



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIA
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA Y CIENCIA DE LA COMPUTACIÓN
INGENIERÍA ESTADÍSTICA

SEMINARIO DE TESIS

¿Se modifica el efecto de la contaminación del aire sobre la mortalidad diaria cuando hay un brote de influenza estacional?

Camila Ignacia Guerrero Padilla

Profesor guía:

Felipe Elorrieta López

Seminario de tesis para acceder al
título profesional de Ingeniera Estadística

Santiago, Chile

2020



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIA
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA Y CIENCIA DE LA COMPUTACIÓN
INGENIERÍA ESTADÍSTICA

SEMINARIO DE TESIS

¿Se modifica el efecto de la contaminación del aire sobre la mortalidad diaria cuando hay un brote de influenza estacional?

Camila Ignacia Guerrero Padilla

Comisión evaluadora:

Felipe Elorrieta López (Guía)

Claudio Vargas Rona

Claudia Matus Correa

Santiago, Chile

2020

**¿Se modifica el efecto de la contaminación del aire
sobre la mortalidad diaria cuando hay un brote de
influenza estacional?**

Camila Ignacia Guerrero Padilla

Trabajo de titulación presentado a la Facultad de Ciencia en cumplimiento parcial
de los requisitos exigidos para optar al Título de Ingeniera Estadística

Profesor Guía: Felipe Elorrieta López

Comisión: Claudio Vargas Rona

Comisión: Claudia Matus Correa

Santiago, Chile

2020

© **Camila Ignacia Guerrero Padilla**

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya en la cita bibliográfica del documento.

*“Dedicado a mi familia por haber forjado mi camino
y en memoria a mi tata Juan y tía Elvira...”*

Agradecimientos

El presente trabajo lo dedico principalmente a mis padres, abuelos y hermano. Gracias a su apoyo incondicional, amor, sacrificio, confianza, valores y principios, hicieron de mí una mejor persona. Gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy, de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

En el camino encuentras personas que iluminan tu vida y que con su apoyo alcanzas de mejor manera tus metas: Nico, a través de sus consejos, compañía, ayuda y paciencia me ayuda a concluir esta meta desde el amor. Gracias por ser un pilar fundamental en mi vida y estar en los momentos más difíciles de la carrera.

Agradecida de todos mis amigos colchagüinos, en especial a mis amigos del alma: Pazi, Paulo, Flowi y Sergio. Cada vez que hablabamos me llenaban de optimismo y perseverancia, gracias a los que viven o vivieron conmigo por soportar cada minuto de estrés y hacer más ameno este proceso.

Este nuevo logro es gracias a la generación 2015, un grupo unido que compartió sus conocimientos a lo largo de la carrera. Por siempre peralandia... Me llevo en el corazón tantos momentos significativos, mención especial a mi trío favorito: Coque, Belén y Cami.

Enormemente agradecida de los Dres. Claudio Vargas y Felipe Elorrieta, por guiarme en esta investigación, creer en mí y aportar con su gran sabiduría y conocimiento, motivándome a desarrollarme como persona y profesional. Pese a la distancia dada la situación a nivel de país, siempre tuvieron disponibilidad y buena disposición en cada consulta realizada.

Finalmente, agradecida de mi usachita por todas las experiencias vividas y a sus docentes por las herramientas entregadas para mi formación académica. Realmente es una universidad que además de entregar conocimientos, otorga valores como libertad de pensamiento y expresión, compañerismo, respeto, inclusión y responsabilidad social.

Índice general

Resumen	15
1. Introducción	16
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
1.1. Objetivo general	19
1.2. Objetivos específicos	19
Metodología	20
2. Marco Teórico	21
2.1. Modelos lineales generalizados	21
2.1.1. Modelos aditivos generalizados	21
2.1.2. Modelo de Regresión de Poisson	25
2.1.3. Presencia de sobredispersión	26
2.1.4. Relación rezagada entre variable respuesta y exposición	27
2.2. Bondad de Ajuste	28
2.3. Interacción	31
2.3.1. Estimación y reporte	32
2.3.2. Escenarios contrafácticos	36
3. Aplicación y Resultados	37
3.1. Descripción de datos	37
3.1.1. Manejo de datos	38
3.2. Análisis exploratorio	41

3.2.1. Mortalidad diaria	41
3.2.2. Material particulado 2,5	44
3.2.3. Circulación viral	45
3.2.4. Factores meteorológicos	47
3.2.5. Correlación	49
3.2.6. Análisis temporal	50
3.3. Modelos estadísticos	52
3.3.1. Efectos estimados	53
3.3.2. Comparación de efectos	73
3.4. Interacción	75
3.4.1. Muertes por exceso	75
3.4.2. Índices de riesgo	80
Conclusiones	97
Anexo	99
3.5. Modelos sin interacción	99
3.5.1. Modelo para muertes por causa no externa	99
3.5.2. Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años	102
3.5.3. Modelo para muertes por causa respiratoria	105
3.5.4. Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años	107
3.5.5. Modelo para muertes por causa cardiovascular	110
3.5.6. Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas ma- yores de 65 años	112
3.6. Modelos con interacción	115
3.6.1. Modelo para muertes por causa no externa	115
3.6.2. Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años	117
3.6.3. Modelo para muertes por causa respiratoria	120
3.6.4. Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años	122

3.6.5. Modelo para muertes por causa cardiovascular	125
3.6.6. Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas ma- yores de 65 años	127

Índice de cuadros

2.1. Enlaces canónicos	24
3.1. Descripción de datos	38
3.2. Agrupación de comunas según centro de monitoreo	39
3.3. Estadística descriptiva de las muertes totales	42
3.4. Estadística descriptiva de las muertes para personas mayores de 65 años . .	43
3.5. Estadística descriptiva del material particulado 2,5	44
3.6. Estadística descriptiva de los virus	46
3.7. Estadística descriptiva de los factores meteorológicos	47
3.8. Test de Granger	52
3.9. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa	54
3.10. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	55
3.11. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria	56
3.12. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años	58
3.13. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular . .	59
3.14. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años	60
3.15. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa	62
3.16. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	64
3.17. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria	66

3.18. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años	68
3.19. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular	70
3.20. Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años	71
3.21. Muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza y a la interacción entre ellas durante los 8 años utilizando modelos sin interacción	76
3.22. Muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza y a la interacción entre ellas durante los 8 años utilizando modelos con interacción	78
3.23. Índice RERI para Influenza A en modelos sin interacción	81
3.24. Índice PA para Influenza A en modelos sin interacción	82
3.25. Índice Sinergia para Influenza A en modelos sin interacción	83
3.26. Índice RERI para Influenza B en modelos sin interacción	85
3.27. Índice PA para Influenza B en modelos sin interacción	86
3.28. Índice Sinergia para Influenza B en modelos sin interacción	87
3.29. Índice RERI para Influenza A en modelos con interacción	89
3.30. Índice PA para Influenza A en modelos con interacción	90
3.31. Índice Sinergia para Influenza A en modelos con interacción	91
3.32. Índice RERI para Influenza B en modelos con interacción	93
3.33. Índice PA para Influenza B en modelos con interacción	94
3.34. Índice Sinergia para Influenza B en modelos con interacción	95
3.35. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	99
3.36. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	102
3.37. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria	105
3.38. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años	108
3.39. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular	110
3.40. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años	112
3.41. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	115

3.42. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas
 mayores de 65 años 117

3.43. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 120

3.44. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas
 mayores de 65 años 122

3.45. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 125

3.46. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para per-
 sonas mayores de 65 años 127

Índice de figuras

3.1. Gráfico de frecuencias de las muertes totales	42
3.2. Gráfico de frecuencias de las muertes para personas mayores de 65 años . .	44
3.3. Gráfico de frecuencias $PM_{2,5}$	45
3.4. Gráfico de frecuencias de la circulación viral	46
3.5. Gráfico de frecuencias de la humedad relativa	48
3.6. Gráfico de frecuencias de la temperatura media	48
3.7. Gráfico de correlación	49
3.8. Gráfico de auto correlación	50
3.9. Gráfico de correlación cruzada entre muertes e influenza A	51
3.10. Gráfico de correlación cruzada entre muertes e influenza B	51
3.11. Gráfico de comparación de splines	53
3.12. Comparación de IRR de $PM_{2,5}$	73
3.13. Comparación de IRR de la circulación viral de Influenza A	74
3.14. Comparación de IRR de la circulación viral de Influenza B	74
3.15. Comparación de IRR de la interacción del material particulado y circulación viral	75
3.16. Muertes no externas en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos sin interacción	76
3.17. Muertes respiratorias en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utili- zando modelos sin interacción	77
3.18. Muertes cardiovasculares en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza uti- lizando modelos sin interacción	78
3.19. Muertes no externas en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción	79

3.20. Muertes respiratorias en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción	79
3.21. Muertes cardiovasculares en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción	80
3.22. Índices de riesgo en modelos sin interacción para Influenza A y material particulado	84
3.23. Índices de riesgo en modelos sin interacción para Influenza B y material particulado	88
3.24. Índices de riesgo en modelos con interacción para Influenza A y material particulado	92
3.25. Índices de riesgo en modelos con interacción para Influenza B y material particulado	96
3.26. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	99
3.27. Residuos de Pearson vs valores ajustados	100
3.28. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	100
3.29. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	101
3.30. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa	101
3.31. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	102
3.32. Residuos de Pearson vs valores ajustados	103
3.33. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	103
3.34. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	104
3.35. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años	104
3.36. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria	105
3.37. Residuos de Pearson vs valores ajustados	105
3.38. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria	106

3.39. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 106

3.40. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 107

3.41. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 107

3.42. Residuos de Pearson vs valores ajustados 108

3.43. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 108

3.44. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 109

3.45. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 109

3.46. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 110

3.47. Residuos de Pearson vs valores ajustados 110

3.48. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 111

3.49. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 111

3.50. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 112

3.51. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 112

3.52. Residuos de Pearson vs valores ajustados 113

3.53. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 113

3.54. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 114

3.55. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 114

3.56. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa 115

3.57. Residuos de Pearson vs valores ajustados 115

3.58. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa 116

3.59. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa 116

3.60. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa 117

3.61. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años 117

3.62. Residuos de Pearson vs valores ajustados 118

3.63. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años 118

3.64. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años 119

3.65. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años 119

3.66. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 120

3.67. Residuos de Pearson vs valores ajustados 120

3.68. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 121

3.69. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 121

3.70. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria 122

3.71. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 122

3.72. Residuos de Pearson vs valores ajustados 123

3.73. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 123

3.74. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 124

3.75. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años 124

3.76. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 125

3.77. Residuos de Pearson vs valores ajustados 125

3.78. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 126

3.79. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 126

3.80. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular 127

3.81. Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 127

3.82. Residuos de Pearson vs valores ajustados 128

3.83. Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 128

3.84. Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 129

3.85. Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años 129

Resumen

El Gran Santiago posee uno de los aires más contaminados del mundo, donde habita gran parte de los habitantes del país. Desde comienzos de la década de los sesenta, los habitantes de la ciudad se han visto expuestos en forma creciente a la acción de diversos agentes nocivos, **la que es percibida como impactos mayormente** en sus vías respiratorias.

