

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis exploratorio de ondículas de los patrones de estacionalidad del dengue en Colombia

Julián Alfredo Fernández-Niño¹, Luz Mery Cárdenas-Cárdenas², Juan Eugenio Hernández-Ávila¹, Lina Sofía Palacio-Mejía¹, Carlos Andrés Castañeda-Orjuela²

¹ Centro de Información para Decisiones en Salud Pública (CENIDSP), Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

² Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El dengue tiene un comportamiento estacional asociado a los cambios climáticos, los ciclos del vector, los serotipos circulantes y las dinámicas poblacionales. El análisis de ondículas permite descomponer una serie de tiempo muy larga en sus componentes de tiempo calendario y periodo. Esta es la primera vez que se utiliza esta técnica para generar un modelo exploratorio del comportamiento del dengue en Colombia.

Objetivo. Examinar los patrones de estacionalidad interanual del dengue en Colombia, en particular en los cinco municipios más endémicos, para el periodo 2007 a 2012, y de los ciclos entre años entre 1978 y 2013 a nivel nacional.

Materiales y métodos. Se hizo un análisis exploratorio de ondículas con base en los datos de los casos incidentes de dengue reportados por semana epidemiológica en el periodo de 2007 a 2012, y por año, en el periodo de 1978 a 2013. Se utilizó un modelo autorregresivo de primer orden como hipótesis nula.

Resultados. Fue evidente el efecto de la epidemia de 2010 sobre la serie de tiempo a nivel nacional y la de los cinco municipios. Se observaron diferencias en los patrones de estacionalidad interanual por municipio. Asimismo, a nivel nacional se hallaron ciclos de dos a cinco años desde el 2004.

Conclusiones. El análisis de ondícula permite estudiar una serie de tiempo larga con patrones de estacionalidad variables, como en el caso del dengue en Colombia, e identificar diferencias por regiones. Es necesario explorar estos patrones en niveles de agregación inferiores y evaluar su relación con diversas variables predictoras.

Palabras clave: dengue/epidemiología, vigilancia epidemiológica, estudios de series temporales, estaciones del año, análisis de ondículas, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2869>

Exploratory wavelet analysis of dengue seasonal patterns in Colombia

Introduction: Dengue has a seasonal behavior associated with climatic changes, vector cycles, circulating serotypes, and population dynamics. The wavelet analysis makes it possible to separate a very long time series into calendar time and periods. This is the first time this technique is used in an exploratory manner to model the behavior of dengue in Colombia.

Objective: To explore the annual seasonal dengue patterns in Colombia and in its five most endemic municipalities for the period 2007 to 2012, and for roughly annual cycles between 1978 and 2013 at the national level.

Materials and methods: We made an exploratory wavelet analysis using data from all incident cases of dengue per epidemiological week for the period 2007 to 2012, and per year for 1978 to 2013. We used a first-order autoregressive model as the null hypothesis.

Results: The effect of the 2010 epidemic was evident in both the national time series and the series for the five municipalities. Differences in interannual seasonal patterns were observed among municipalities. In addition, we identified roughly annual cycles of 2 to 5 years since 2004 at a national level.

Conclusions: Wavelet analysis is useful to study a long time series containing changing seasonal patterns, as is the case of dengue in Colombia, and to identify differences among regions. These

Contribución de los autores:

Julián Alfredo Fernández-Niño, Juan Eugenio Hernández-Ávila y Lina Sofía Palacio-Mejía: participación en el diseño del estudio
Luz Mery Cárdenas-Cárdenas y Carlos Andrés Castañeda-Orjuela: recolección de la información

Julián Alfredo Fernández-Niño: análisis estadístico

Todos los autores contribuyeron con la interpretación de la información, y la redacción y aprobación final de manuscrito.

patterns need to be explored at smaller aggregate levels, and their relationships with different predictive variables need to be investigated.

Key words: Dengue/epidemiology, epidemiological surveillance, time series studies, seasons, wavelet analysis, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2869>

El dengue afecta a comunidades urbanas y periurbanas de 128 países tropicales y subtropicales, donde 3.970 millones de personas están en riesgo de contraer la infección (1). Para el 2010, se estimaba que anualmente ocurrían entre 284 y 528 millones de casos de dengue clásico en el mundo, y la región de las Américas ocupaba el tercer lugar en cuanto al número de casos de dengue clínicamente evidentes, después de Asia y África (2). En los últimos años la incidencia mundial del dengue ha mostrado una tendencia general al aumento, en particular en las Américas, Asia suroriental y el Pacífico occidental, en donde aumentó en 1,2 y 3 millones de casos en 2008 y 2013, respectivamente (3).

El dengue en Colombia todavía representa una importante proporción de la carga de enfermedad, pues genera una pérdida promedio anual estimada de 3.900 años de vida saludable ajustados por discapacidad (AVAD) (4). En el 2010, año en que ocurrió la que se considera la mayor epidemia de dengue de las últimas dos décadas en el país, se estima que se perdieron 57.017 AVAD a causa del dengue (4). Dada su alta incidencia, la enfermedad tiene un gran impacto en los sistemas de salud en términos de costos, los cuales aumentan con la gravedad clínica. En dos estudios se ha evaluado el impacto económico del dengue en Colombia. En uno de ellos se estimó que el promedio del costo directo de atención para el 2011 era de USD\$ 76,1 en los casos ambulatorios, de USD\$ 705,1 en los de pacientes hospitalizados con dengue, y de USD\$ 1.115,9 en aquellos de pacientes con dengue grave (5). En el segundo estudio, se estimó que en 2012 el promedio de los costos directos e indirectos por caso ascendía a USD\$ 202,3 para la atención ambulatoria del dengue, mientras que, para un caso de paciente hospitalizado o un caso de dengue grave, los costos alcanzaron USD\$ 497,9 y USD\$ 2.306,7, respectivamente (6).

En 2014, en Colombia se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Sivigila) 110.473 casos de dengue (tasa de incidencia de 413,5 por 100.000 habitantes), de los cuales 2,5 % correspondía a dengue grave y 53 % a casos en menores de 14 años (7). La incidencia del dengue en Colombia parece tener un comportamiento cíclico que tiende a repetirse cada tres o cuatro años (8). Entre el 2001 y el 2003 se produjeron diversos brotes de fiebre por dengue o dengue clásico, y el mayor pico se alcanzó en el 2002, con una incidencia anual de 372 casos por 100.000 habitantes (8). Como ya se mencionó, la mayor epidemia ocurrió en el 2010 cuando la incidencia anual llegó a ser de 577 casos por 100.000 personas (9). También, se registró un aumento de la proporción de casos de dengue grave entre el 2000 y el 2009, aunque esta disminuyó durante el 2010 y el 2011 (9). En este contexto, la mortalidad por dengue ha tenido un incremento, pues en la década de 1990 el número de muertes fue de 439, en tanto que en la década de 2000 a 2011 ocurrieron 1.040 muertes por dengue (9).

