nacional de Influenza (CNI) de Cuba realiza desde 1975 la vigilancia y el diagnóstico de laboratorio de la influenza y otros virus respiratorios, como parte del control y la prevención de las infecciones respiratorias agudas (IRA).<sup>(18)</sup>

Dentro de las características de la estacionalidad en el trópico, Cuba tiene particularidades que se evidencian en estudios realizados por *González y otros*<sup>(19)</sup> y *Azzis y otros*,<sup>(20)</sup> sobre el comportamiento global de la influenza, quienes le identifican una tendencia a tres alzas epidémicas anuales. Asimismo, *Cheng y otros*<sup>(21)</sup> cuantifican el impacto de los virus respiratorios en la mortalidad de las Américas y valoran la ausencia de estacionalidad en la mortalidad por influenza y neumonía.

A partir de los datos disponibles y con las experiencias internacionales acumuladas, el presente estudio tiene el objetivo de estimar el impacto histórico de la influenza tipo A y B y los subtipos A(H3N2) y A(H1N1) sobre la mortalidad mediante el ajuste de un modelo de regresión a las condiciones estacionales específicas de Cuba.

## Métodos

Se ajustó un modelo de regresión para las 18 temporadas transcurridas desde 1987-1988 hasta 2004-2005, seleccionadas en el momento de iniciarse esta investigación por abarcar un amplio espacio temporal, la consistencia de los datos disponibles y su calidad. La temporada de influenza se definió desde el mes de septiembre hasta agosto del siguiente año.<sup>(22)</sup>

Para el estudio de la circulación viral se tomaron los resultados por meses de los 23 956 sueros pares colectados por los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología de todo el país durante la fase aguda y la convaleciente de personas con un diagnóstico clínico de IRA y enviadas al CNI como parte del Programa Nacional para la Vigilancia de las IRA dispuesto por el Ministerio de Salud Pública de Cuba (Minsap).<sup>(18)</sup> Las muestras de sueros se procesaron mediante la técnica de inhibición de la hemaglutinación (IH) por micrométodo,<sup>(23)</sup> para diagnosticar los positivos en influenza A(H3N2), A(H1N1) o al tipo B. A partir de esos resultados se conformaron tres series con sus porcentajes respecto al total de muestras procesadas en cada temporada.

Para expresar la mortalidad se extrajo de la Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, los fallecimientos mensuales por influenza y neumonía, según la Clasificación Internacional de Enfermedades: la 9.<sup>a</sup> revisión (ICD-9: 480-487 y 514), entre 1979-1998 y la 10.<sup>a</sup> revisión (ICD-10: J09-J18), a partir del año 1999,<sup>(24,25)</sup> ordenados en dos series: total de fallecidos y personas de 65 años o más.

Las series de la mortalidad y positividad en influenza se estudiaron por sus promedios, la desviación estándar, los límites de confianza para un intervalo del 95 % (IC 95 %) y la mediana, así como sus máximos y mínimos. La correlación por temporada de los tipos/subtipos se estudió mediante el coeficiente de Pearson (IC 95 %).

## Ajuste de los modelos

En un primer paso se ajustaron dos modelos de Poisson. Para cada uno se tomó como variable respuesta la mortalidad por influenza y neumonía total y la de personas de 65 años o más, y los porcentajes positivos en los virus de influenza tipos A y B como variables explicatorias (Ecuación 1). Para cada temporada se incluyeron los cinco meses con las proporciones más altas de la positividad total. A esta selección de meses se llegó después de comprobarse las valoraciones sobre el comportamiento de la positividad total a la influenza y de la mortalidad mediante la descomposición estacional.

$$Y = \text{Exp} (B_0 + B_a X_a + B_b X_b) \quad (1)$$

Donde:

Y: estimado de los fallecidos, en ambos modelos (total o personas de 65 años o más), según corresponda, para los meses seleccionados.

$B_0$ : el coeficiente para el intercepto,

$B_{a,b}$ : los coeficientes determinados por el modelo para la influenza tipo A y tipo B y,

$X_{a,b}$ : los porcentajes de muestras positivas en cada mes, para el tipo A y tipo B.