Es de interés explorar la existencia de interacción entre circulación de virus influenza y concentraciones de material particulado fino ($PM_{2,5}$) en la escala multiplicativa y aditiva, puesto que se sospecha que podría verse afectada la magnitud de la mortalidad frente a episodios de contaminación en presencia de epidemias de virus respiratorios.

El estudio abarcó 8 años, el período entre 2010 y 2017. Se consideraron las muertes diarias en el Gran Santiago, San Bernardo y Puente Alto con diagnóstico respiratorio, cardiovascular y las totales menos externas en mayores de 65 años y para todas las edades.

Se estimaron modelos aditivos generalizados, **en específico regresión poisson, modelos** semiparamétricos en donde la estacionalidad se ingresó como un spline cúbico natural **y** se utilizaron variables de control tales como temperatura y humedad relativa. La interacción en la escala aditiva se estimó a través del RERI (Relative Excess Risk due to Interaction) y las diferencias predichas por los modelos bajo diferentes escenarios contrafácticos.

El impacto de la exposición de corto plazo de la contaminación atmosférica por el $PM_{2,5}$ sobre la mortalidad diaria, es notorio y preocupante. También se manifiesta un efecto significativo de las epidemias de virus influenza sobre la mortalidad.

En general la existencia de interacción en la escala multiplicativa no fue consistente. En la escala aditiva para los modelos de muertes respiratorias y cardiovasculares hubo evidencia de sinergia entre circulación viral y material particulado fino. Por tanto, hay evidencia para recomendar una modificación de los niveles en que se decretan las diferentes medidas de contingencia cuando existe circulación de virus influenza.

Capítulo 1

Introducción

Desde hace décadas la ciudad de Santiago presenta un grave problema de contaminación atmosférica, unos de los factores determinantes principales es la ubicación geográfica que presenta la capital, ciudad encerrada por altos cordones montañosos que impiden una circulación fluida de las partículas contaminantes. Al mismo tiempo, dentro de la responsabilidad directa del hombre, se encuentra el crecimiento explosivo de la ciudad y el desarrollo del transporte público y urbano que contribuye en gran medida a este serio problema[4].

Durante los últimos años, se han desarrollado distintas estrategias para mitigar la contaminación atmosférica de las ciudades chilenas más contaminadas, en forma de 14 nuevos planes de descontaminación. Estos planes incluyen mejoras en el transporte público y privado, regulan el uso de leña para calefacción domiciliaria y se elaboran normas más exigentes para la actividad industrial[23]. Pese a esta iniciativa del estado para prevenir y reducir la contaminación atmosférica y minimizar sus impactos negativos, esto sigue siendo un problema que provoca importantes consecuencias, en especial para la salud humana.

Indagaciones acerca del efecto que puede llegar a generar la contaminación atmosférica en las enfermedades se han hecho alrededor del mundo, especialmente en China. Al ser el país más poblado del mundo posee un enorme mercado de exportaciones, lo que ha hecho crecer a su industria hasta convertirse en un serio peligro para el planeta.

Por otro lado, según un informe de Greenpeace y AirVisual que mide el índice de calidad del aire con base en los niveles de partículas finas conocidas como $PM_{2,5}$, Chile

posee el 90 % de las ciudades sudamericanas más contaminadas[11].

La contaminación del aire es un problema ambiental global, y la Organización Mundial de la Salud ha desarrollado una serie de informes para evaluar la relación entre la contaminación del aire y la salud humana. Las evaluaciones han demostrado que los efectos adversos de contaminación, incluidas partículas y gases, afectan a la mortalidad y hospitalizaciones de diversas patologías[33], afectando de manera importante a enfermedades respiratorias y cardiovasculares contribuyendo con una alta carga de morbilidad y mortalidad[16]. Se especula que los contaminantes ambientales, especialmente el material particulado fino ($PM_{2,5}$) puede facilitar la propagación de virus respiratorios al proporcionar núcleos de condensación para las gotas de virus, siendo esto crítico para la transmisión[32].

En nuestro país, se ha examinado el efecto de la exposición de corto plazo del material particulado en la salud humana[5]. Tanto el PM_{10} como el $PM_{2,5}$ tienen efectos significativos sobre la salud, pero el $PM_{2,5}$ tendría un efecto más claro. Cabe destacar que mediante el control de la temperatura y, en algunos casos, la estación del año, aquellos estudios indican que el efecto observado es, probablemente, un resultado de la contaminación y no un efecto oculto de la contaminación intradomiciliaria[7]. Además, se ha observado que aumenta el riesgo de mortalidad ante incrementos del material particulado[27], en donde este efecto ha sido cuantificado en la ciudad de Santiago, encontrándose riesgos de un exceso en la mortalidad entre 6 y 8 % ante incrementos de $100 \mu g/m^3$ de PM_{10} [28].

Algunos de los virus respiratorios que podría ser afectado por los contaminantes ambientales son los tipos de virus influenza. Al igual que la contaminación atmosférica, afectan principalmente al sistema respiratorio, y los contaminantes del aire pueden reducir la resistencia a la infección viral, o bien, proporcionar un vehículo que facilita la propagación del virus, o ambos. Siendo los adultos mayores los más susceptibles al virus influenza, particularmente personas de 65 años en adelante[32].

Planteamiento del problema

Resultará necesario analizar si el efecto de la contaminación del aire interactúa potencialmente y sinérgicamente en los brotes estacionales de virus influenza.

Se quiere determinar el efecto de la exposición de corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad diaria en el Gran Santiago. En epidemiología, para modelar el número de muertes resulta adecuado ocupar modelos de Regresión Poisson, un tipo particular de modelo lineal generalizado (MLG). En el caso de haber sobredispersión, se utilizan modelos de Regresión Binomial Negativa. Una alternativa son los modelos generales aditivos (GAM), una extensión de los MLG que permiten incorporar en las variables explicativas elementos como splines y tensores que facilitan el control de confusores como lo son la estacionalidad y tendencia[26].

Para evaluar la relación entre una variable exposición y una variable respuesta es importante tener en claro las diferencias entre confusión o interacción. Existe confusión cuando una variable está asociada a la variable independiente y al mismo tiempo tiene un efecto sobre la variable respuesta, pero no es intermediaria en la cadena causal entre la variable exposición y la respuesta. Mientras que hay interacción cuando a diferentes niveles de una variable, el efecto de otra sobre la respuesta cambia[1]. Es de importancia distinguir entre estos dos fenómenos, ya que la interacción es interesante de reportar y la confusión se necesita controlar y estimar de manera correcta el efecto causal de la exposición sobre la respuesta.

Bajo este contexto, se quiere analizar la interacción, es decir, si el efecto de la contaminación del aire afecta a la mortalidad diaria dada la presencia o ausencia de los brotes de influenza, examinando la modificación de efecto de la contaminación por la circulación de influenza a través de modelos multiplicativos y también en escala aditiva a través de escenarios contrafáctivos e índices de riesgo.

Objetivos

1.1. Objetivo general

Analizar el efecto de corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad diaria por causas no externas, respiratorias y cardiovasculares en el Gran Santiago desde el año 2010 al 2017 y estudiar la interacción con brotes estacionales de los virus influenza.

1.2. Objetivos específicos

- Determinar las consecuencias que puede provocar la contaminación del aire para la salud humana analizando literatura bibliográfica pertinente.
- Definir posibles tendencias y patrones estacionales realizando un análisis descriptivo de las distintas variables en estudio.
- Explorar la causalidad y dependencia que tienen las variables en estudio, lo que ayudará a determinar rezagos existente entre las variables.
- Determinar el efecto de corto plazo de la contaminación del aire sobre la mortalidad diaria a través de un Modelo Aditivo Generalizado con los factores confundentes controlados y las variables transformadas y rezagadas adecuadamente, validando el modelo empleado para su correcta interpretación.
- Estimar y reportar la interacción entre la contaminación del aire y la circulación viral a través de la escala multiplicativa y aditiva, utilizando para esta última diferentes métodos como escenarios contrafácticos e índices de riesgo como el exceso de riesgo relativo, proporción atribuible y sinergia.

Metodología

Inicialmente, para determinar las consecuencias que puede provocar la contaminación del aire para la salud humana, se revisará literatura bibliográfica sobre las epidemias de virus respiratorios estacionales.

Luego, se identificarán posibles tendencias y patrones estacionales a través de un análisis descriptivo de cada variable en estudio con la finalidad de tener un mayor conocimiento y manejo de la información.

Dado el efecto de la contaminación y la circulación del virus no es instantáneo y existe un rezago entre el momento en que las personas se exponen y se produce la muerte; para la contaminación se puede utilizar un rezago del promedio del mismo día y dos días previos, mientras que para la circulación viral se evaluará el orden de dependencia y desfase de las series mediante la función de correlación cruzada (CCF)[3], junto con el test de causalidad de Granger[34].

Para estimar el efecto de corto plazo de la contaminación atmosférica y estudiar la interacción en escala multiplicativa, se necesita un Modelo General Aditivo, en específico de Regresión Poisson o Binomial Negativo (en caso de haber sobredispersión), estableciendo como variable predictora la mortalidad diaria[21]. Dado que los virus respiratorios circulan de manera alborotada en invierno provocando un mayor peak en esta etapa del año, el objetivo será eliminar el efecto estacional que puedan tener estas variables a través de un spline cúbico natural y así eliminar los factores confundentes e ingresarlas al modelo transformadas y rezagadas adecuadamente.

Luego, para examinar y reportar la interacción entre la contaminación del aire y la circulación viral, en base a la escala aditiva, se estimará a través de índices de riesgo que evidencien el impacto de la interacción y las diferencias de muertes predichas por los modelos bajo diferentes escenarios contrafácticos[17].

Capítulo 2

Marco Teórico

A continuación se hará una revisión concisa de los modelos lineales generalizados (GLM) y una extensión de estos, los modelos aditivos generalizados (GAM). Se explicará la forma de cómo operan y sus principales características. Dado que el objetivo es encontrar posibles efectos de la contaminación sobre la mortalidad diaria, se explicará en específico los modelos de Poisson y Binomial Negativo. Además, se verá la forma de como reconocer y reportar la interacción mediante escenarios contrafácticos y los índices de riesgo anteriormente mencionados.

2.1. Modelos lineales generalizados

En 1972 se formularon los modelos lineales generalizados como una forma de unificar otros modelos estadísticos. Estos modelos permiten variables de respuesta con distribución de errores distintos a la normal y admiten varianzas no constantes, ya que la magnitud de la varianza de cada medición será una función de su valor predicho. Además, la relación entre la variable respuesta y las variables independientes no siempre es lineal, es por esto que los GLM utilizan una función de enlace que se encarga de linealizar la relación entre estas variables[21].

2.1.1. Modelos aditivos generalizados

Durante 1990 se formularon los modelos aditivos generalizados, siendo una extensión de los modelos lineales generalizados que permite que las funciones lineales de las variables

predictoras sean reemplazados por funciones de suavizamiento (como piecewise polynomials, cubic splines, natural splines o smoothing splines) y no requieren cumplir con los supuestos de la estadística paramétrica [36].