El dengue tiene un comportamiento estacional variable asociado a los cambios climáticos, los ciclos del vector, los serotipos circulantes y las dinámicas poblacionales (10,11), factores que interactúan de un modo complejo que aún no se ha comprendido del todo y que explican los cambios en los patrones de transmisión. Por esta razón, la transmisión del dengue en áreas endémicas se caracteriza por una falta de linealidad en la tendencia, una estacionalidad variable con ciclos entre años que varían en el tiempo y la aparición de epidemias periódicas combinadas con brotes a intervalos irregulares (10,11). Por ello, su análisis mediante modelos de series de tiempo convencionales o modelos lineales generalizados resulta poco adecuado, dado que estos, en general, no consideran los cambios en el comportamiento periódico de las series de tiempo (12), sino que asumen que sus propiedades matemáticas se conservan a lo largo de la serie. Así pues, el análisis estadístico de tales series de tiempo plantea retos metodológicos importantes que requieren de técnicas estadísticas más sofisticadas.

Correspondencia:

Luz Mery Cárdenas-Cárdenas, Observatorio Nacional de Salud, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 220 7700, extensión 1263

merlu_85@hotmail.com, lcardenasc@ins.gov.co

Recibido: 06/06/15; aceptado: 03/12/15

El análisis de ondículas permite tener en cuenta simultáneamente los cambios temporales y el comportamiento periódico de las series de tiempo, medir las asociaciones (coherencia) entre dos series de tiempo en cualquier banda de frecuencia (periodo) y en cada ventana de periodo (10-12) y, por último, puede usarse para separar los efectos estacionales de los efectos de la variabilidad interanual (10). Esta técnica se ha utilizado previamente en diversos estudios en otros países con contextos epidemiológicos similares a los de Colombia para entender la dinámica de la transmisión del dengue según la variabilidad estacional e interanual, principalmente en relación con los cambios climáticos (10-13); no obstante, hasta donde sabemos, los datos de dengue en Colombia no se han analizado mediante esta técnica. En este primer análisis se examinaron los patrones de estacionalidad interanual del dengue en el país y en sus cinco municipios más endémicos en el periodo de 2007 a 2012, así como de los ciclos entre años de 1978 a 2013 a nivel nacional.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio ecológico exploratorio de varios periodos y lugares a nivel nacional y, en particular, de los cinco municipios más endémicos para dengue en el país (Cali, Bucaramanga, Medellín, Cúcuta e Ibagué). Este primer estudio pretende ser el punto de partida de diseños analíticos, pero, por lo pronto, solo se exploraron las diferencias en los patrones de estacionalidad entre los municipios más endémicos para ilustrar la utilidad de la técnica de ondículas, así como los patrones de los ciclos entre años a nivel nacional en un periodo más amplio.

Fuente de los datos

Los casos de dengue a nivel nacional y en los cinco municipios más endémicos del país por semana epidemiológica entre 2007 y 2012 se obtuvieron del Sivigila (7), el cual es el referente de información en el país para los eventos de interés en salud pública. Para el análisis entre años, los datos sobre los casos de dengue se obtuvieron del Ministerio de Salud y Protección Social para los años 1978 a 2003 (14) y del Sivigila para el periodo 2004 a 2013.

Análisis estadístico

El análisis de ondículas es una descomposición local espectral de una serie de tiempo en sus dos componentes: tiempo (t) y frecuencia-periodo (τ)

(12,15). Estadísticamente, la transformada de ondícula (*wavelet*) descompone una señal usando funciones (ondículas), que se estrechan cuando las características de alta frecuencia están presentes, y se ensanchan en las estructuras de baja frecuencia (12,15). Esta descomposición produce una buena localización en tiempo y frecuencia (o periodo) de la intensidad de la señal, la cual es adecuada para la investigación de la evolución temporal de las señales aperiódicas y transitorias. El análisis de ondículas es una descomposición de tiempo y frecuencia con una compensación óptima entre el tiempo y la resolución de la frecuencia, que permite revelar cómo los componentes estacionales de una serie cambian con el tiempo. En una serie epidemiológica de tiempo, la intensidad equivale al número de casos de una enfermedad en un momento del tiempo, el tiempo calendario depende de la frecuencia con que se reportan o analizan los casos, y el efecto de periodo se refiere al patrón de ciclos dentro de la intensidad (12).

Esta técnica es particularmente útil cuando la serie de tiempo no conserva sus propiedades matemáticas a lo largo del tiempo. Desde el punto de vista epidemiológico, esto sucede cuando se dan cambios en la estacionalidad de un fenómeno o este tiene patrones complejos y ruidosos, como puede pasar con series de tiempo muy largas, o en el caso de las enfermedades infecciosas cuando cambian los patrones de transmisión debido a los cambios en el tiempo de los factores determinantes de su aparición (16). Esta técnica se ha utilizado ampliamente en epidemiología para el análisis del comportamiento de las enfermedades infecciosas, especialmente para analizar su relación con las variables climáticas (12,17-25).

En resumen, de una señal $x(t)$ (una serie de tiempo), se desprende una función de ondícula definida como sigue:

$$\Psi_x(\alpha, \tau) = \frac{1}{\sqrt{\alpha}} \int_{-\infty}^{\infty} X(t) \Psi^* \left(\frac{t-\tau}{\alpha} \right) dt = \int_{-\infty}^{\infty} X(t) \Psi^*(t) dt,$$

donde $x(t)$ representa la serie de tiempo de cada valor de x (la intensidad) en cada tiempo t , siendo α la ventana dentro de la cual se examina el cambio en cada coordenada bidimensional de tiempo calendario (t) y periodo (τ), y donde Ψ es la función de ondícula. La transformada de ondícula aparece básicamente como un filtro lineal cuya función de respuesta está dada por la función de ondícula; la función de Morlet es la más utilizada en epidemiología (18) y fue la empleada en el presente estudio.

La interpretación del análisis de ondículas deriva de la lectura de gráficas en dos dimensiones, en las cuales el eje de las Y corresponde al periodo (τ) y, el eje de las X, al tiempo (t). Por periodo (τ) nos referimos al ciclo, es decir, a la frecuencia de los picos, y por tiempo (t) nos referimos al tiempo calendario, de modo que para cada coordenada (t, τ), se estima el valor de la función de ondícula. Según el grado de intensidad de dicha función en cada punto (t, τ), el análisis gráfico presenta un color más cálido, es decir, a mayor intensidad mayor calidez del color de manera que se pueden observar simultáneamente las áreas de periodo-tiempo donde se presenta la mayor intensidad de la infección. Además, aquellas áreas estadísticamente significativas bajo la hipótesis nula aparecen bordeadas por una línea oscura.

Los efectos se deben analizar dentro de un cono de influencia para eliminar los efectos limítrofes, ya que el análisis supone una circunvolución en la serie de tiempo en la cual se conecta el último punto con el primero. Debe mencionarse que, para este trabajo, se recurrió al análisis estándar desarrollado en otras aplicaciones similares recientes (10-12). Los detalles matemáticos de este modelo exceden el alcance de este estudio, en el cual se hace una aplicación empírica específica, pero pueden consultarse en la literatura científica pertinente (15-16,19).