Las series de la mortalidad por influenza y neumonía empleadas como entradas se estandarizaron por la población del año 1981 para evitar el efecto de los cambios estructurales de la población en esos años. Los datos de la población se obtuvieron por el estimado para el mes de junio de cada año, según los datos del Censo de Población de la República de Cuba. La mortalidad atribuida al tipo A y al tipo B se calculó mediante la distribución proporcional del total de los fallecidos captados por el modelo, según los valores determinados para cada uno por los coeficientes beta aportados en los resultados del modelo y asumiendo en la otra serie el valor de cero.

Con el objetivo de estimar el impacto de los subtipos A(H3N2) y A(H1N1) se ajustaron otros dos modelos de Poisson, que tomaron como entrada (Y) la mortalidad atribuida al tipo A en los dos primeros (mortalidad total y personas de 65 años o más) y como explicatorias las proporciones de positividad en estos subtipos ( $X_a$  y  $X_b$ ) (Ecuación 2).

$$Y = \text{Exp} (B_0 + B_a X_a + B_b X_b) \quad (2)$$

Donde:

Y: estimado de los fallecidos, en ambos modelos (total o personas de 65 años o más), atribuidos a la influenza tipo A según quedaron estimados en el primer paso (Fórmula 1), para los meses seleccionados.

$B_0$ : el coeficiente para el intercepto,

$B_{a,b}$ : los coeficientes determinados por el modelo para la influenza subtipos A(H3N2) y A(H3N2),

$X_{a,b}$ : los porcentajes de muestras positivas en cada mes, en influenza subtipos A(H3N2) y A(H3N2).

Las mortalidades atribuidas a cada subtipo se determinaron a partir de la mortalidad estimada para el tipo A, de forma proporcional a los valores calculados para cada subtipo, según el coeficiente del modelo, cuando se asumía que el otro tomaba valores nulos. Todos los resultados se expresaron en términos de la mortalidad real, aplicando a las magnitudes atribuidas por el modelo el coeficiente determinado por la división de las series estandarizadas entre las originales.

Los datos estadísticos se procesaron con el paquete SPSS V. 20 de IBM Corp., EE. UU. y las hojas de cálculo Excel de Microsoft Corp., EE. UU. como auxiliar. Los resultados se presentan en tablas y figuras.

## Resultados

El total de fallecidos por influenza y neumonía fue de 78 525, con una media anual de 4362 casos (rango 2473-6062). Entre las personas de 65 años o más el total de fallecidos fue de 66 858 con una media de 3714 casos por temporada (rango 1959 - 5207) (Tabla 1).

En los 23 956 sueros pares procesados en el CNI durante las 18 temporadas se identificaron 5706 positivos en influenza (23,8 %). Al virus influenza tipo A se identificaron 4503 (18,8 %), 3203 pertenecieron al subtipo A(H3N2), 1300 al A(H1N1); 1203 fueron positivos en tipo B, para un 13,3 %, 5,4 % y 5,0 %, respectivamente. Los tres agentes virales estuvieron presentes en todas las temporadas. El subtipo A(H3N2) predominó en 15 temporadas (83,3 %) (Tabla 2).

**Tabla 1-** Mortalidad por influenza y neumonía, total y personas de 65 años o más, Cuba, temporadas 1987-1988 hasta la 2004-2005

Temporada	Total	≥ 65 años
1987-1988	3641	3038
1988-1989	2473	1959
1989-1990	2656	2174
1990-1991	3169	2669
1991-1992	3532	2928
1992-1993	4371	3638
1993-1994	4133	3407
1994-1995	3963	3297
1995-1996	4256	3595
1996-1997	4803	4116
1997-1998	5030	4247
1998-1999	4937	4205
1999-2000	5113	4398
2000-2001	6062	5207
2001-2002	4638	4006
2002-2003	4939	4310
2003-2004	5147	4617
2004-2005	5662	5047
Total	78 525	66 858
Media	4363	3714
DE	957	892

Fuente: Registros/ Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, Cuba.