La idea básica de utilizar las funciones de suavizamiento como splines es que se ajustan funciones no lineales suaves en un grupo de predictores para capturar y aprender las relaciones no lineales entre las variables del modelo. Los splines no paramétricos se han utilizado con mayor frecuencia dada su creciente flexibilidad en la estimación de las componentes suavizadas en el modelo, y el número de parámetro a ser estimados[12]. Es por ello que es común encontrar en la literatura que a este tipo de modelos se les denomine como “modelos semiparamétricos”, donde la ventaja reside en tomar la característica principal de los modelos paramétricos que es su fácil estimación y también adquiere la flexibilidad de los modelos que son no paramétricos.

El modelo aditivo generalizado es de la forma:

$$Y = s_0 + s_1(X_1) + \dots + s_k(X_k) + \epsilon \quad (2.1)$$

Donde Y es una variable aleatoria, s_0 es la intersección o término constante, $s_i(X)$ son las funciones de suavizado para $i = 1, \dots, k$ (siendo k el número de parámetros) y ϵ es el error aleatorio.

2.1.1.1. Estructura y componentes

Los modelos aditivos generalizados contienen un componente aleatorio, un componente aditivo y una función de enlace que relaciona estos dos componentes.

La componente aleatoria identifica la variable respuesta y su distribución de probabilidad. Por otra parte, el componente aditivo especifica las variables explicativas o independientes utilizadas en la función predictora. Mientras que la función de enlace es una función del valor esperado como una combinación lineal de las variables predictoras, en donde esta función debe ser monótona, inyectiva y diferenciable.

■ Componente aleatoria

Se tiene la variable aleatoria Y con observaciones independientes (y_1, \dots, y_n) . Los elementos de este vector son independiente e idénticamente distribuidos (i.i.d.) y la

forma de cada una de sus densidades se pueden incluir dentro de la llamada familia exponencial de distribuciones.

La componente aleatoria tiene la siguiente forma:

$$f_Y(y_t|\theta_t, \phi) = \exp\{a(\phi)[\theta_t - b(\theta_t)] + c(y_t, \phi)\}, t \in \mathbb{R} \quad (2.2)$$

En donde existe un parámetro natural de la distribución θ_t , un parámetro de escala o de ajuste para la dispersión ϕ y funciones específicas $a(\cdot)$, $b(\cdot)$ y $c(\cdot)$ que están en términos de los parámetros mencionados anteriormente.

En este caso las observaciones de Y son un recuento, por lo que se puede asignar una distribución de Poisson o una Binomial Negativa que serán estudiadas más adelante.

■ **Componente aditivo**

Estos modelos reemplazan el predictor lineal de los MLG por una suma de funciones de suavizado. Estas funciones pueden ser estimadas a través de spline cúbicos mediante un método iterativo conocido como algoritmo de back fitting. Definiendo al componente aditivo η de la siguiente forma:

$$\eta = s_0 + \sum_{t=1}^k s_t(X_t) \quad (2.3)$$

■ **Función de enlace**

Se denota el valor esperado de Y como $\mu_t = E(Y) = g^{-1}(\eta)$, entonces la función link especifica una función $g(\mu_t)$ que relaciona μ_t con el predictor lineal como:

$$g(\mu_t) = s_0 + \sum_{t=1}^k s_t(X_t) = \eta \quad (2.4)$$

Así, la función enlace relaciona las componentes aleatorias y sistemáticas.

Estos modelos generalizan la regresión ordinaria permitiendo que Y tenga distribuciones diferentes a la Normal y, por otro lado, incluyendo distintas funciones enlace de la media.

En el caso de que el predictor lineal η sea el mismo que el parámetro canónico, la función de enlace es llamada canónico. La utilización de estos enlaces aseguran la concavidad de la función de log verosimilitud, garantizando la unicidad de las estimaciones de máxima verosimilitud, cuando esta existe.

A continuación, se muestran distintos enlaces canónicos:

Distribución	Enlace canónico
<i>Normal</i>	$\eta = \mu_t$ (<i>identidad</i>)
<i>Poisson</i>	$\eta = \ln(\mu_t)$ (<i>logarítmica</i>)
<i>Binomial Negativa</i>	$\eta = \ln\left(\frac{\mu_t}{1 - \mu_t}\right)$ (<i>logística</i>)

Cuadro 2.1: Enlaces canónicos

2.1.1.2. Funciones suavizadas y grados de libertad

La forma más comunes de representar a las funciones suavizadas es utilizando splines naturales cúbicos, este tipo de splines son trozos de polinomios cúbicos definidos en un rango de datos donde están separados por nodos, la cantidad de nodos que se utilizan se definen antes de la estimación.

Se debe hacer una simulación basándose en que estudios anteriores usan grados de libertad entre 1 y 20 por año de estudio. Para poder finalmente decidir el modelo a seleccionar hay que observar la minimización que produce cada uno de ellos en el AIC [35].

2.1.1.3. Estimación

A continuación, para estimar los parámetros del modelo y evaluar la precisión de las estimaciones existen dos métodos clásicos:

- **Método de mínimos cuadrados generalizados**

Dado que estimar mediante mínimos cuadrados ordinarios puede ser estadísticamente ineficaz o incluso dar inferencias engañosas, se utilizan el método de mínimos cuadrados generalizados. Este método se aplica cuando las varianzas de las observaciones son desiguales, es decir, cuando se presenta heterocedasticidad, o cuando existe un cierto grado de correlación entre las observaciones.

Este método de estimación consiste en minimizar la suma de cuadrados de los errores, reduciendo así la suma de cuadrados de las desviaciones de los valores observados y los valores esperados.

Un caso particular para considerar este problema es la estimación de Mínimos Cuadrados Ponderados, el cual se utiliza cuando los errores son incorrelacionados y heterocedásticos, asignando mayor peso a los elementos que tiene una varianza más pequeña.

■ Método de máxima verosimilitud

El método de máxima verosimilitud es usado cuando la función de distribución de la variable respuesta se distribuye conforme a una distribución de la familia exponencial.

Dado un vector de observaciones, la función de verosimilitud cuantifica la posibilidad de que un vector β haya generado el vector de respuestas observado. Siendo el EMV de β el vector que maximiza la función de verosimilitud $L(\beta)$ en el espacio paramétrico.

La estimación no se pueden resolver directamente. Su solución puede aproximarse por procedimientos iterativos como el algoritmo de Newton-Raphson o Fisher-Scoring.

2.1.2. Modelo de Regresión de Poisson

Para datos de conteo se suele utilizar la distribución Poisson como componente aleatoria en el proceso de ajuste del modelo.

La Regresión de Poisson tiene una particularidad, es que la variable dependiente se ajusta bien a una distribución Poisson para cualquier combinación de valores de las variables independientes.

La distribución Poisson se caracteriza por tener solo un parámetro μ correspondiente a la media y varianza, es decir, cuanto más grande es el valor esperado, más dispersión tendrán los valores que puede tomar la variable que se distribuya. Siendo un supuesto difícil de verificar ya que en la práctica las observaciones de conteos frecuentemente exhiben una variabilidad que excede la supuesta para una variable del tipo Poisson. [9].

La función de masa de probabilidad para una variable Poisson que calcula la probabilidad de que el evento suceda y_t veces en un intervalo de tiempo o espacio dado es:

$$f_Y(y_t; \mu_t) = \frac{e^{-\mu_t} \mu_t^{y_t}}{y_t!} \quad (2.5)$$

Donde μ_t es el número de sucesos esperados.

Además,

$$E[y_t] = Var[y_t] = \mu_t$$

En la distribución Poisson, el logaritmo de su valor esperado puede ser modelado por una combinación lineal de parámetros desconocidos, es decir, el logaritmo es la función de enlace canónica.

Llevando el concepto a un modelo GAM, la estructura en términos de la familia exponencial según la expresión (2.2) es:

$$f_Y(y_t|\mu_t) = \exp\{y_t \ln(\mu_t) - \mu_t - \ln(\Gamma(y_t + 1))\} \quad (2.6)$$

En donde, las funciones y parámetros de la distribución son:

$$\theta_t = \ln(\mu_t), \quad a(\phi) = 1, \quad b(\theta_t) = \mu_t \quad \text{y} \quad c(y_t, \phi) = -\ln(\Gamma(y_t + 1)).$$

2.1.3. Presencia de sobredispersión

Se sabe que la distribución Poisson tiene el requisito de que la media y varianza son iguales. Se llamará subdispersión cuando la variabilidad es menor a la media y existirá sobredispersión cuando la variabilidad es mayor que la media.

Es necesario verificar si la sobredispersión es real y no una difamación. Si la cantidad de dispersión excesiva es suficiente para violar los supuestos básicos del modelo, se verá afectada a la fiabilidad de las estimaciones de los parámetros y del ajuste general del modelo. Se pueden utilizar las pruebas de Razón de Verosimilitud, test de Wald, test de Multiplicador de Lagrange, entre otros.

2.1.3.1. Modelos de Regresión Binomial Negativa

El modelo de Regresión Binomial Negativa, surge como alternativa al Modelo de Regresión Poisson en casos donde esté presente la sobredispersión.

La distribución binomial negativa es una distribución de probabilidad discreta que incluye a la distribución de Pascal. Es una ampliación de las distribuciones geométricas, utilizada en procesos en los cuales se ve necesaria la repetición de ensayos hasta conseguir un número de casos favorables (primer éxito).

El modelo puede generar directamente su función de probabilidad dado la variable aleatoria Y proveniente de una distribución Binomial Negativa:

$$f_Y(y_t; \mu_t, \alpha) = \binom{y_t - 1}{\alpha - 1} \mu_t^\alpha (1 - \mu_t)^{y_t - \alpha} \quad (2.7)$$

Para todo $y_t = 0, 1, \dots$; $0 < \mu_t < 1$ y $\alpha > 0$.

El valor esperado y la varianza vienen dados por:

$$E[y_t] = \frac{\alpha(1 - \mu_t)}{\mu_t} \quad \text{y} \quad \text{Var}[y_t] = \frac{\alpha(1 - \mu_t)}{\mu_t^2}$$

Al dejar la varianza en términos de la esperanza, se justifica la aptitud natural de esta distribución para modelar datos que se caracterizan por la existencia de sobredispersión.

$$\text{Var}[y_t] = \frac{1}{\mu_t} E[y_t], \quad \text{con } 0 < \mu_t < 1$$

En la distribución Binomial Negativa, el $\ln(\mu_t/1 - \mu_t)$ puede ser modelado por una combinación lineal de parámetros desconocidos, es decir, la función de enlace canónica.