Para el presente análisis, se obtuvo la raíz cuadrada del número de casos de dengue por semana epidemiológica para manejar la variabilidad de la serie a lo largo del tiempo y para normalizar su amplitud, tal como se ha hecho en varios estudios previos que utilizan esta técnica, en algunos de los cuales se analizaron las series de tiempo para el dengue (16-21). En todas las aplicaciones conocidas en epidemiología, se usan como medida de intensidad los casos en lugar de las proporciones o tasas de incidencia.

Para determinar la significación estadística, se consideró que, por lo general, en las enfermedades infecciosas hay una autocorrelación de los casos debido al hecho evidente de que la transmisión depende frecuentemente de una misma fuente de infección, o al menos varios de los casos compartan una fuente, o puede haber puntos clave por el inicio de brotes epidémicos con factores determinantes comunes. En consecuencia, estadísticamente es esperable que en cualquier punto de tiempo dado, la incidencia se asocie con la del punto de tiempo anterior. Por esta razón, estas series de tiempo son

más propensas a variar en períodos más largos y a mostrar supuestos patrones de estacionalidad debido a la autocorrelación.

Dado que el análisis exploratorio de la serie de casos de dengue en Colombia puso en evidencia una autocorrelación de primer orden, con el fin de incorporar la posible influencia de la autocorrelación de corto plazo en las características de largo plazo, la hipótesis nula no fue el ruido blanco, sino que se definió que la variabilidad de la serie temporal observada era equivalente a la variabilidad esperada de un proceso aleatorio con autocorrelación de primer orden (16), tal como se propuso en la metodología de un estudio similar (10). Las áreas significativas con un alfa de 0,05 se señalaron como áreas sombreadas.

Todos los análisis se hicieron con el paquete *biwavelet 3.2.0* de la *R Foundation for Statistical Computing*.

Resultados

La figura 1 presenta la serie de tiempo en semanas epidemiológicas entre el 2007 y el 2012 para todo el país, y la descomposición del espectro de poder de su ondícula. Este espectro de poder se vio notoriamente afectado por la gran epidemia del 2010, de manera que ocultó otros potenciales efectos estacionarios con una significación relativamente menor. Cuando la intensidad en un periodo (t^{**} - t^*) determinado (como el año 2010) es tan alta, la función Ψ (t, τ) para todo el vector de la ondícula dentro de (t^{**} - t^*) afecta un amplio rango de periodos y dificulta la determinación de la estacionalidad. La figura 2 muestra el mismo análisis con exclusión del año 2010, es decir, como si la epidemia no se hubiera presentado, lo cual es válido dado que el análisis en el primer ejercicio pretendía determinar, ante todo, la estacionalidad interanual. Se observó, entonces, que en el 2007, y menos claramente en el 2008, hubo ciclos estadísticamente significativos cada cuatro a ocho semanas. En el 2009 se halló un amplio rango del efecto de periodo, aunque esto podría explicarse porque la epidemia comenzó realmente en dicho año, como se observa en la serie de tiempo.

En la figura 3 se presentan las series de tiempo y sus respectivos espectros de poder para los cinco municipios más endémicos del país. En todos, exceptuando Cúcuta, hubo un efecto muy acentuado de la epidemia de 2010. En Cúcuta se observó un patrón estacional que, aunque no fue continuo, sí fue relativamente constante a lo largo

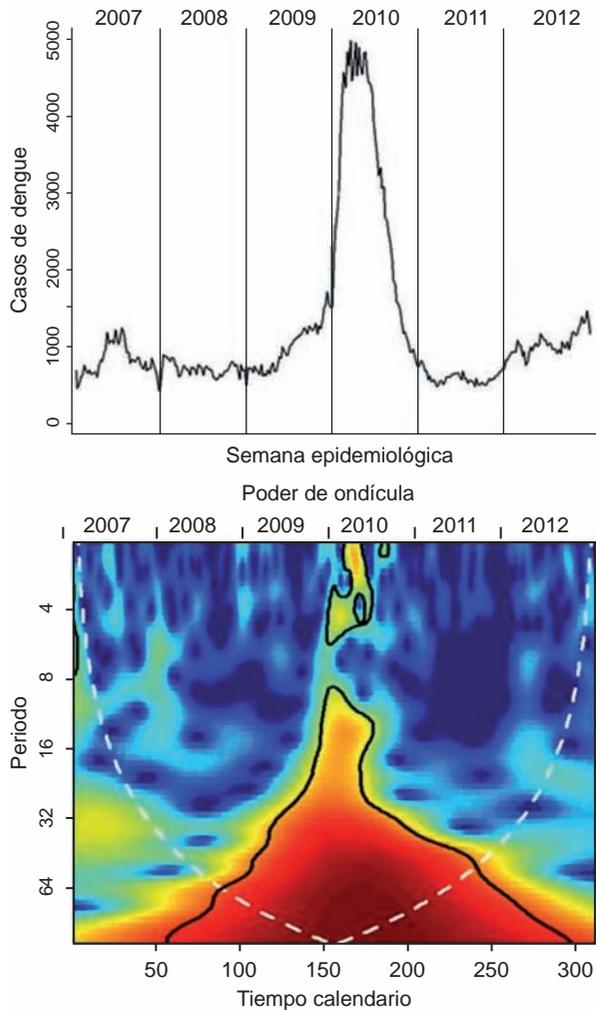


Figura 1. Serie de tiempo de los casos de dengue a nivel nacional y su respectivo análisis de ondículas, 2007-2012. El tiempo calendario y el periodo se expresan en semanas epidemiológicas. En el caso del tiempo calendario, son semanas consecutivas, y 1 corresponde a la primera semana epidemiológica de 2007. Los colores más cálidos denotan una gran intensidad; las áreas bordeadas de negro indican efectos estadísticamente significativos con un alfa de 0,05; la raya blanca punteada es el cono de influencia, y los efectos dentro del cono son aquellos que no se ven afectados por el efecto límite de la circunvolución de la serie.

del tiempo, con ciclos cortos estadísticamente significativos de cuatro a ocho semanas en algunos años, pero muy localizados en el tiempo, por lo que no hubo claridad de que constituyera un verdadero efecto estacional. El hecho de que no hubiera sido continuo refleja que, de existir este patrón de ciclos, estuvo muy localizado en el tiempo y no fue constante dentro de cada año. En el resto de municipios no se identificaron efectos de periodo corto o largo, a excepción del año 2010, que permitieran sugerir una estacionalidad interanual.