**Tabla 2 - Vigilancia de la influenza, Cuba, temporadas 1983-1984 a 2004-2005**

Temporada	Muestras procesadas	Positivas a influenza							
		A(H3N2)		A(H1N1)		Tipo B		Total	
		Cant.	% <sup>a</sup>	Cant.	% <sup>a</sup>	Cant.	% <sup>a</sup>	Cant.	% <sup>a</sup>
1987-1988 <sup>b</sup>	2350	623	26,5	37	1,6	89	3,8	749	31,9
1988-1989 <sup>b</sup>	2078	316	15,2	197	9,5	100	4,8	613	29,5
1989-1990 <sup>b</sup>	2267	242	10,7	121	5,3	40	1,8	403	17,8
1990-1991 <sup>b</sup>	1768	163	9,2	23	1,3	112	6,3	298	16,9
1991-1992 <sup>b</sup>	1531	188	12,3	40	2,6	60	3,9	288	18,8
1992-1993 <sup>b</sup>	1606	268	16,7	94	5,9	80	5,0	442	27,5
1993-1994 <sup>b</sup>	858	130	15,2	23	2,7	32	3,7	185	21,6
1994-1995 <sup>b</sup>	988	132	13,4	32	3,2	85	8,6	249	25,2
1995-1996	811	61	7,5	41	5,1	47	5,8	149	18,4
1996-1997 <sup>b</sup>	719	71	9,9	30	4,2	34	4,7	135	18,8
1997-1998 <sup>b</sup>	975	176	18,1	27	2,8	72	7,4	275	28,2
1998-1999 <sup>b</sup>	1286	193	15,0	40	3,1	81	6,3	314	24,4
1999-2000 <sup>b</sup>	987	165	16,7	71	7,2	23	2,3	259	26,2
2000-2001 <sup>b</sup>	440	55	12,5	28	6,4	6	1,4	89	20,2
2001-2002	659	67	10,2	46	7,0	27	4,1	140	21,2
2002-2003 <sup>b</sup>	2377	120	5,0	344	14,5	189	8,0	653	27,5
2003-2004 <sup>b</sup>	1152	137	11,9	47	4,1	59	5,1	243	21,1
2004-2005	1104	96	8,7	59	5,3	67	6,1	222	20,1
Total	23 956	3203	---	1300	---	1203		5706	---
Media	1330,9	177,9	13,4	72,2	5,4	66,8	5,0	317,0	23,8

a: Porcentajes sobre el total de muestras procesadas.

b: Temporadas de A(H3N2) con prevalencia  $\geq 50\%$  sobre el total de muestras positivas.

Fuente: Registros / Centro Nacional de influenza, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) y Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, Cuba.

Las variaciones intertemporadas de los tipos/subtipos fueron asimétricas (Fig. 1), con niveles de correlación negativos, bajos y significativos entre los subtipos A(H3N2) y A(H1N1) de  $-0,53$  ( $p < 0,05$ ) y del A(H3N2) con el tipo B de  $-0,51$  ( $p < 0,05$ ), nulo y sin significación ( $p = 0,199$ ) entre el A(H1N1) y el tipo B.



**Fig. 1** - Mortalidad por influenza-neumonía y positividad en influenza, factor estacional, Cuba, temporadas 1987-1988 a 2004-2005.

Las evaluaciones mediante la descomposición estacional de las series de la mortalidad por influenza y neumonía y de la positividad total corroboraron el reducido papel de este factor en el comportamiento anual, a la par que demostraron ausencia de sincronismo entre ambas (Fig. 1), algo también apreciable en el gráfico lineal (Fig. 2).