Además, la estructura en términos de la familia exponencial que presentan los GAM de la forma (2.2) es:

$$f(y_t | \mu_t, \alpha) = \exp \left\{ \frac{y_t \ln\left(\frac{\alpha\mu_t}{1+\alpha\mu_t}\right) - \frac{1}{\alpha} \ln\left(\frac{1}{1+\alpha\mu_t}\right)}{1} + \ln \left(\frac{\Gamma(y_t + \frac{1}{\alpha})}{\Gamma(y_t + 1)\Gamma(\frac{1}{\alpha})} \right) \right\} \quad (2.8)$$

En donde, las funciones y parámetros de la distribución son:

$$\theta = \ln \left(\frac{\alpha\mu_t}{1 + \alpha\mu_t} \right), \quad b(\theta) = -\frac{1}{\alpha} \ln \left(\frac{1}{1 + \alpha\mu_t} \right), \quad a(\phi) = 1$$

$$\text{y } c(y_t, \phi) = \ln \left(\frac{\Gamma(y_t + \frac{1}{\alpha})}{\Gamma(y_t + 1)\Gamma(\frac{1}{\alpha})} \right)$$

2.1.4. Relación rezagada entre variable respuesta y exposición

En vista de que un rezago puntual no es suficiente para caracterizar adecuadamente la relación temporal entre las variables exposición y respuesta, se explorarán los modelos de lags distribuidos. Otra alternativa es utilizar un rezago del promedio del mismo día y dos días previos para la contaminación, ya que diversos estudios lo indican.

2.1.4.1. Test de Granger

Es una prueba estadística empleada para determinar si una serie temporal puede predecir a otra. Para ello se basa en la idea de que si una serie temporal X causa otra Y , los modelos de Y en los que se emplean datos retrasados de X e Y deben funcionar mejor los basados únicamente en datos retrasados de Y .

Este test permite identificar correlación en series temporales en donde una variable antecede a la otra, la que la convertiría en una buena predictora.

Si ocurre el hecho, se dice que el resultado X causa en el sentido de Wiener-Granger el resultado Y ; el comportamiento es unidireccional. Si sucede lo explicado e igualmente el resultado Y predice el resultado X , el comportamiento es bidireccional, entonces el resultado X causa el resultado Y , y el resultado Y causa el resultado X .

Para evaluar esta relación se empleará un test de Wald que se estudiará más adelante. Esta prueba compara el modelo sin restricciones, en el que Y se explica por los rezagos de X e Y y el modelo restringido, en el que Y solo se explica por los rezagos de Y .

2.1.4.2. Correlación Cruzada

La función de correlación cruzada (CCF) calcula la covarianza de X e Y hasta un cierto lag, ayudando a determinar los desfases de las series de tiempo X que predicen el valor de las series de tiempo Y .

Es un criterio que no determina si dos procesos son independientes, pero sí refleja la posible no correlación de estos. Sin embargo, si cualquiera de las series contiene autocorrelación, o ambas series comparten tendencias comunes, será difícil identificar relaciones significativas entre las dos series de tiempo.

2.2. Bondad de Ajuste

Ya estimado el modelo, se debe evaluar su ajuste y grado de explicación. Es importante realizar test estadísticos post-estimación para tratar de ver la coherencia de afirmar un valor concreto de un parámetro de un modelo probabilístico una vez ya seleccionado y ajustado el modelo. Se implementarán las siguientes medidas estadísticas que son comúnmente utilizadas:

- **Devianza**

La devianza mide el grado de discrepancia de los valores observados y predichos. Esta medida ayudará a la elección del mejor modelo ajustado, el cual debería tener la menor devianza posible[21]. Definiéndose de la siguiente forma:

$$D = 2[L(\hat{\beta}_{máx}) - L(\tilde{\beta})]\phi$$

Donde $L(\hat{\beta}_{máx})$ es la máxima verosimilitud del modelo saturado (aquel con un parámetro en cada observación), $L(\tilde{\beta})$ la función de máxima verosimilitud del modelo ajustado y ϕ el parámetro de escala o de ajuste para la dispersión.

También existe la Devianza a escala, especificada a continuación:

$$D^* = \frac{D}{\phi}$$

Por lo tanto, un modelo tendrá buen ajuste cuando:

$$D^* = \chi_{n-k}^2$$

Donde $n - k$ son los grados de libertad de la estadística Chi-Cuadrado, siendo k la cantidad de parámetros sin tomar en cuenta el término constante y n el tamaño muestral.

- **Estadística Chi-cuadrado de Pearson**

Esta medida compara los valores observados con los valores esperados[21]. Se tiene la siguiente hipótesis nula y estadística:

$H_0 : \chi_\rho^2 = 0$ (la diferencia entre los valores observados y esperados es cero) v/s

$H_1 : \chi_\rho^2 \neq 0$ (la diferencia entre los valores observados y esperados es distinta de cero)

$$\chi_\rho^2 = \sum_{j=1}^n \frac{(y_j - \hat{y}_j)^2}{\hat{y}_j}, \text{ para todo } j = 1, \dots, n$$

Siendo α el grado de significación, la región crítica es:

$$RC = \{x \in n | \chi_\rho^2 \geq \chi_\alpha^2(n - k)\}$$

Si la estadística cae en la región crítica, entonces existirá evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, es decir, el modelo no tendrá un buen ajuste.

■ Test de Wald

La prueba de Wald es una prueba estadística paramétrica nombrada así en honor del estadístico Abraham Wald.

Se fundamenta bajo ciertas condiciones de regularidad y muestras suficientemente grandes en que el estimador máximo verosímil $\hat{\theta}$ distribuye asintóticamente normal con media igual al verdadero valor del parámetro θ y matriz de varianzas y covarianzas igual a la inversa de la matriz de Información de Fisher asociada al parámetro de interés[10].

$$\hat{\theta} \sim N(\theta, I_n(\theta)^{-1})$$

La construcción del test tiene como hipótesis nula y estadístico:

$H_0 : \theta = \theta_0$ (parámetro de interés es igual al valor propuesto) v/s

$H_1 : \theta \neq \theta_0$ (parámetro de interés es distinto al valor propuesto)

$$Z = \frac{\hat{\theta} - \theta_0}{\sqrt{I_n(\theta)^{-1}}} \sim N(0, 1)$$

Para el caso univariado, el estadístico queda:

$$Z = \frac{\hat{\beta}_j - \beta_j}{\sqrt{Var(\hat{\beta}_j)}} \sim N(0, 1)$$

Siendo α el grado de significación y n el tamaño muestral, la región crítica es:

$$RC = \{x \in n / |Z| \geq z_{\frac{\alpha}{2}}\}$$

Si la estadística cae en la región crítica, entonces existirá evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por tanto, la j -ésima variable independiente tendrá algún efecto significativo sobre la variable dependiente.

■ **Test de razón de verosimilitud**

El test de razón de verosimilitud contrasta la significancia de los coeficientes de regresión basándose en la razón de las funciones log-verosimilitud del modelo ajustado $l(\hat{\beta})$ y del modelo nulo $l(\hat{\beta}_0)$ [10]. Esta prueba tiene como hipótesis nula y estadístico:

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_k \text{ v/s } H_1 : \exists \beta_i \neq 0 \text{ para todo } i = 1, \dots, k$$

$$LR = 2[l(\hat{\beta}) - l(\hat{\beta}_0)]$$

Siendo α el grado de significación, n el tamaño muestral y k el número de parámetros sin contar la constante, la región crítica es:

$$RC = \{x \in n | LR \geq \chi_\alpha^2(k)\}$$

Si la estadística cae en la región crítica, entonces existirá evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, es decir, existe algún efecto significativo en las variables independientes sobre la variable de interés.

2.3. Interacción

En Salud Pública existe una creciente conciencia sobre las ventajas de las escalas aditivas para una mejor comprensión del impacto de los factores involucrados en un evento de salud. Es necesario siempre recordar que el concepto de interacción estadística es escala dependiente.

El concepto de interacción estadística se utiliza usualmente en el contexto de modificación del efecto. En este estudio, se desea estudiar la asociación entre las variables de exposición (E) (circulación de virus respiratorios y contaminación $PM_{2,5}$) y la ocurrencia de algún evento de interés (Y) (muerte), en presencia de un conjunto de variables de control o ajuste (C) (temperatura, humedad, entre otras). Si la relación entre la variable exposición y la respuesta es distinta según la categoría o nivel de una variable de control, se dice que la variable de control modifica la relación. Se supone que la relación entre la exposición y la respuesta debe ser real y no producto de sesgos, solo bajo esta condición se puede hablar de interacción en el sentido causal [25].

Bajo el supuesto de que la epidemia de influenza es independiente de la contaminación, se desea investigar la modificación de efecto de la contaminación por la circulación de influenza usando modelos multiplicativos, en que se prueba la presencia de interacción en la escala aditiva, midiendo el grado de modificación de efecto usando escenarios contrafácticos[6]. Para la estimación, se calcularán los excesos de riesgo relativo utilizando RERI junto a otros índices que evidencien el impacto de la interacción.

2.3.1. Estimación y reporte

En diseños epidemiológicos prospectivos, usando escala aditiva, la ocurrencia de un evento resultado puede ser evaluada con medidas de riesgo.

La relación $E \rightarrow Y$ suele ser expresada como riesgo atribuible (diferencia entre la incidencia en expuestos y no expuestos al factor de riesgo). Por tanto, para evaluar la existencia de interacción estadística se compara las diferencias de riesgo en las variables de control. Si las diferencias de riesgo en cada categoría de la variable de control no difieren significativamente, se dice que no hay modificación de efecto en escala de diferencia de riesgos o que las variables de control no modifica el efecto en riesgo absoluto.

Siguiendo la notación de Hosmer y Lemenshow[13], para calcular el exceso de riesgo relativo debido a la interacción se necesitan conocer algunos conceptos previamente.

El cálculo del riesgo relativo (RR) se realiza bajo el supuesto que toda la población se encuentra expuesta en forma homogénea a las condiciones de calidad del aire y condiciones virales circulantes que afectan a la ciudad. El RR en forma general se expresa como:

$$RR = \frac{\text{incidencia acumulada en expuestos}}{\text{incidencia acumulada en no expuestos}} \quad (2.9)$$

Una forma de representar los RR a través del riesgo en exceso (RE), es la siguiente expresión:

$$RE = (RR - 1) * 100 \% \quad (2.10)$$

El RERI corresponde al exceso de riesgo relativo debido a la interacción[17], siendo el riesgo relativo en exceso de la interacción de acuerdo a las muertes basales, esto es útil como medida relativa de la fuerza de un efecto interactivo, todo esto cuando ocurre un aumento simultáneo de diferentes magnitudes. La expresión del RERI esta dada por:

$$RERI = RR_{(A+B+)} - RR_{(A+B-)} - RR_{(A-B+)} + 1 \quad (2.11)$$

Donde:

- $RR_{(A+B+)}$: Razón de tasas en presencia de ambas exposiciones vs tasa basal.
- $RR_{(A+B-)}$: Razón de tasas en presencia de exposición A y ausencia de exposición B.
- $RR_{(A-B+)}$: Razón de tasas en ausencia de exposición A y presencia de exposición B.