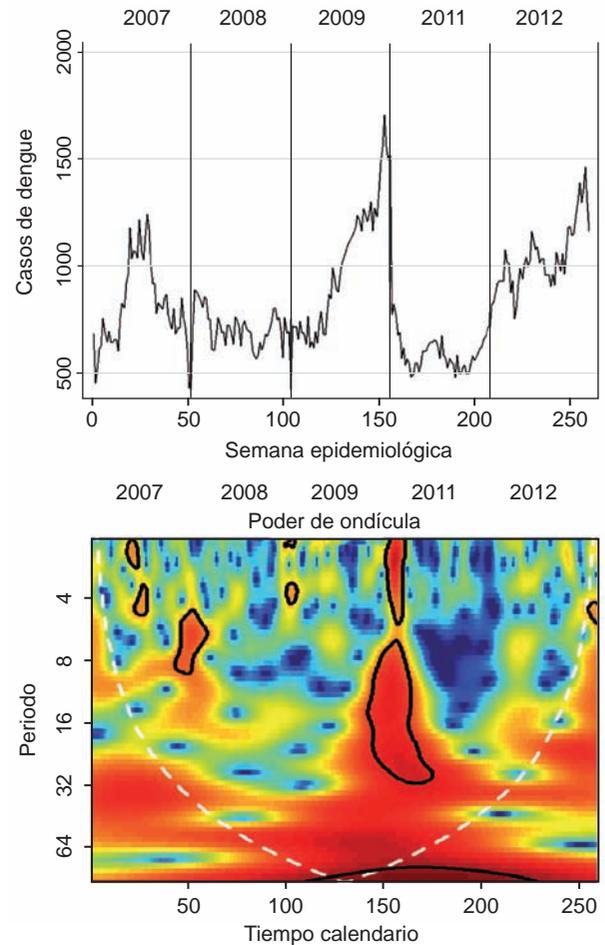


Figura 2. Serie de tiempo de los casos de dengue a nivel nacional y su respectivo análisis de ondículas (excluida la epidemia de 2010), 2007-2012. El tiempo calendario y el periodo se expresan en semanas epidemiológicas. En el caso del tiempo calendario, son semanas consecutivas, y 1 corresponde a la primera semana epidemiológica de 2007. Los colores más cálidos denotan una gran intensidad; las áreas bordeadas de negro indican efectos estadísticamente significativos con un alfa de 0,05; la raya blanca punteada es el cono de influencia, y los efectos dentro del cono son aquellos que no se ven afectados por el efecto límite de la circunvolución de la serie.

En la figura 4 se presentan las series y sus espectros de poder para los cinco municipios más endémicos del país, de nuevo con exclusión del 2010. Se observaron patrones variables en cada municipio. Por ejemplo, en todos los municipios analizados, excepto en Cali, se hallaron ciclos no continuos pero permanentes de cuatro a ocho semanas, que fueron estadísticamente significativos y se localizaron en el 2007 y el 2008, los cuales no fueron visibles (salvo en Medellín) en el 2011 ni en el 2012. En el caso de Medellín, llamó la atención que estos ciclos se mantuvieran, aunque

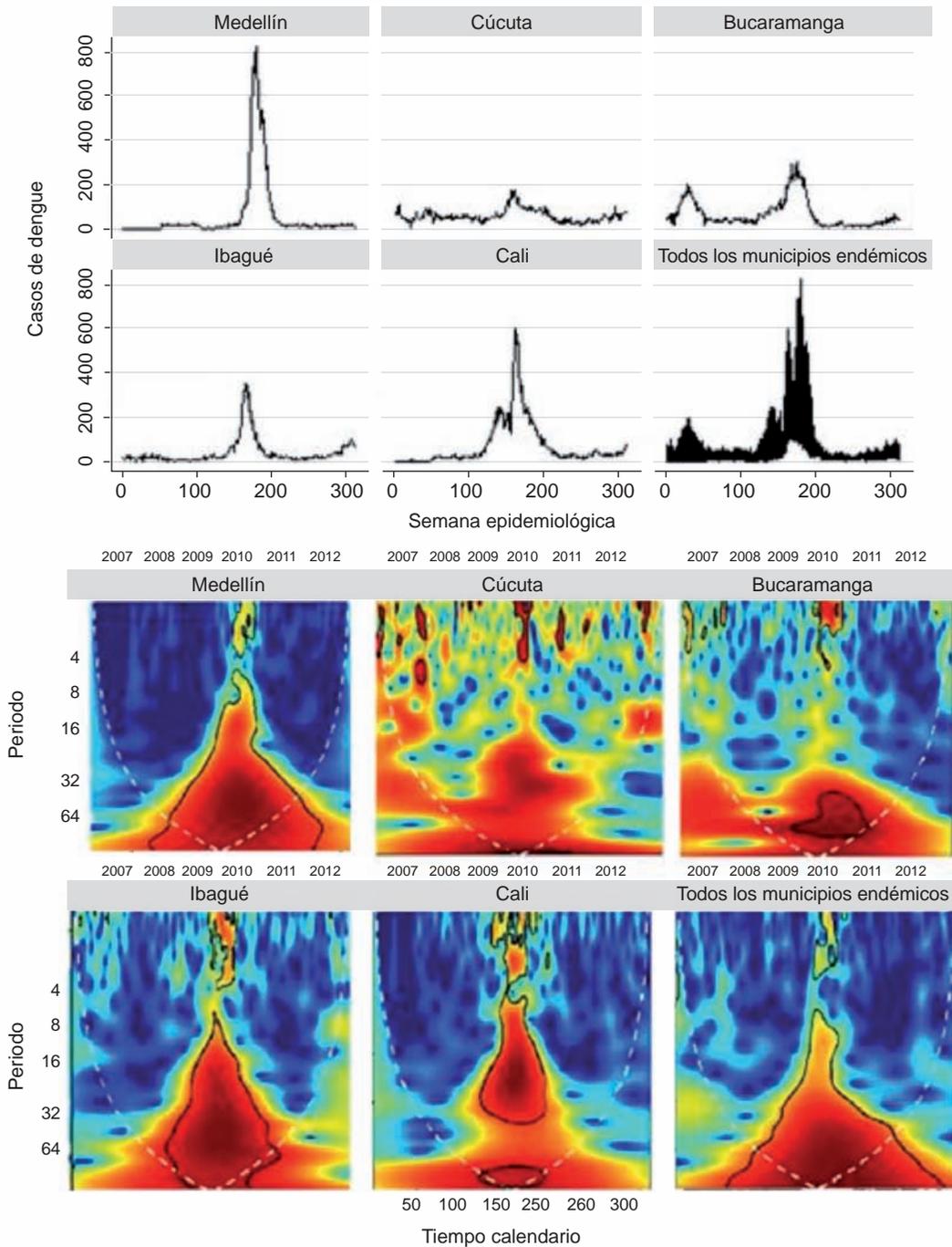


Figura 3. Series de tiempo de los casos de dengue y sus respectivos análisis de ondículas en los cinco municipios más endémicos del país, 2007-2012

El tiempo calendario y el periodo se expresan en semanas epidemiológicas. En el caso del tiempo calendario, son semanas consecutivas, y 1 corresponde a la primera semana epidemiológica de 2007. Los colores más cálidos denotan una gran intensidad; las áreas bordeadas de negro indican efectos estadísticamente significativos con un alfa de 0,05; la raya blanca punteada es el cono de influencia, y los efectos dentro del cono son aquellos que no se ven afectados por el efecto límite de la circunvolución de la serie.

de forma muy discontinua, a lo largo de todos los años del estudio, aunque debe considerarse que estos últimos también reflejaron el comienzo de la epidemia en el 2009 y que hubo un efecto de salto

en el tiempo. A pesar de estos hallazgos, no hubo un patrón claro y continuo que permitiera sugerir un patrón estacional interanual claro y constante en todos los años.