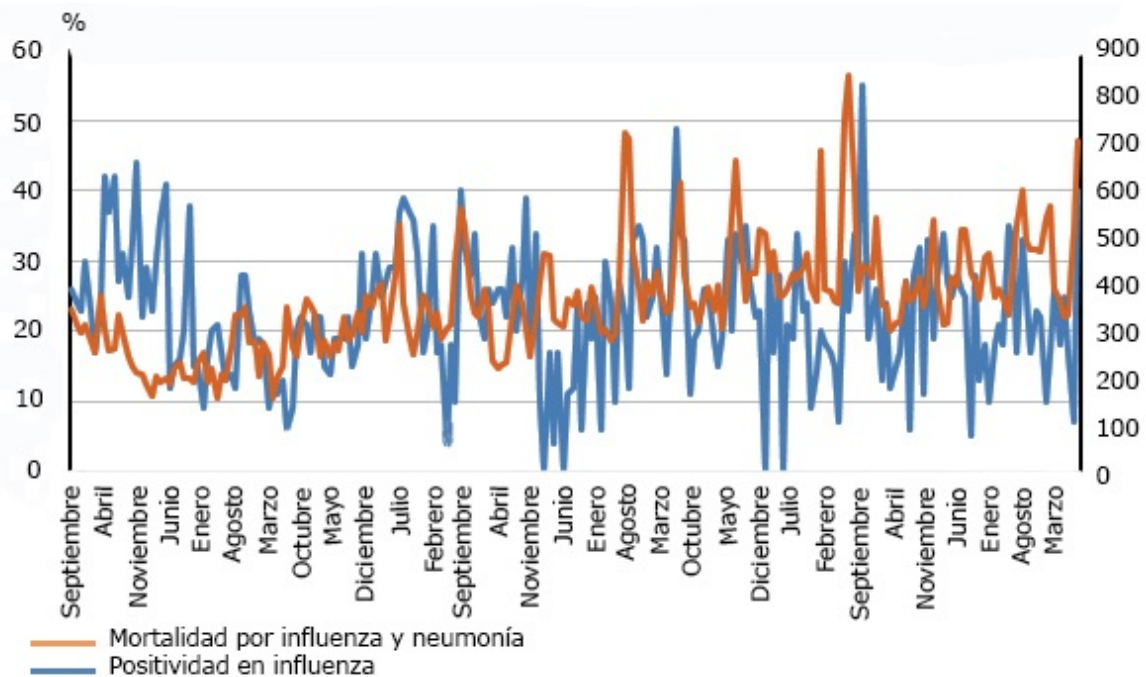


Fig. 2 - Mortalidad influenza y neumonía y porcentaje de muestras positivas a la influenza, por meses, Cuba, temporadas 1987-1988 hasta 2004-2005.

### Fallecimientos asociados con la influenza

Entre los 78 525 fallecidos, bajo los códigos de influenza y neumonía, se atribuyeron a la influenza, mediante el modelo de regresión, 7803 casos (media 433,5; DE 100,5; IC 95 % 320,6 - 583,4), con una tasa media de 33,9 por 100 000 personas, el 9,9 % dentro del total de casos. El 56,3 % de estos fallecimientos fueron por el virus A(H3N2) (media 244,0; DE 107,3; IC 95 % 183,3 - 313,7), el 17,6 % por el A(H1N1) (media 76,2; DE 45,1; I.C. 95 % 56,6 - 99,9) y el 26,1 % correspondió al tipo B (media 113,1; DE 71,5; IC 95 % 81,1 - 150,3) ( $p < 0,001$  en todos los coeficientes (Tabla 3). Las temporadas con mayor cantidad de fallecimientos atribuidos por el modelo a la influenza fueron: 1997-1998 (663), 1993-1994 (533), 1988-1989 (530) y la 2002-2003 (509). En las tres primeras el virus predominante y con mayor impacto lo tuvo el A(H3N2) y en la última se alcanzó tal nivel por la acción del A(H1N1) y el Tipo B, con predominio en meses diferentes.

**Tabla 3 - Mortalidad influenza y neumonía atribuida a la influenza por los modelos de regresión. Cuba, temporadas 1987-1988 a 2004-2005**

Temporada	Todas las edades					Personas de 65 años o más				
	Total	Tipo A	Tipo B	Subtipos A		Total	Tipo A	Tipo B	Subtipos A	
				(H3N2)	(H1N1)				(H3N2)	(H1N1)
1987-1988	505	455	50	447	8	366	333	33	327	6
1988-1989	530	436	94	305	131	382	319	63	223	96
1989-1990	303	275	28	147	128	224	205	19	110	96
1990-1991	335	177	158	166	11	239	133	106	125	8
1991-1992	243	181	62	148	33	180	138	42	113	25
1992-1993	483	410	73	350	60	367	316	51	269	46
1993-1994	533	435	98	394	42	402	334	68	301	32
1994-1995	388	240	148	209	30	288	185	103	161	24
1995-1996	427	196	231	143	52	319	154	165	112	42
1996-1997	313	219	94	180	38	243	175	68	144	31
1997-1998	663	516	147	404	112	526	418	108	328	90
1998-1999	456	293	163	223	70	361	240	121	183	57
1999-2000	449	398	51	299	99	366	328	38	246	81
2000-2001	317	275	42	211	63	267	234	33	180	54
2001-2002	490	397	93	289	108	412	339	73	247	93
2002-2003	509	205	304	30	175	424	187	237	27	160
2003-2004	427	393	34	292	101	392	363	29	270	93
2004-2005	432	266	166	155	111	394	253	141	146	107
Medias	434	320	113	244	76	342	259	83	195	63
IC 95 % <sup>a</sup>	(321-583)	(240-414)	(81-150)	(183-314)	(57-100)	(270-476)	(202-349)	(68-127)	(155-265)	(48-84)

<sup>a</sup>Estimados por los límites del modelo para los coeficientes Beta.