Por lo tanto, la expresión del RERI según los términos definidos anteriormente queda de la siguiente manera:

$$RERI = \exp\{\beta_{PM_{2,5}} * \Delta_{PM_{2,5}} + \beta_{virus} * \Delta_{virus} + \beta_{interacción} * \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus}\} - \exp\{\beta_{PM_{2,5}} * \Delta_{PM_{2,5}}\} - \exp\{\beta_{virus} * \Delta_{virus}\} + 1 \quad (2.12)$$

$$IC(RERI, (1 - \alpha) \%) = RERI \pm z_{\frac{\alpha}{2}} EE(RERI) \quad (2.13)$$

Donde:

- $\beta_{PM_{2,5}}$: Coeficiente estimado del $PM_{2,5}$
- $\Delta_{PM_{2,5}}$: Incremento del $PM_{2,5}$
- β_{virus} : Coeficiente estimado del virus de influenza.
- Δ_{virus} : Incremento proporcional del virus de la influenza.
- $\beta_{interacción}$: Coeficiente estimado de la interacción.
- $EE(RERI)$: Error estándar del riesgo en exceso debido a la interacción.

$$EE(RERI) = \sqrt{Var(RERI)} \quad (2.14)$$

Siendo

$$\begin{aligned} Var(RERI) &= h_{PM_{2,5}}^2 * Var(\beta_{PM_{2,5}}) + h_{virus}^2 * Var(\beta_{virus}) + h_{interacción}^2 * Var(\beta_{interacción}) \\ &+ 2Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{virus}) * h_{PM_{2,5}} * h_{virus} + 2Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{interacción}) * h_{PM_{2,5}} * h_{interacción} \\ &+ 2Cov(\beta_{virus}\beta_{interacción}) * h_{virus} * h_{interacción} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Donde:

- $h_{PM_{2,5}}$: Derivada parcial respecto al $\beta_{PM_{2,5}}$.
- h_{virus} : Derivada parcial respecto al β_{virus} .
- $h_{interacción}$: Derivada parcial respecto al $\beta_{interacción}$.
- $Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{virus})$: Covarianza estimada para el $PM_{2,5}$ y la proporción viral.
- $Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{interacción})$: Covarianza estimada para el $PM_{2,5}$ y la interacción.

- $Cov(\beta_{virus}\beta_{interacción})$: Covarianza estimada para la proporción viral y la interacción.

Definiéndose las derivadas parciales a continuación:

$$h_{PM_{2,5}} = \Delta_{PM_{2,5}} * (exp(\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} + \Delta_{virus} * \beta_{virus} + \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) - exp(\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}})) \quad (2.16)$$

$$h_{virus} = \Delta_{virus} * (exp(\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} + \Delta_{virus} * \beta_{virus} + \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) - exp(\Delta_{virus} * \beta_{virus})) \quad (2.17)$$

$$h_{interacción} = exp(\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} + \Delta_{virus} * \beta_{virus} + \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \quad (2.18)$$

En el caso que el modelo no posea el término de la interacción, el coeficiente de la interacción es cero.

Otros índices de interés en la interacción aditiva son la proporción atribuible (PA) y sinergia (S). La proporción atribuible es el riesgo atribuible dividido por la incidencia de enfermedad en los expuestos al factor de riesgo, vale decir, el porcentaje de muertes atribuibles a la interacción respecto al total de las muertes basales y las muertes en exceso atribuibles a la interacción, influenza y material particulado, siendo otra forma más de presentar el impacto del factor de riesgo entre los expuestos a él.

Se definen los índices de la siguiente manera:

$$PA = \frac{RERI}{RR_{(A+B+)}} \quad (2.19)$$

$$IC(PA, (1 - \alpha) \%) = PA \pm z_{\frac{\alpha}{2}} EE(PA) \quad (2.20)$$

Siendo:

$$EE(PA) = \sqrt{Var(PA)}. \quad (2.21)$$

Siendo

$$\begin{aligned} Var(PA) &= h_{PM_{2,5}}^2 * Var(\beta_{PM_{2,5}}) + h_{virus}^2 * Var(\beta_{virus}) + h_{interacción}^2 * Var(\beta_{interacción}) \\ &+ 2Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{virus}) * h_{PM_{2,5}} * h_{virus} + 2Cov(\beta_{PM_{2,5}}\beta_{interacción}) * h_{PM_{2,5}} * h_{interacción} \\ &+ 2Cov(\beta_{virus}\beta_{interacción}) * h_{virus} * h_{interacción} \end{aligned} \quad (2.22)$$

Definiéndose las derivadas parciales a continuación:

$$\begin{aligned}
 h_{PM_{2,5}} &= \Delta_{PM_{2,5}} * \exp(-\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \\
 &- \Delta_{PM_{2,5}} * \exp(\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} - \Delta_{virus} * \beta_{virus} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \quad (2.23)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 h_{virus} &= \Delta_{virus} * \exp(-\Delta_{virus} * \beta_{virus} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \\
 &- \Delta_{virus} * \exp(-\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} - \Delta_{virus} * \beta_{virus} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \quad (2.24)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 h_{interacción} &= \Delta_{virus} * \Delta_{PM_{2,5}} * \exp(-\Delta_{virus} * \beta_{virus} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \\
 &+ \Delta_{virus} * \Delta_{PM_{2,5}} * \exp(-\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \\
 &- \Delta_{virus} * \Delta_{PM_{2,5}} * \exp(-\Delta_{PM_{2,5}} * \beta_{PM_{2,5}} - \Delta_{virus} * \beta_{virus} - \Delta_{PM_{2,5}} * \Delta_{virus} * \beta_{interacción}) \quad (2.25)
 \end{aligned}$$

Observación: En el caso que el modelo no posea interacción, los coeficientes y términos en función de la interacción son cero.

Por otro lado, el efecto sinergia ocurre cuando dos o más causas generan un efecto superior al que se conseguiría con la suma de los efectos individuales, y se tendrá un efecto antagónico si se genera un efecto menor al que se conseguiría con la suma de los efectos individuales[17] y se define como:

$$S = \frac{RR_{(A+B+)} - 1}{RR_{(A+B-)} + RR_{(A-B+)} - 2} \quad (2.26)$$

Por lo tanto:

- Si $REER = PA = 0$ ó $S = 1$, las variables exposición actúan en forma independiente sobre la respuesta (ausencia de interacción).
- Si $REER$ o $PA > 0$ ó $S > 1$, indica efecto sinergia (interacción aditiva).
- Si $REER$ o $PA < 0$ ó $S < 1$, indica efecto antagónico (interacción negativa).

2.3.2. Escenarios contrafácticos

Para calcular los casos atribuibles a los efectos del $PM_{2,5}$, circulación viral e interacción y el exceso de casos predichos, se utilizó el método que compara escenarios contrafácticos[2].

Los escenarios contrafácticos, se describen a continuación:

- **Escenario 1:** Ausencia de circulación viral y niveles de $PM_{2,5}$ igual a $20 \mu g/m^3$ si en el día se excedía ese nivel o el mismo nivel observado si era menor a ese nivel (norma diaria recomendada por la OMS).
- **Escenario 2:** Ausencia de circulación viral y niveles de $PM_{2,5}$ tal como se observaron ese día.
- **Escenario 3:** Circulación de influenza tal como sucedió y niveles de $PM_{2,5}$ igual a $20 \mu g/m^3$ si en el día se excedía ese nivel o el mismo nivel observado si era menor a ese nivel (norma diaria recomendada por la OMS).
- **Escenario 4:** Circulación de influenza tal como sucedió y niveles de $PM_{2,5}$ tal como se observaron ese día.

Por tanto, el exceso de casos predichos atribuibles al efecto del virus influenza se extrae de la diferencia del escenario 3 y 1, el exceso de casos predichos por causa del $PM_{2,5}$ corresponde a la diferencia entre el escenario 2 y 1 y el efecto combinado del $PM_{2,5}$ y virus, se obtiene mediante la diferencia del escenario 4 y 1. Finalmente para calcular los casos predichos atribuidas a la interacción se extrae de la diferencia del efecto combinado menos la suma de muertes por efecto del virus y efecto del $PM_{2,5}$.

Capítulo 3

Aplicación y Resultados

3.1. Descripción de datos

A continuación, se verá la descripción de las variables en estudio y en la tabla 3.1 se tienen las características de los datos recopilados del Gran Santiago desde el 1 de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2017:

- **Mortalidad:** Número total de muertes diarias y número total de muertes diarias de personas mayores de 65 años para 3 tipos de causa de defunción: enfermedades respiratorias, cardiovasculares y no externas.
- **Material particulado 2,5:** Promedio móvil del $PM_{2,5}$ entre lo observado el mismo día y los 2 días anteriores.
- **Circulación viral:** Proporción, en términos porcentuales, de aislamientos positivos del virus influenza A y B respecto del total de aislamientos positivos de cada año.
- **Temperatura:** Temperatura media diaria.
- **Humedad:** Humedad relativa media diaria.

Variable	Origen	Tipo de variable
Mortalidad [casos]	Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS)	respuesta
Material particulado 2,5 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA)	exposición
Circulación viral [%]	Red Metropolitana de Vigilancia de Virus Respiratorio de la PUC.	exposición
Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]	Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA)	control
Humedad [%]	Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA)	control
Número correlativo del día [fecha]	propio	control
Offset	Instituto Nacional de Estadísticas (INE)	control

Cuadro 3.1: Descripción de datos

3.1.1. Manejo de datos

■ Mortalidad

A partir del total de muertes diarias del Gran Santiago, se debe realizar una muestra considerando defunciones por causa de enfermedades respiratorias, cardiovasculares y no externas (las muertes que excluyen accidentes de tránsito, lesiones autoinfligidas, violencia, conflictos armados, accidentes domésticos, entre otras). Para efectos prácticos, se estudiarán las muertes totales y de personas mayores a 65 años para los 3 tipos de diagnóstico mencionados anteriormente.

■ Material particulado 2,5

Se comienza agrupando las distintas comunas del Gran Santiago de acuerdo a la cercanía con los centros de monitoreo, como lo muestra el siguiente cuadro:

Centro de monitoreo	Agrupación de comunas
Cerrillos	Cerrillos, Lo Espejo, Pedro Aguirre Cerda y Maipú
Cerro Navia	Cerro Navia, Renca y Quinta Normal
El Bosque	El Bosque, La Cisterna, San Ramón, La Granja, La Pintana y San Bernardo
Independencia	Independencia, Recoleta, Conchalí y Providencia
La Florida	La Florida, Peñalolen, Macul y San Joaquín
Las Condes	Las Condes, Lo Barnechea, Vitacura y La Reina
Parque O'Higgins	Santiago, Estación Central, San Miguel y Ñuñoa
Pudahuel	Pudahuel y Lo Prado
Puente Alto	Puente Alto
Quilicura	Quilicura y Huechuraba

Cuadro 3.2: Agrupación de comunas según centro de monitoreo

El $PM_{2,5}$ estaba expresado diariamente por centro de monitoreo. Por lo que se calcula un promedio ponderado por población, es decir, por la suma del número de habitantes de las distintas comunas de las agrupaciones del cuadro 3.2 para cada año y así tener una sola medida para el Gran Santiago. Más claramente:

$$PM_{2,5}(t) = \frac{\sum_{i=1}^{10} \sum_{h=1}^{10} PM_{2,5}^i \times w_{ih}}{\sum_{i=1}^{10} \sum_{h=1}^{10} w_{ih}} \quad (3.1)$$

Siendo:

- $PM_{2,5}(t)$: material particulado correspondiente al tiempo t , para todo $t = 1, \dots, 2922$ (siendo $t = 1$ el 01/01/2010 y $t = 2922$ el 31/12/2017).
- $PM_{2,5}^i$: material particulado correspondiente al centro de monitoreo i , para todo $i = 1, \dots, 10$.
- w_{ih} : número de habitantes de la agrupación de comunas correspondiente al centro de monitoreo i y el año h , para todo $i = 1, \dots, 10$ y $h = 1, \dots, 8$ (desde el 2010 al 2017).