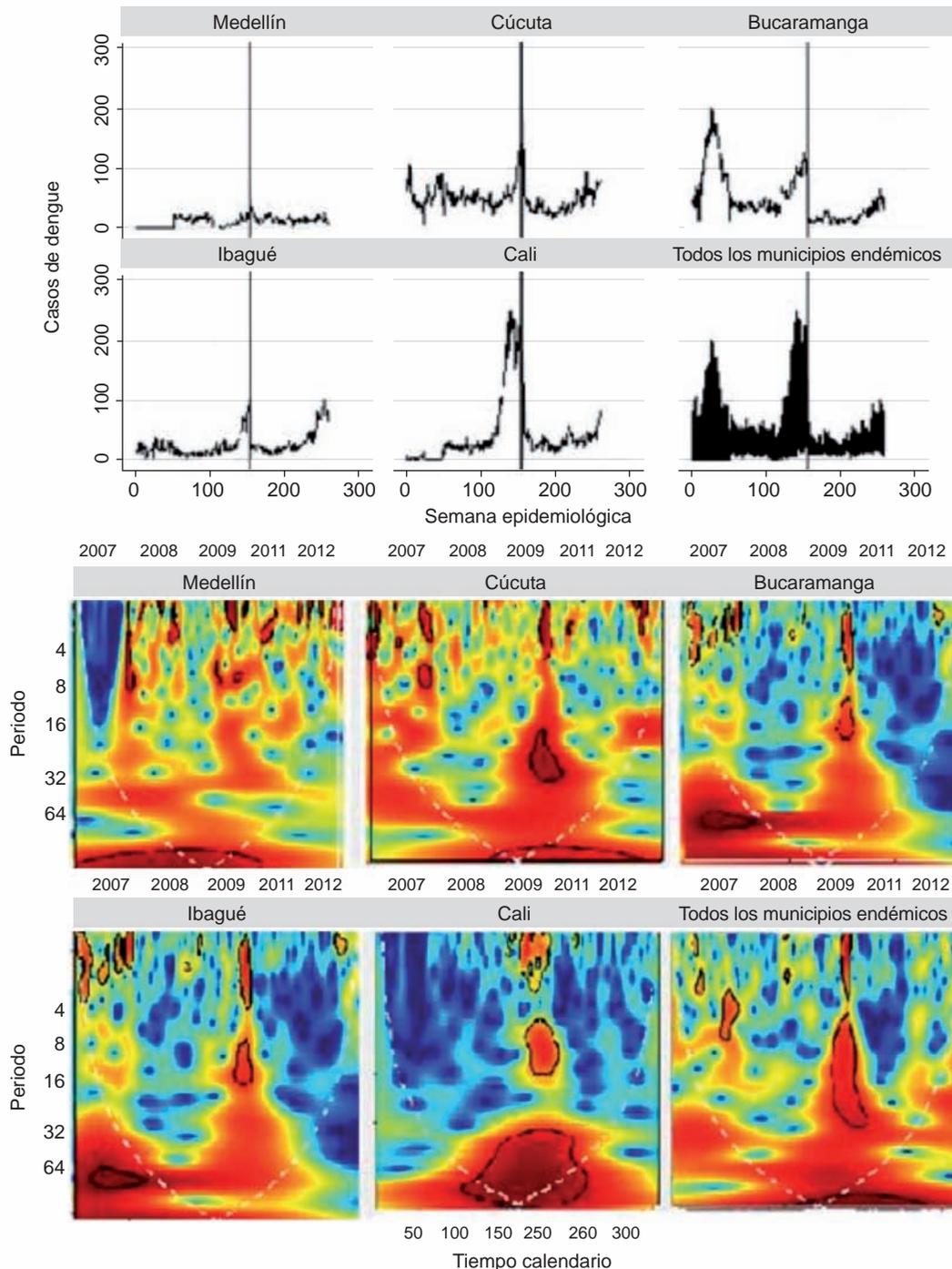


Figura 4. Series de tiempo de los casos de dengue y sus respectivos análisis de ondículas en los cinco municipios más endémicos del país (excluida la epidemia de 2010), 2007-2012

El tiempo calendario y el periodo se expresan en semanas epidemiológicas. En el caso del tiempo calendario, son semanas consecutivas, y 1 corresponde a la primera semana epidemiológica de 2007. Los colores más cálidos denotan una gran intensidad; las áreas bordeadas de negro indican efectos estadísticamente significativos con un alfa de 0,05; la raya blanca punteada es el cono de influencia, y los efectos dentro del cono son aquellos que no se ven afectados por el efecto límite de la circunvolución de la serie.

Por último, para ampliar la perspectiva se presenta la serie temporal anual y su correspondiente espectro de poder de ondícula a nivel nacional

desde 1978 hasta 2013 (figura 5). Se observaron ciclos de dos a cinco años, los cuales han sido intensos desde 1995. Hay que tener en cuenta

que, al ser anuales, estos datos son limitados debido a los pocos puntos de observación y la consecuente baja resolución. Ello explicaría que los efectos solo fueran significativos a partir del 2004, aunque desde años atrás se evidenciaba cierto halo de intensidad asociado a estos ciclos. Asimismo, aunque este efecto de ciclo se mantuvo más allá de este año, se vio afectado por los efectos limítrofes, en especial, porque la epidemia de 2010 se produjo cerca del fin de la observación, que fue el 2013.

Discusión

Este artículo presenta la primera implementación exploratoria del análisis de ondículas en el estudio de la incidencia del dengue en Colombia. Esta técnica ya había sido utilizada previamente en diversos contextos epidemiológicos, incluidos

algunos relativamente similares al colombiano, para determinar diferencias en los patrones estacionarios de la enfermedad (10,13,20,22). En Perú, por ejemplo, el análisis de ondículas permitió recientemente encontrar diferencias en los ciclos de transmisión en las tres grandes regiones de ese país: costa, sierra y selva (20). En estudios similares realizados en otros países, esta técnica (18,21-25) se ha empleado no solo para el estudio de la estacionalidad del dengue, sino también, para el del comportamiento histórico de otras enfermedades infecciosas como el cólera (12), el sarampión (12,17) y la influenza (21).