Fuente: Registros/ Centro Nacional de influenza, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) y Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, Cuba.

Entre las personas con 65 años o más, bajo los mismos códigos, el total de fallecidos atribuidos a la influenza ascendió a 6152 (media 341,8; DE 84,8; IC 95 % 270 - 475,5), el 9,2 % del total de los casos notificados a 66 858 con una tasa de 364,9 por 100 000 habitantes. Al subtipo A(H3N2) se atribuyeron 3512 casos (media 195,1; DE 83,0; IC 95 % 154,6 - 264,5), mientras que al subtipo A(H1N1) fueron 1141 casos (media 63,4; DE 39,8; IC 95 % 47,5 - 84,4) y 1498 al tipo B (media 83,2; DE 55,2; IC 95 % 68,3 - 126,5), para una significación estadística de  $p < 0,001$  en todos los coeficientes. Respecto al total de casos atribuidos a la influenza, los tipos/subtipos representaron el 57,1 %, 18,5 % y el 24,3 % para los subtipos A(H3N2), A(H1N1) y el tipo B, respectivamente.

Durante los años investigados, una persona tuvo 3,2 veces más riesgo de morir por una causal dentro del grupo mortalidad influenza y neumonía como consecuencia directa o indirecta del subtipo A(H3N2) que por el A(H1N1) y 2,2 veces más que por el tipo B, cuando se incluyeron todos los grupos de edades.

## Discusión

Por primera vez se ajusta en Cuba un modelo estadístico para demostrar la asociación de la circulación de los virus de la influenza con la mortalidad. Los resultados cuantificaron su impacto al atribuir 7803 fallecidos por influenza y neumonía y 6152 entre las personas de 65 años o más. Estos hallazgos tienen especial valor por ser Cuba un país tropical donde la estacionalidad en el comportamiento viral y la mortalidad presentan rasgos poco definidos.<sup>(19,20,21)</sup>

Las tasas de mortalidad influenza y neumonía total atribuidas a la influenza en este trabajo (4,0 por 100 000 habitantes) y en las personas de 65 años o más (33,6 por 100 000 habitantes), son coherentes con las obtenidas en Singapur (2,9 y 46,9)<sup>(13)</sup> y con las de Hong Kong (4,1 y 39,3) calculadas mediante una regresión de Poisson.<sup>(14)</sup> La tasa total en Estados Unidos de América, entre 1975 y 1998, descrita por *Thompson* y otros,<sup>(4)</sup> es similar a la obtenida en este estudio (3,1 por 100 000 habitantes), mientras que en las personas de 65 años o más (22,1 por 100 000 habitantes) es un 34,2 % más baja, pero proporcional a la nuestra, al considerar que la tasa de mortalidad influenza y neumonía de ese país en este grupo de edad, entre 1987 y 1998, fue de un 40 % inferior a la de Cuba.<sup>(26)</sup>

La circulación en Cuba de los tres virus durante las 18 temporadas y el predominio casi generalizado del subtipo A(H3N2) coinciden con los datos notificados en otros países.<sup>(21,27)</sup> En trabajos donde se introduce este subtipo como variable

explicatoria le otorgan el mayor impacto en la mortalidad, tal como se obtuvo en esta investigación.<sup>(7,13)</sup> De igual forma, elevados y similares coeficientes de variación de los tipos/subtipos detectados se notifican también en Estados Unidos de América,<sup>(7)</sup> Taiwán<sup>(28)</sup> y en un grupo de ciudades del sur de China.<sup>(29)</sup> Al igual que en otros países, los fallecidos por influenza y neumonía con 65 años o más en Cuba representan más del 85 % del total.<sup>(1)</sup>

El valor del modelo ajustado se evidencia en la contraposición de las condiciones ecológicas de Cuba frente a la bien definida estacionalidad de la influenza y su correspondencia con la mortalidad, propia de los países templados,<sup>(16)</sup> donde, aún con esta condición, se considera difícil cuantificar sus magnitudes relacionales.<sup>(9,12)</sup> Varios aspectos del modelo determinaron esta aproximación a su abordaje.