Finalmente, se calcula un promedio móvil del $PM_{2,5}$ entre lo observado el mismo día y los 2 días anteriores.

■ **Circulación viral**

Se tiene la circulación de los virus influenza A y influenza B semanalmente, por lo que será necesario pasar los datos a diario realizando una deflactación en la serie de tiempo a través de un spline de suavizado. De esa manera los valores serán susceptibles de ser comparados.

Como el número de exámenes virológicos respiratorios se ha ido incrementando durante los años no es posible usar el número absoluto de aislamientos positivos (diagnósticos positivos de influenza no necesariamente por cultivo viral), se utiliza la proporción, en términos porcentuales, de aislamientos positivos para virus influenza A y B respecto del total de aislamientos positivos de cada año. Esto permitió representar tanto la variabilidad de la circulación viral dentro del año, como también parte de la variabilidad de la circulación entre los diferentes años.

■ **Temperatura y humedad relativa**

De la misma manera que el material particulado, las variables se organizaron según las agrupaciones por comuna del cuadro 3.2.

Dado que los datos estaban expresados por hora, se calcula un promedio diario por centro de monitoreo. Luego, para tener una única medida diaria para el Gran Santiago, se realiza un promedio ponderado por población al igual que el material particulado, siguiendo la ecuación 3.1.

Para los datos faltantes, fue necesario desarrollar un método de interpolación local. Dado que se tenían pocos datos missing, se emplea una interpolación lineal utilizando los puntos de muestreo más cercanos al valor que queremos predecir. Se utilizó la siguiente fórmula matemática:

$$y = y_1 + \left[\left(\frac{x - x_1}{x_2 - x_1} \right) (y_2 - y_1) \right]$$

Siendo:

- y_1 : el límite inferior usado para predecir y .

- y_2 : el límite superior usado para predecir y .
- x_1 : la posición de y_1 .
- x_2 : la posición de y_2 .
- x : la posición del valor a predecir y .

■ **Número correlativo diario**

Para dominar la estacionalidad, se empleará un spline cúbico natural sobre día correlativo explorando distintos grados de libertad para su mejor control. El que mejor se ajusta es de 4 grados de libertad por año, dado que el periodo en estudio corresponde a 8 años, se trabajó con un spline de 32 gl para cada modelo.

■ **Offset**

En el análisis de Regresión de Poisson se utiliza la variable de compensación (offset), esta variable de desplazamiento se trata como una covariable de regresión cuyo parámetro se fija en 1. Por tanto, se introducirá el logaritmo natural de la población como variable offset.

Dado que se modelarán las muertes totales y para personas mayores de 65 años, se creará una variable offset para cada grupo.

3.2. Análisis exploratorio

En seguida, se desarrollará un análisis exploratorio de las variables en estudio a través de estadísticas de resumen y gráficos de dispersión, con la finalidad de tener un mayor conocimiento y manejo de la información e identificar posibles tendencias y patrones estacionales. Además, se verá la correlación entre las variables con el fin de establecer, a partir de numerosos datos y variables, ciertas relaciones.

3.2.1. Mortalidad diaria

A continuación, en el siguiente cuadro 3.3 se presentará estadística descriptiva de las muertes diarias según los distintos diagnósticos de defunción:

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. Estándar
<i>No externas (noext)</i>	18	142	85	86.46	15.08
<i>Respiratorias (resp)</i>	0	32	9	9.44	4.25
<i>Cardiovasculares (cv)</i>	6	53	25	26.11	6.88

Cuadro 3.3: Estadística descriptiva de las muertes totales

Se puede observar:

- El promedio de las defunciones por causas no externas es de 86.46 muertes diarias, con una desviación estándar de 15.08 muertes.
- La media de los fallecimientos por causa respiratoria es de 9.44 muertes diarias, con una desviación estándar de 4.25 muertes.
- El promedio de las muertes por causa cardiovascular es de 26.11, con una desviación estándar de 6.88 muertes.

Además, se pueden apreciar los gráficos de dispersión a lo largo del periodo:

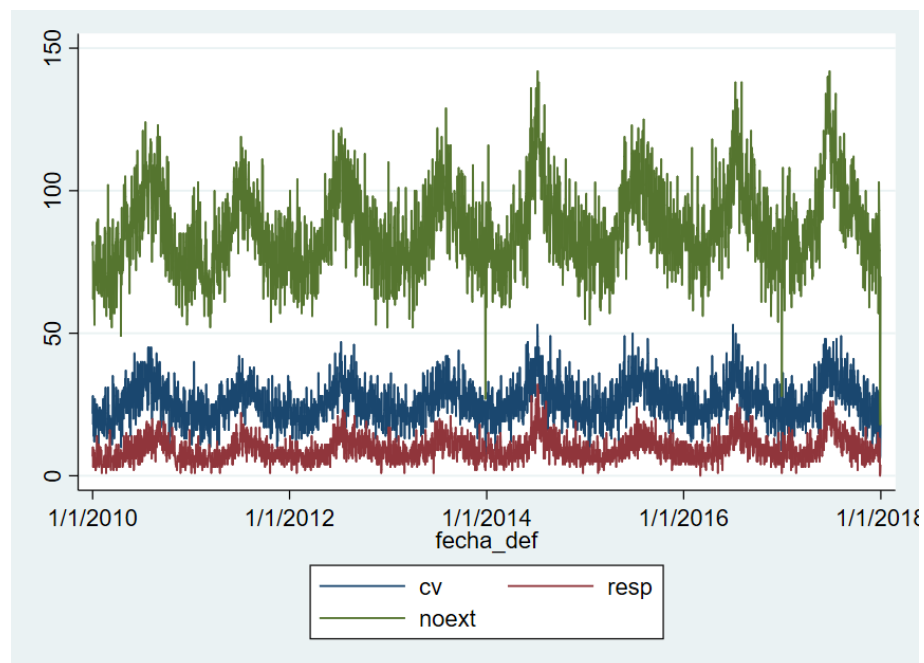


Figura 3.1: Gráfico de frecuencias de las muertes totales

En donde se puede concluir:

- Las series tiene un comportamiento cíclico con peaks en invierno de cada año. Para las muertes con causa no externa se tiene un mínimo de 18 casos y un máximo de 142 muertes diarias. En el caso de las muertes con causa respiratoria, se tiene un mínimo de 0 muertes diarias y un máximo de 32. Mientras que para las muertes con causa cardiovascular, se tiene un mínimo de 6 casos diarios y un máximo de 53.

En el cuadro 3.4 se presentará estadística descriptiva de las muertes diarias según los distintos diagnósticos de defunción para personas mayores de 65 años:

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. Estándar
<i>No externas 65+ (noext4)</i>	11	116	63	64.76	12.99
<i>Respiratorias 65+ (resp4)</i>	0	30	8	8.23	3.84
<i>Cardiovasculares 65+ (cv4)</i>	4	48	21	21.39	6.88

Cuadro 3.4: Estadística descriptiva de las muertes para personas mayores de 65 años

Se puede observar:

- El promedio de las defunciones por causas no externas para las personas mayores de 65 años es de 64.76 muertes diarias, con una desviación estándar de 12.99 muertes.
- La media de los fallecimientos por causa respiratoria para personas mayores de 65 años es de 8.23 muertes diarias, con una desviación estándar de 3.84 muertes.
- El promedio de las muertes por causa cardiovascular es de 21.39, con una desviación estándar de 6.88 muertes.

Además, se pueden apreciar los gráficos de dispersión a lo largo del periodo:

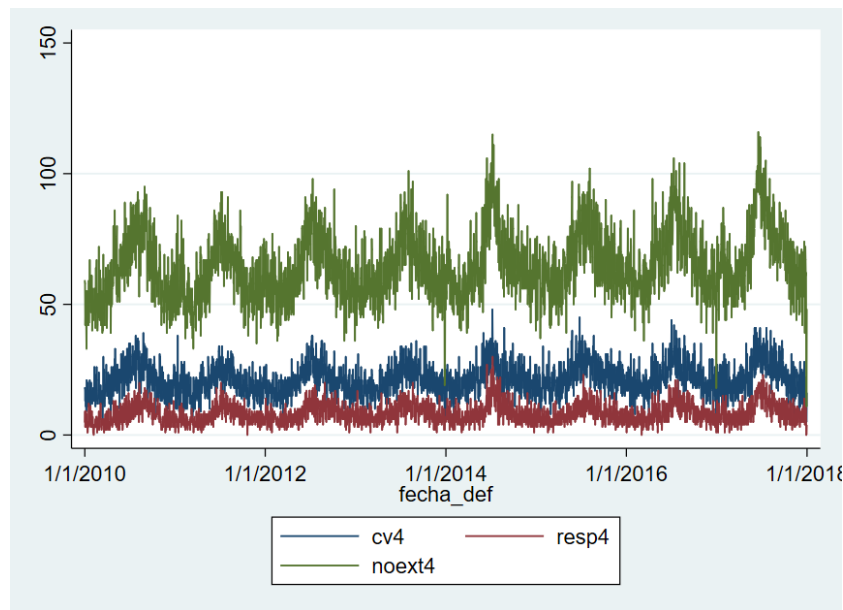


Figura 3.2: Gráfico de frecuencias de las muertes para personas mayores de 65 años

En donde se puede concluir:

- Las series para las muertes de personas mayores de 65 años tienen un comportamiento cíclico con peaks en invierno de cada año. Para las muertes con causa no externa se tiene un mínimo de 11 casos y un máximo de 116 muertes diarias. En el caso de las muertes con causa respiratoria, se tiene un mínimo de 0 muertes diarias y un máximo de 30. Para el caso de las muertes con causa cardiovascular, se tiene un mínimo de 4 casos diarios y un máximo de 48.

3.2.2. Material particulado 2,5

A continuación, se presentará en el cuadro 3.5 estadística básica de la variable $PM_{2,5}$ para 2922 observaciones:

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. Estándar
$PM_{2,5}$	7.45	94.95	22.77	27.75	14.19

Cuadro 3.5: Estadística descriptiva del material particulado 2,5

Se puede observar:

- El promedio del $PM_{2,5}$ diario es de $27.75 \mu g/m^3$, con una desviación estándar de $14.19 \mu g/m^3$ y una mediana de $22.77 \mu g/m^3$.

Además, se puede apreciar en el gráfico 3.2.2 la distribución de frecuencias de este factor a lo largo del tiempo.