El análisis presentado aquí es exploratorio y permite solamente ilustrar la utilidad de la técnica para detectar diferencias regionales en la transmisión, en especial, cuando estas cambian en el tiempo. Se trata de un método no paramétrico que utiliza toda la información de la serie derivada del vector $X(t)$, lo cual es especialmente útil cuando las propiedades estadísticas de la serie varían en el tiempo y se quiere comprender globalmente la transmisión. Ciertamente, la técnica tiene una orientación acentuadamente gráfica, que no permite resumir el fenómeno en un número parsimonioso de parámetros, como en los modelos estadísticos convencionales, porque el espectro de poder de ondícula al final se presenta como una área bidimensional y las pruebas estadísticas se aplican sobre estas mismas áreas, de modo que no hay inferencia sobre uno o varios parámetros, como en las series de tiempo, sino que se usan "series de tiempo sustitutas" como hipótesis nulas (16).

Una limitación del análisis gráfico es que, cuando estas áreas (t, τ) son estadísticamente significativas, aparecen como coordenadas variables e irregulares que por lo mismo son difíciles de delimitar con precisión. Sin embargo, la comprensión de este comportamiento nacional y particular requeriría de datos sobre el cambio en los factores determinantes de la transmisión, lo cual excede el alcance de este estudio.

En esta aplicación en concreto, se encontró que en una epidemia como la del 2010 (que equivale a 52 periodos, es decir, a una quinta parte de la serie y con un patrón unimodal de único pico), la técnica no permite determinar cabalmente los patrones de estacionalidad interanual, en especial porque se trató de una epidemia de gran intensidad, ya que por fuera del periodo epidémico se podrían ocultar los efectos estacionarios de periodos más cortos,

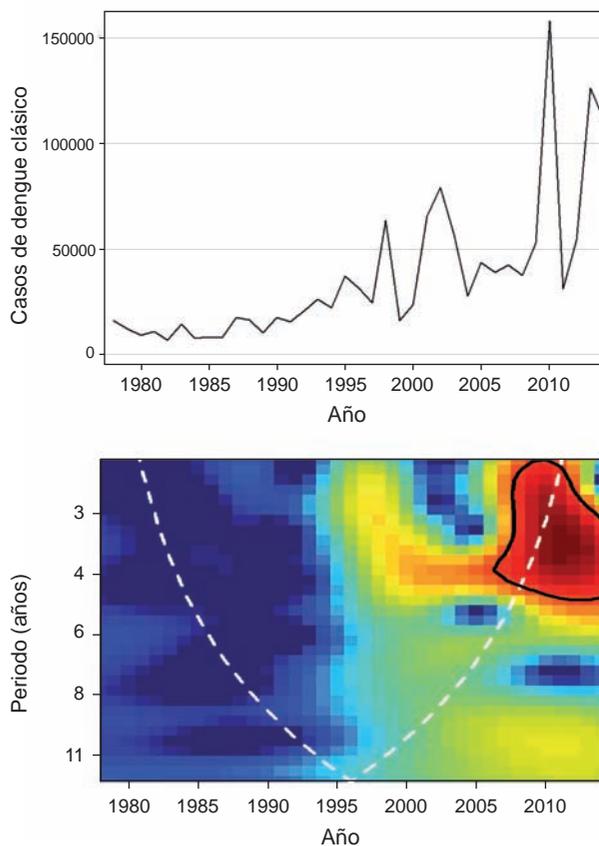


Figura 5. Serie de tiempo de los casos anuales de dengue a nivel nacional y su respectivo análisis de ondículas, 1978-2013. El tiempo calendario y el periodo se expresan en años. Los colores más cálidos denotan una gran intensidad; las áreas bordeadas de negro indican efectos estadísticamente significativos con un alfa de 0,05. La raya blanca punteada es el cono de influencia, y los efectos dentro del cono son aquellos que no se ven afectados por el efecto límite de la circunvolución de la serie.

debido a las acentuadas diferencias relativas en el espectro de poder (16). El análisis de ondículas sería mucho más útil para descomponer una serie de tiempo en la que los brotes no se extendieran por tantos periodos. En el caso de requerirse el estudio de series de tiempo con uno o varios brotes de larga duración (larga en relación con el periodo), se necesitarían series de tiempo más largas para así poder identificar los patrones de los ciclos. Fue por esta razón que se amplió el horizonte al examinar la ciclos entre años de 1978 a 2013 (figura 5).

Se han encontrado ciclos estacionales del dengue entre años en diversos estudios relativamente coincidentes con los hallazgos de este trabajo. Los patrones de ciclos entre años hallados ya habían sido sugeridos en un estudio previo en Colombia, en el cual se analizó la incidencia del dengue entre 2004 y 2013, y se evidenciaron ciclos de tres a cuatro años (8). Los hallazgos en otras partes del mundo sugieren la presencia de ciclos de dos años en Ecuador (13), de dos a tres años en Tailandia y Vietnam (18,24), y de tres a seis años en Puerto Rico (10); no obstante, la periodicidad del dengue continúa siendo objeto de estudio y discusión. Entre los potenciales factores determinantes de estos ciclos se encuentran los cambios climáticos, la circulación viral, la inmunidad de las poblaciones y las condiciones propias de cada región (13), lo cual hace que la comprensión y la predicción de los patrones de los ciclos del dengue sean complejas.

Este análisis también permitió sugerir posibles diferencias en los patrones estacionarios interanuales entre municipios, incluso en este caso en que los cinco estudiados son muy endémicos, lo cual constituye otro beneficio potencial de la técnica como sustento en la adopción de decisiones (10). La capacidad del análisis de ondículas para comparar la transmisión entre regiones ya había sido puesta a prueba en otros contextos epidemiológicas (10,20). Con relación a las diferencias en los patrones de los ciclos interanuales del dengue, un estudio en Brasil determinó ciclos de la infestación del vector con una periodicidad de una a cuatro semanas, especialmente al final de la primavera e inicio del verano (23); pero, hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan reportado la periodicidad interanual de la incidencia del dengue con datos por semanas, lo cual podría generar un mayor interés por la periodicidad entre años. Aunque este análisis de ondículas permitió sugerir cierta heterogeneidad regional en la transmisión, no se

identificó un patrón claro y continuo que mostrara una pauta estacional interanual de forma clara y constante en todos los seis años de estudio.

Este esfuerzo de análisis a nivel de municipio se hizo porque una limitación general de los trabajos que han empleado esta técnica para analizar la transmisión del dengue, es que se hicieron en niveles de agregación muy altos, y tanto las comparaciones como el análisis de una región reflejan un comportamiento forzosamente agregado que no reconoce la heterogeneidad interna de los ciclos de transmisión y sus factores determinantes, por lo que probablemente el método sea útil solo en niveles de agregación más bajos, con unos patrones de transmisión y de factores determinantes relativamente homogéneos en lo geográfico y en cada momento del tiempo. En caso de unidades muy altas, los ciclos no podrían determinarse si no son homogéneos y, además, sincrónicos en el tiempo, o si los factores determinantes de la transmisión son diferentes.