En primer lugar, se debe subrayar la selección del espacio temporal, por la amplitud, consistencia y coherencia de los datos, a lo que se deben agregar los elevados coeficientes de variación en las series de los tres virus. Lo que se reconoce por su papel decisivo para captar el impacto viral sobre la variable respuesta,<sup>(13,30)</sup> y la selección de la mortalidad influenza y neumonía total y entre las personas con 65 años o más, como respuesta, por la sensibilidad de estas clasificaciones a los cambios en la circulación viral.<sup>(4,31)</sup>

La restricción de las ecuaciones fundamentales a nivel de dos covariables, el tipo A y el tipo B es otra acción determinante en los resultados, ya empleada en otras investigaciones.<sup>(13,32)</sup>

Con esta estructura se alcanzaron coeficientes beta con niveles de significación muy bajos y la posibilidad de introducir una segunda ecuación (Ecuación 2) con la mortalidad atribuida al tipo A (total y con los fallecidos de 65 años o más) como respuestas y las positivities en A(H3N2) y en A(H1N1) como covariables, que condujeron a la atribución integral de la variable respuesta entre ambas. Un enfoque similar a este se aplica en el estudio desarrollado en Singapur desde 1996 hasta 2003, donde definen la mortalidad atribuida al tipo A y al tipo B con un modelo y a partir del resultado obtenido, investigan los dos subtipos dentro del tipo A.<sup>(13)</sup>

Por último y en el mismo sentido, la formulación de los modelos con variables representativas de las prevalencias de tipos y subtipos, sin considerar la posible incidencia de otros factores (humedad, temperatura, entre otras), pudo contribuir a revelar el papel del comportamiento viral, tal como se plantea en otros trabajos de Estados Unidos de América.<sup>(11,33)</sup> El propio objetivo del trabajo y el comportamiento viral y sus impactos asociados a los ciclos anuales determinaron limitaciones importantes del estudio como son la exclusión del virus sincitial respiratorio dentro

de las variables explicatorias, la ausencia de otras categorías de la mortalidad y la estratificación por edades.

La correspondencia de los parámetros ajustados en los modelos de esta investigación con la experiencia internacional, los resultados obtenidos y su coherencia con otras investigaciones, permiten considerar como cumplido el propósito inicial. Lo que constituye un “preámbulo” para nuevas investigaciones sobre temporadas más recientes, que incluyan el diagnóstico de la influenza y otros virus respiratorios por métodos moleculares<sup>(34)</sup> y se estimula la aplicación de métodos relacionales para incrementar el conocimiento sobre el evento COVID-19 en curso,<sup>(35)</sup> como se hace en otras regiones del mundo. Este trabajo, al cuantificar el impacto de la influenza sobre la mortalidad durante las alzas epidémicas debe contribuir al reforzamiento de la vigilancia sistemática de esta entidad y subraya la importancia de la vacunación, especialmente entre las personas de 65 años y más.

Se logró estimar el impacto de la influenza sobre la mortalidad mediante el ajuste para Cuba de un modelo estadístico que permitió demostrar la asociación de la circulación de estos virus con la mortalidad en el país, lo que ratifica la necesidad de reforzar la vigilancia, el control y la vacunación contra esta infección viral. Esta técnica puede ser aplicada a otros virus respiratorios y a la actual pandemia por la COVID-19.

### Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud a los Dres. P. Más Lago y A. Baly (Inst. Med Tropical PK) por sus valiosas opiniones sobre la metodología empleada y al Prof. J. Sánchez García (Inst. de Matemática y Cibernética de la Academia de Ciencias de Cuba) por su valoración de las relaciones entre los modelos. Los autores también agradecen al Ministerio de Salud Pública de Cuba por su apoyo a la vigilancia y control nacional de las infecciones respiratorias agudas y a todos los participantes.