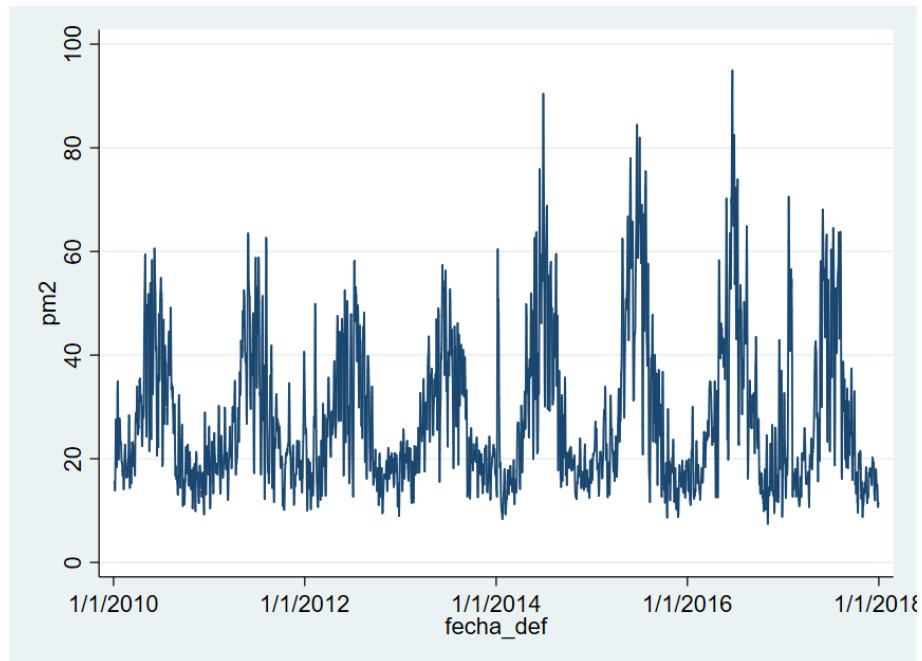


Figura 3.3: Gráfico de frecuencias $PM_{2,5}$

En donde se puede concluir:

- La serie del $PM_{2,5}$ tiene un comportamiento estacional con peaks en invierno de cada año, un mínimo de $7,45 \mu g/m^3$ y un máximo de $94,95 \mu g/m^3$. Esto se debe a que las bajas temperaturas favorecen la concentración de contaminantes debido al fenómeno de inversión térmica.

3.2.3. Circulación viral

En el siguiente cuadro 3.6, se presentará estadística básica del porcentaje de casos para la Influenza A e Influenza B:

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. Estándar
<i>Influenza A</i>	0	16.89	0.24	1.95	3.74
<i>Influenza B</i>	0	17.10	0.45	1.69	2.45

Cuadro 3.6: Estadística descriptiva de los virus

Se puede observar:

- En promedio hay 1,95 % de proporción de casos de Influenza A diarios con respecto al año, con una desviación estándar de 3,74.
- En promedio hay 1,69 % de proporción de casos de Influenza B diarios con respecto al año, con una desviación estándar de 2,45.

Además, se pueden apreciar el gráfico de frecuencia a lo largo del tiempo:

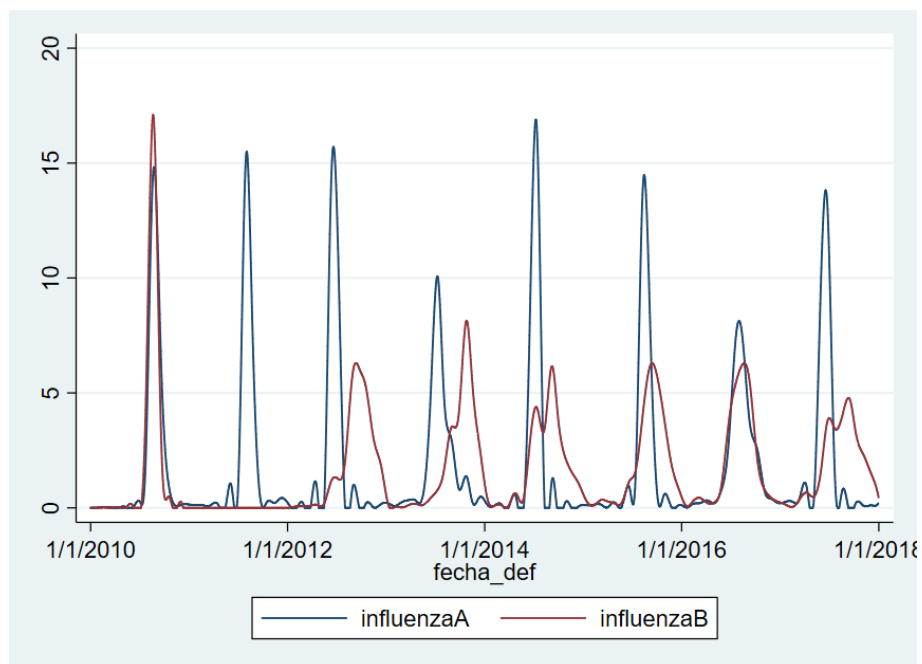


Figura 3.4: Gráfico de frecuencias de la circulación viral

En donde se puede concluir:

- La serie de Influenza A tiene un comportamiento con peaks en los meses de invierno de cada año. Se tiene un porcentaje de 0 y un máximo de 16.89 de proporción de casos diarios con respecto al año, alcanzado en el año 2014.

- El gráfico de la Influenza B tiene un comportamiento con peaks en los inviernos de cada año, excepto en el año 2011 ya que prácticamente no hubieron casos del virus. Además, se tiene un porcentaje mínimo de 0 y un máximo de 17.10 de proporción de casos diarios con respecto al año, alcanzado en el año 2010.

3.2.4. Factores meteorológicos

En seguida, se presentará en el cuadro 3.7 estadística descriptiva de los factores meteorológicos:

Variable	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. Estándar
<i>Humedad</i>	23.88	90.78	59.61	59.47	13.59
<i>Temperatura</i>	3.99	27.20	15.63	15.63	5.33

Cuadro 3.7: Estadística descriptiva de los factores meteorológicos

Se puede observar:

- El promedio de la humedad relativa diaria es de 59,61°, con una desviación estándar de 13,59° y una mediana de 59,47°.
- El promedio de la temperatura media diaria es de 15,63%, con una desviación estándar de 5,33% y una mediana de 15,63%.

Además, se puede apreciar en los gráficos 3.5 y 3.6 la distribución de frecuencias de estos factores a lo largo del tiempo.

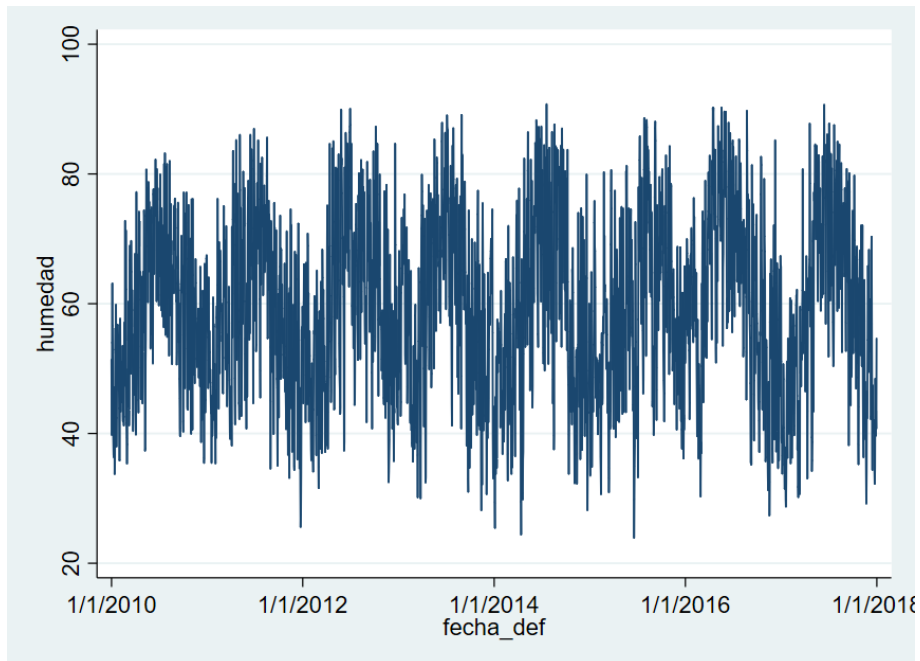


Figura 3.5: Gráfico de frecuencias de la humedad relativa

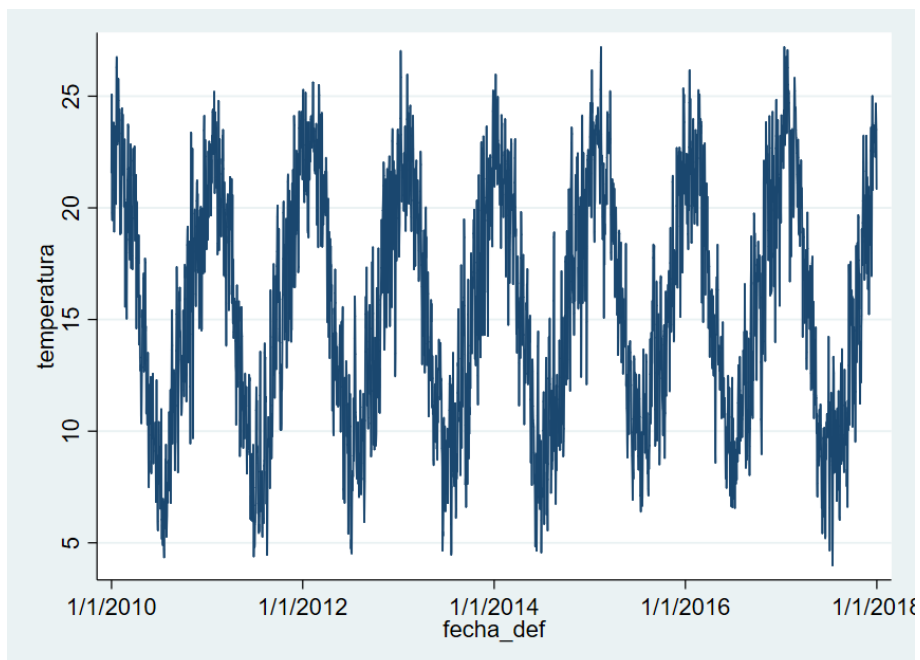


Figura 3.6: Gráfico de frecuencias de la temperatura media

En donde se puede concluir:

- Las observaciones de la humedad relativa tiene un comportamiento estacional con peaks en invierno. Llega a un mínimo de 23,88 % y un máximo de 90,78 %, siendo esta serie la que tiene más fluctuaciones aleatorias puesto que es una medida muy variable.
- La distribución de frecuencias de la temperatura media también tiene un comportamiento estacional, con peaks en verano de cada año alcanzando un mínimo de 3,99° y un máximo de 27,20°.

3.2.5. Correlación

Es de interés estudiar la correlación para determinar la relación entre dos o más variables. Si el cambio en una variable está acompañado de un cambio en la otra, entonces se dice que las variables están correlacionadas.