En este análisis se encontraron diferencias en los ciclos estacionales por municipio, especialmente en Cúcuta y Medellín, en todos los años de estudio. Lo anterior resulta relevante si se considera que estos dos municipios pertenecen a las regiones del centro-oriente y centro-occidente del país, que, si bien no tienen el mayor número de población expuesta al dengue, sí contribuyen con la mayor carga de enfermedad del país, aproximadamente, 60 % de los casos (14). Con base en la bibliografía consultada, las diferencias encontradas en los ciclos estacionales de Medellín y Cúcuta, además de responder a los factores climáticos y a las condiciones sociales, podrían explicarse por el hecho de ser ciudades densamente pobladas con importante actividad comercial, gran movilidad de la población, circulación simultánea de los cuatros serotipos del virus del dengue (14), y, probablemente, con problemas de control del vector debidos a la resistencia de *Aedes aegypti* a los insecticidas, tal como se ha reportado en estudios en Cúcuta y en otros municipios del país (26,27).

La condición de Cúcuta como municipio de frontera terrestre entre Colombia y Venezuela constituye una importante situación de interés para la vigilancia epidemiológica. Según lo reportado por el Observatorio Nacional de Salud para el año 2012, el dengue fue el evento de interés en salud pública de mayor incidencia en los municipios de frontera, siendo Cúcuta uno de los municipios

fronterizos con mayor número de reportes (28). La circulación del virus del dengue entre diferentes países, y su posible repercusión en la periodicidad de la infección, requieren de acciones para el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica en dichas áreas.

Se necesitan estudios analíticos que utilicen análisis de coherencia a nivel del país, las regiones y los municipios para entender los factores determinantes de las diferencias geográficas y temporales. Entre dichos factores sobresalen los cambios climáticos, los ciclos del vector, los serotipos circulantes y las dinámicas poblacionales (10,13,20). De todos ellos, el clima ha sido uno de los factores más estudiados, específicamente los cambios de la temperatura, la precipitación y la humedad, los cuales influyen en los procesos de alimentación, supervivencia y proliferación del vector, así como en la replicación del virus (11,29,30). Los resultados de los estudios hechos en Ecuador sugieren que existe coherencia entre la incidencia del dengue y la temperatura en ciclos bianuales y anuales (13), mientras que en Vietnam se han encontrado asociaciones del dengue con la humedad, la temperatura y la precipitación en modo anual (24). Asimismo, se ha encontrado coherencia entre la abundancia de *A. aegypti* y las estaciones climáticas, especialmente al final de la primavera e inicio del verano en Brasil (23). Sin embargo, la relación entre el clima, el ciclo del vector y la transmisión es compleja y está muy lejos de ser entendida. Debe considerarse, además, que hay muchos más factores que afectan la transmisión y que su interacción dinámica produce diversos patrones de transmisión que no siempre corresponden a lo esperado.

Del mismo modo, la evidencia en torno al efecto de la variabilidad climática interanual y entre periodos de más años, y su relación con los cambios climáticos en la transmisión y la propagación del dengue, tampoco es del todo concluyente (10). Así, por ejemplo, con relación a la asociación entre la incidencia del dengue y el fenómeno de El Niño, la evidencia parece sugerir que las epidemias periódicas podrían asociarse con este fenómeno (10,11); no obstante, la información existente no permite aún llegar a conclusiones definitivas. En países como Puerto Rico y Tailandia se encontró que la incidencia del dengue se asociaba con el fenómeno de El Niño, pero en México no se encontró dicha asociación (10). Debe comprenderse que la relación entre clima global, clima local, ciclo del vector y transmisión de la enfermedad no

ha podido demostrarse en la práctica. Sin duda, estas relaciones existen, pero son complejas y no lineales, y probablemente existan muchos elementos modificadores del efecto, lo cual lleva a concluir que la transmisión sería el resultado de la interacción dinámica entre todos estos factores y otros que aún no se conocen, incluida la vulnerabilidad inmunitaria de la población frente a la transmisión.

Parte de las divergencias en torno al efecto de los fenómenos climáticos en la transmisión podría deberse a que, en estos estudios, el análisis se ha hecho a nivel de país y enfocado en los ciclos de transmisión, de manera que las condiciones locales (climáticas, entomológicas y epidemiológicas) que se verían afectadas por el clima son diferentes. Estos análisis reflejan, entonces, un efecto promedio y no particularizado localmente. En este sentido, estas relaciones deben analizarse en Colombia, aunque con un enfoque de regiones más localizado, dada la gran heterogeneidad climática del país, lo cual explicaría que en los diversos estudios no se haya encontrado un efecto claro de los fenómenos climáticos regionales.

Otro factor de importancia en salud pública que no se ha documentado en el país es el efecto de las medidas de control. Con respecto a otras enfermedades, el análisis de ondículas ha revelado que el control puede producir cambios drásticos en la intensidad y en el patrón de los ciclos, como se ha observado en el sarampión o el cólera (12), con periodos cada vez más largos entre ciclos. Así, el presente análisis podría servir para evaluar los efectos de las medidas de control sobre los ciclos del dengue e, incluso, para comparar diversas intervenciones de largo plazo.

Este primer estudio es un buen punto de partida para el desarrollo de nuevas investigaciones científicas que permitan analizar a profundidad las diferencias en los patrones estacionales del dengue, sus determinantes y su variación en el tiempo. Esta aplicación exploratoria permitió demostrar que, dado el comportamiento variable del dengue en Colombia, el análisis de ondículas puede ser de utilidad para entender mejor su transmisión y sus factores determinantes, incorporando datos de variables climáticas, entomológicas, poblacionales y de control en nuevos estudios. Por otro lado, esta técnica podría implementarse de modo rutinario en los sistemas de vigilancia para respaldar la evaluación y la adopción de decisiones de control, y para la vigilancia de los cambios a mediano y

largo plazo de la transmisión a nivel nacional y en cada municipio endémico. La disponibilidad de aplicaciones gratuitas como la empleada en este estudio hace posible su uso, y sus potenciales aportes al proceso de adopción de decisiones en salud pública son prometedores.

Dada su naturaleza ecológica, la principal limitación de este estudio se refiere a la utilización de datos secundarios. El análisis de ondulaciones depende de la calidad de la información, del registro adecuado del total de casos de dengue y del correcto registro de la fecha y lugar de su aparición. Si bien el Sivigila es el referente de información sobre el dengue y sobre otros 81 eventos de interés en salud pública en Colombia, en términos de la cobertura de la notificación y la calidad de la información, los reportes consultados presentan algunas deficiencias (31-33). En estudios previos sobre la situación del sistema de vigilancia de los casos de dengue en Colombia, se concluyó que la cobertura de la notificación no es del 100 %, y se señalan deficiencias en la notificación, así como desconocimiento de los lineamientos nacionales de vigilancia en salud y resistencia de algunos prestadores de servicios a integrarse al sistema por considerar las actividades como una carga adicional (32), aspecto que también se plantea en un estudio sobre la cobertura del Sivigila, en el cual se encontró que en el 2012 era de 58,5 % (33).