## Referencias bibliográficas

1. Iuliano D, Roguski K, Chang H, Muscatello D, Palekar R. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modeling study. *The Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)33293](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293)
2. Nielsen J, Krause T, Mølbak K. Influenza-associated mortality determined from all-cause mortality, Denmark 2010/11-2016/17: The FluMOMO model. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Sep; 12(5):591-604. DOI: [10.1111/irv.12564](https://doi.org/10.1111/irv.12564)
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment of seasonal influenza, EU/EEA, 2016/2017. Update 25 January 2017. Stockholm: ECDC. [acceso 14/03/2020]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Risk-assessment-seasonal-influenza-2016-2017update.pdf>
4. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson L, *et al*. Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86. DOI: [10.1001/jama.289.2.179](https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179)
5. Kwok KO, Riley S, Perera RA, Wei VW, Wu P, Wei L, *et al*. Relative incidence and individual-level severity of seasonal influenza A H3N2 compared with 2009 pandemic H1N1. *BMC Infectious Diseases*. 2017 [acceso 07/04/2020];17:337. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2432-7>
6. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi A. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1545-46. DOI: [10.1001/jama.2020.4031](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031)
7. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, *et al*. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(1):37-49. DOI: [10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x)
8. Lytras T, Pantavou K, Mouratidou E, Tsiodras S. Mortality attributable to seasonal influenza in Greece, 2013 to 2017: variation by type/subtype and age, and a possible harvesting effect. *European Communicable Disease Bulletin*. 2019;24(14). DOI: [10.2807/1560-7917.es.2019.24.14.1800118](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.14.1800118)
9. Simonsen L, Viboud C. The Art of Modeling the Mortality Impact of Winter-Seasonal Pathogens. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(5):625-27. DOI: [10.1093/infdis/jis419](https://doi.org/10.1093/infdis/jis419)
10. Vestergaard L, Nielsen J, Krause T, Espenhain L, Tersago K, Bustos N, *et al*. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to



February 2017. Euro Surveill. 2017;22(14):30506. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506)

11. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJD, Simonsen L. Mortality due to Influenza in the United States-An Annualized Regression Approach Using Multiple-Cause Mortality Data. *Am J Epidemiol.* 2006;163(2):181-7. DOI:

[10.1093/aje/kwj024;163:181-87](https://doi.org/10.1093/aje/kwj024;163:181-87)

12. Antalis E, Oikonomopoulou Z, Kottaridi C, Kossyvakis A, Spathis A, Magkana M, *et al.* Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):663-70. DOI:

[10.1002/jmv.25006](https://doi.org/10.1002/jmv.25006)

13. Chow A, Ma S, Ling E, Chew S. Influenza-associated Deaths in Tropical Singapore. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12(1):114-21. DOI:

[10.3201/eid1201.050826](https://doi.org/10.3201/eid1201.050826)

14. Wu P, Goldstein E, Ming L, Yang L, Nishura H, Wu J. Excess Mortality Associated with Influenza A and B Virus in Hong Kong, 1998-2009 *Journal of Infectious Diseases.* 2012;206(12):1862-71. DOI:

[10.1093/infdis/jis628](https://doi.org/10.1093/infdis/jis628)

15. Lam H, Wesolowski A, Hung G, Nguyen T, Nhat N, Todd S, *et al.* Nonannual seasonality of influenza-like illness in a tropical urban setting. *Influenza Other Respiratory Viruses.* 2018;12:742-754. DOI: [10.1111/irv.12595](https://doi.org/10.1111/irv.12595)

16. Hirve S, Newman LP, Paget J, Azziz-Baumgartner E, Fitzner J, Bhat N, *et al.* Influenza Seasonality in the Tropics and Subtropics - When to Vaccinate? *PLoS ONE.* 2016;11(4): e0153003. DOI: [10.1371/journal.pone.0153003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153003)

17. Ortíz PL, Pérez AE, Rivero A, Pérez A, Cangas JR, Lecha E. La variabilidad y el cambio climático en Cuba: potenciales impactos en la salud humana. *Rev Cub Sal Públ.* 2008;34(1). DOI: [10.1590/S0864-34662008000100008](https://doi.org/10.1590/S0864-34662008000100008)

18. República de Cuba. Actualización del Programa Nacional de Prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas. La Habana: Minsap; 2000. [acceso 17/03/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/sida/files/2012/01/prog-ira.pdf>

19. González E, Goyenechea A, Pérez A, López E, Pérez A, Oropesa S, Savón C. La vigilancia de la Influenza y otras Infecciones Respiratorias Agudas de la República de Cuba. *Rev Cubana de Med Trop.* 1988;40(2):119-37.