Además, en estudios realizados en diferentes ciudades endémicas del país se han reportado niveles bajos de concordancia y sensibilidad entre la notificación de dengue al Sivigila y las definiciones clínicas sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (30). Esta limitación no invalida, sin embargo, la utilidad de los resultados de este estudio, más cuando la estacionalidad se analizó a nivel nacional y en los municipios más endémicos, y, por el contrario, reitera la necesidad del fortalecimiento del Sivigila, lo que combinado con estrategias de análisis como la que aquí se presenta, representaría un respaldo importante a las decisiones en salud pública, pues la conjugación de los sistemas de vigilancia y las técnicas de análisis automatizadas tiene posibilidades enormes que deben tenerse en cuenta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. **Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, *et al.*** Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1760. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
2. **Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.*** The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
3. **World Health Organization.** Dengue and severe dengue. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
4. **Castro RR.** Costos del dengue en Colombia (2010-2012). Impacto en salud pública. Fecha de consulta: 29 de abril de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=25900&Itemid=
5. **Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Álvis-Guzmán N, Olarte A, Rodríguez H, Camargo G, *et al.*** Burden of disease and economic impact of dengue and severe dengue in Colombia, 2011. *Value Health Reg Issues.* 2012;1:123-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2012.09.014>
6. **Castro-Rodríguez R, Galera-Gélvez K, López-Yescas JG, Rueda-Gallardo JA.** Costs of dengue to the health system and individuals in Colombia from 2010 to 2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:709-14. <http://dx.doi.org/doi:10.4269/ajtmh.14-0386>
7. **Instituto Nacional de Salud.** Informe del evento dengue, hasta el periodo epidemiológico XIII, Colombia, 2014. Fecha de consulta: 2 de mayo de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Paginas/informes-de-evento.aspx>
8. **Castrillón JC, Castaño JC, Urcuquí S.** Dengue in Colombia: Ten years of database records. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32:22-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000200004>
9. **Villar LA, Rojas DP, Besada-Lombana S, Sarti E.** Epidemiological trends of dengue disease in Colombia (2000-2011): A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003499. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003499>
10. **Johansson MA, Cummings DA, Glass GE.** Multiyear climate variability and dengue—El Niño southern oscillation, weather, and dengue incidence in Puerto Rico, Mexico, and Thailand: A longitudinal data analysis. *PLoS Med.* 2009;6:e1000168. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000168>
11. **Thai KT, Anders KL.** The role of climate variability and change in the transmission dynamics and geographic distribution of dengue. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011;236: 944-54. <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2011.010402>
12. **Cazelles B, Chávez M, Magny GC, Guégan JF, Hales S.** Time-dependent spectral analysis of epidemiological time-series with wavelets. *J R Soc Interface.* 2007;4:625-36. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2007.0212>
13. **Stewart-Ibarra AM, Muñoz AG, Ryan SJ, Ayala EB, Borbor-Córdova MJ, Finkelstein JL, *et al.*** Spatiotemporal clustering, climate periodicity, and social-ecological risk

- factors for dengue during an outbreak in Machala, Ecuador, in 2010. *BMC Infect Dis.* 2014;14:610. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-014-0610-4>
14. **Padilla JC, Rojas DP, Sáenz-Gómez R.** Dengue en Colombia. Epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. Bogotá: Guías de Impresión Ltda; 2012.
 15. **Cazelles B, Hales S.** Infectious diseases, climate influences, and nonstationarity. *PLoS Med.* 2006;3:e328. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030328>
 16. **Cazelles B, Cazelles K, Chávez M.** Wavelet analysis in ecology and epidemiology: Impact of statistical tests. *J R Soc Interface.* 2013;11:20130585. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2013.0585>
 17. **Grenfell BT, Bjørnstad ON, Kappey J.** Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature.* 2001;414:716-23. <http://dx.doi.org/10.1038/414716a>
 18. **Cazelles B, Chávez M, McMichael AJ, Hales S.** Nonstationary influence of El Niño on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Med.* 2005;2:e106. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020106>
 19. **Adak S.** Time-dependent spectral analysis of nonstationary time series. *J Am Stat Assoc.* 1998;93:1488-501. <http://dx.doi.org/10.2307/2670062>
 20. **Chowell G, Cazelles B, Broutin H, Munayco CV.** The influence of geographic and climate factors on the timing of dengue epidemics in Perú, 1994-2008. *BMC Infect Dis.* 2011;11:164. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-11-164>
 21. **Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT.** Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science.* 2006;312:447-51. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1125237>
 22. **Stoddard ST, Wearing HJ, Reiner RC, Morrison AC, Astete H, Vilcarrero S, et al.** Long-term and seasonal dynamics of dengue in Iquitos, Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3003. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003003>
 23. **Simões TC, Codeço CT, Nobre AA, Eiras AE.** Modeling the non-stationary climate dependent temporal dynamics of *Aedes aegypti*. *PLoS One.* 2013;8:e64773. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064773>
 24. **Cuong HQ, Hien NT, Duong TN, Phong TV, Cam NN, Farrar J, et al.** Quantifying the emergence of dengue in Hanoi, Vietnam: 1998-2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1322. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001322>
 25. **Azad S, Lio P.** Emerging trends of malaria-dengue geographical coupling in the Southeast Asia region. *J Vector Borne Dis.* 2014;51:165-71.
 26. **Grisales N, Poupardin R, Gómez S, Fonseca-González I, Ranson H, Lenhart A.** Temephos resistance in *Aedes aegypti* in Colombia compromises dengue vector control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2438. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002438>
 27. **Ocampo CB, Salazar-Terrerros MJ, Mina NJ, McAllister J, Brogdon W.** Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Trop.* 2011;118:37-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.01.007>
 28. **Instituto Nacional de Salud.** Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2013. p. 237.
 29. **Naish S, Dale P, Mackenzie JS, McBride J, Mengersen K, Tong S.** Climate change and dengue: A critical and systematic review of quantitative modelling approaches. *BMC Infect Dis.* 2014;14:167. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-167>
 30. **Focks DA, Haile DG, Daniels E, Mount GA.** Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Analysis of the literature and model development. *J Med Entomol.* 1993;30:1003-17. <http://dx.doi.org/10.1093/jmedent/30.6.1003>
 31. **Romero-Vega L, Pacheco O, de la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano FA.** Evaluación de la notificación del dengue durante una epidemia, Colombia. *Rev Saúde Pública.* 2014;48:899-905. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005321>
 32. **Zea D, Osorio L.** Situación del sistema de vigilancia de casos de dengue en un municipio de Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2011;13:785-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642011000500007>
 33. **Ramírez M, Lozano N, Huguett C, Florez L.** Informe preliminar de análisis de concordancia entre REPS y Sivigila. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2012.