20. Azziz E, Dao ChN, NasreenSh, Bhuiyan MU, Mah-E-MuneerS, AlMamun A, *et al.* Seasonality, Timing and Climate Drivers of Influenza Worldwide. *J Infect Dis.* 2012 Sep 15;206(6):838-46. DOI: [10.1093/infdis/jis467](https://doi.org/10.1093/infdis/jis467)

21. Cheng PY, Palekar R, Azziz E, Iuliano D, Alencar AP, Brezee J, *et al.* Burden of influenza-associated deaths in the Americas, 2002-2008. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. August 2015;9(S1):13-21. DOI: [10.1111/irv.12317](https://doi.org/10.1111/irv.12317)
22. González E, Armas L, Pérez A, Goyenechea A, Aguirre J. Progreso de la vigilancia de las Infecciones Respiratorias Agudas de la República de Cuba. *Rev San Hig Pub*. 1993;67(4):305-14.
23. WHO. Manual for the Laboratory Diagnosis and Virological Surveillance of Influenza. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. p. 65-70. [acceso 10/02/2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1)
24. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. Based on Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977.
25. World Health Organization. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, Based on Recommendations of the Tenth Revision Conference, 1992. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
26. Gorina Y, Kelly T, Lubitz J, Hines Z. Trends in influenza and pneumonia among older persons in the United States. *Aging Trends*. 2008 [acceso 12/04/2020];(8):1-11. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/agingtrends/08influenza.pdf>
27. 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. DOI: [10.1371/journal.pone.0001296](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001296)
28. Liao, CM, Chang, SY, Chen SC, Chio CP. Influenza-associated Morbidity in Subtropical Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2009;13(5):589-99. DOI: [10.1016/j.ijid.2008.09.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.09.019)
29. Feng L, Shay D, Jiang, Y, Zhou H, Chen X, Zheng Y, *et al.* Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008. *Bull World Health Organ*. 2012;90(4):279-288B. DOI: [10.2471/BLT.11.096958](https://doi.org/10.2471/BLT.11.096958)
30. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Paim C, Lustig R, Fleming D. Modelling estimates of age-specific influenza-related hospitalisation and mortality in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2016; 16:481. DOI: [10.1186/s12889-016-3128-4](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3128-4)

31. Ballester J, Rodo X, Robine JM, Herrmann FR. European seasonal mortality and influenza incidence due to winter temperature. *Nat Clim Chang*. 2016 [acceso 12/04/2020];6(10):927-30. Disponible en: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2017AGUFMGC13E0821R>
32. Kessaram T, Stanley J, Baker MG. Estimating influenza-associated mortality in New Zealand from 1990 to 2008. *Other Respir Viruses*. 2015;9(1):14-9. doi: [10.1111/irv.12292](https://doi.org/10.1111/irv.12292)
33. Hong Z, Thompson W, Viboud C, Ringholz CM, Cheng P-Y, Steiner CI, *et al*. Hospitalizations Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012 May 15; 54(10): 1427-36. DOI: [10.1093/cid/cis211](https://doi.org/10.1093/cid/cis211)
34. Acosta Herrera B, Piñón Ramos A, Valdés Ramírez O, Arencibia Sánchez A, Savón Valdés CL, Oropeza Fernández S, *et al*. Una década de progresos en la vigilancia de laboratorio de los virus influenza en Cuba. *Rev Cuba Med Tropical*. 2017 [acceso 12/04/2020];69(3):11-26. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/276>
35. Xiaochen Li, Shuyun Xu, Muqing Yu, Ke Wang, Yu Tao, Ying Zhou, *et al*- Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Asthma & Immunology*, 2020;146(1):110-8. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Suset Oropesa Fernández*: conceptualización; investigación; metodología; supervisión; redacción - borrador original; redacción - revisión y edición.

*Armando H Seuc*: conceptualización; investigación; metodología; análisis formal; borrador original; redacción - revisión y edición.

*Edilberto Gonzalez Ochoa*: conceptualización; investigación; metodología; supervisión; Redacción - borrador original; redacción - revisión y edición.

*Ismell Alonso Alomá*: supervisión; análisis formal; redacción - revisión y edición.

*Manolo Díaz González*: conceptualización; redacción - revisión y edición.

*Odalys Valdés Ramírez*: conceptualización; curación de datos; investigación.

*Herio Toledo Vila*: conceptualización; investigación; metodología; supervisión.

*Clara Savón Valdés*: curación de datos; investigación; validación.

*Mayra Muné*: redacción - borrador original.

*Amely Arencibia García*: visualización.

*Isabel Martínez Mota*: redacción-borrador original.

*Javier Martínez Alfonso*: visualización.

*Guelsys González Báez*: curación de datos.

*Rosmery Roque Arrieta*: curación de datos.