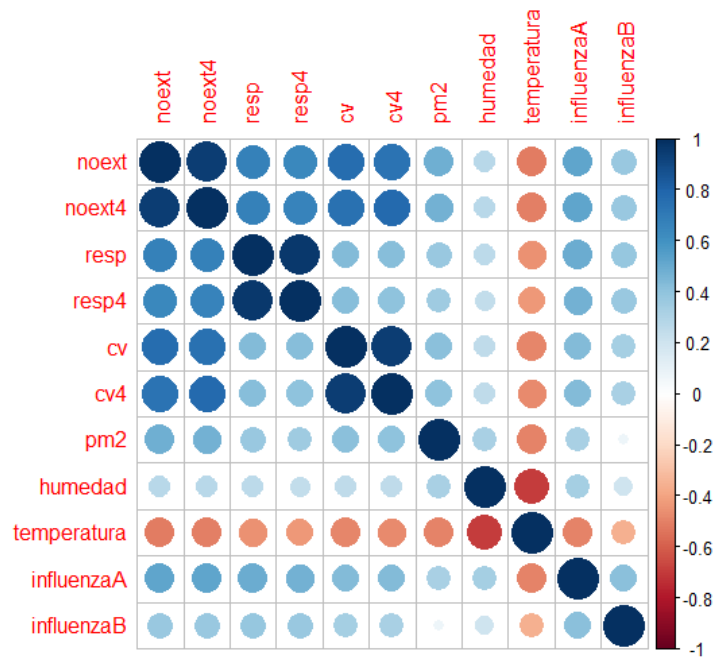


Figura 3.7: Gráfico de correlación

Se observa que las muertes se correlacionan más firmemente con el material particulado, la temperatura y la circulación del virus de influenza A. Además, la temperatura es la única variable la cual presenta una correlación negativa, es decir, a mayor temperatura, menor valor tendrán las otras variables y viceversa.

3.2.6. Análisis temporal

Es necesario hacer un análisis temporal para interpretar y extraer información representativa sobre las relaciones subyacentes entre los datos.

Resulta de interés estudiar la autocorrelación que tienen las variables dado que pueden existir valores que no son independientes entre sí, sino que un valor determinado depende de los valores anteriores.

En los gráficos 3.8 se observa que existe autocorrelación o dependencia secuencial. Además, los coeficientes de autocorrelación comienza en un nivel muy alto y disminuye de modo muy lento hacia cero, conforme se prolonga el rezago. Mediante el test Dickey Fuller se obtuvo que las series no son estacionarias.

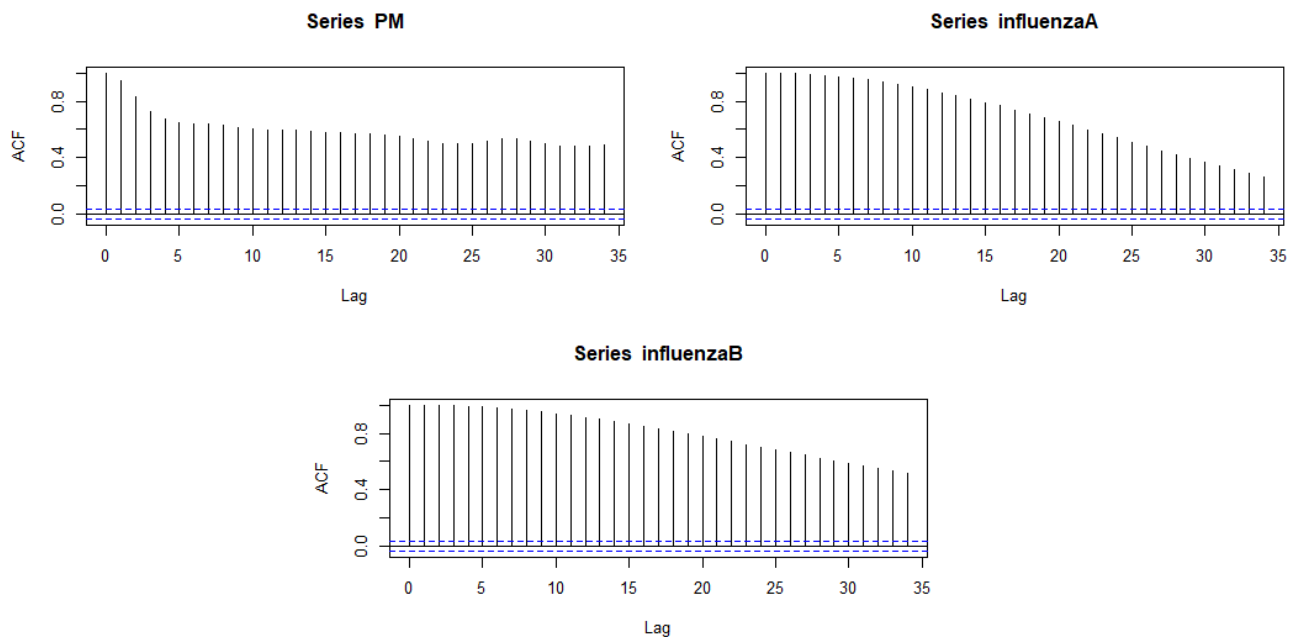


Figura 3.8: Gráfico de auto correlación

Por otro lado, al analizar la correlación cruzada entre la mortalidad y la circulación viral, se observó en los gráficos 3.9 y 3.11 que una variable prevee los movimientos de la otra variable. La correlación es positiva, es decir que a mayor circulación viral, más muertes y viceversa. Al tratar de conocer el rezago entre estas variables, se vió que había una fuerte correlación en las primeras semanas, aunque no es tan claro por la presencia de la estacionalidad.

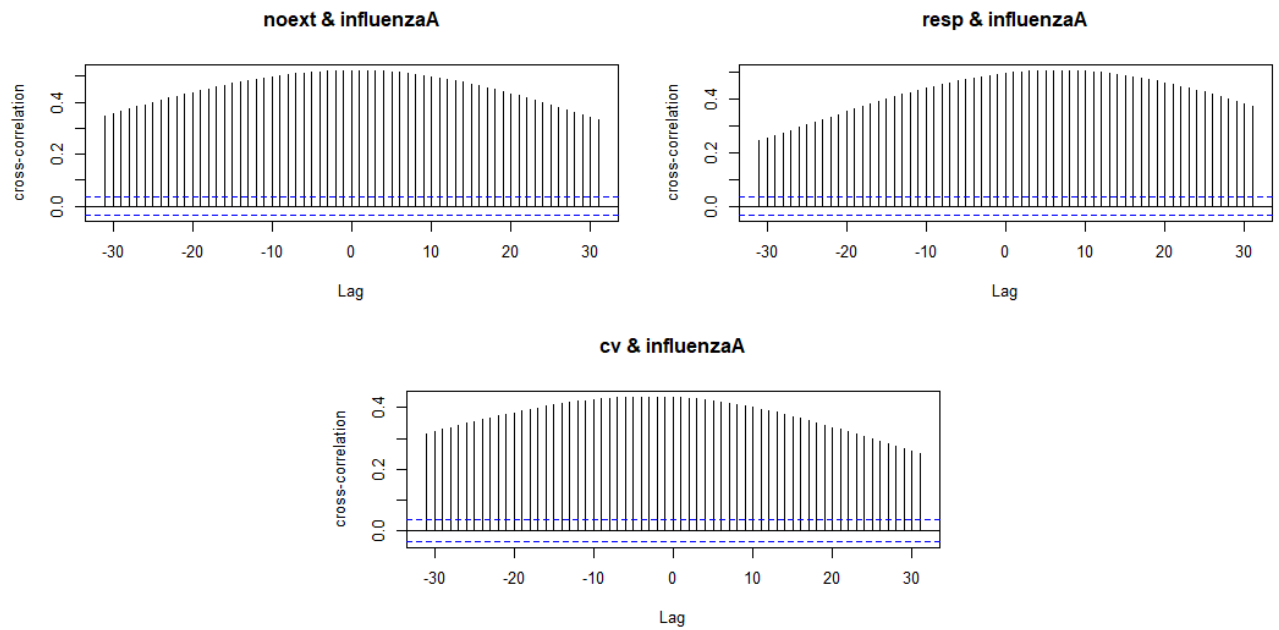


Figura 3.9: Gráfico de correlación cruzada entre muertes e influenza A

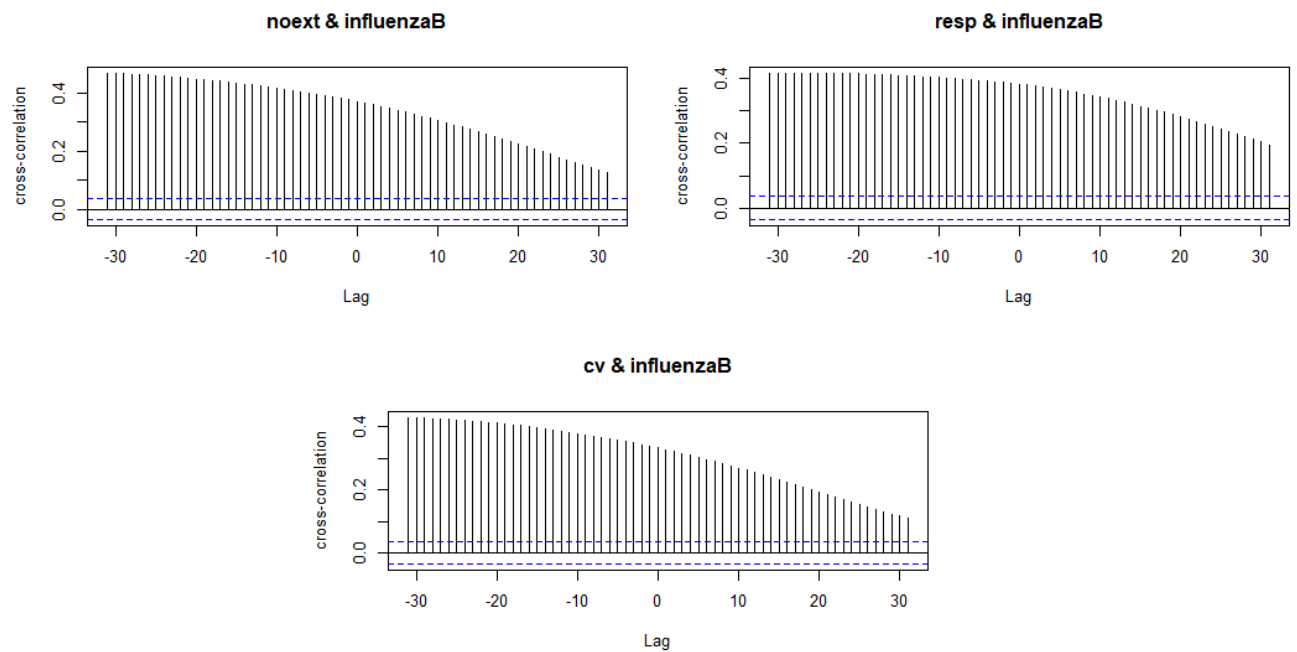


Figura 3.10: Gráfico de correlación cruzada entre muertes e influenza B

Finalmente, para estudiar el rezago existente entre el momento en que las personas se exponen al virus y se produce la muerte, se probó el test de Granger para evaluar los primeros rezagos. En el siguiente cuadro 3.8 se exponen los resultados:

Muertes	Variable	Rezago	P-valor
<i>No externas</i>	Influenza A	1:21	0.0001126
	Influenza B	1:21	0.01722
<i>No externas 65+</i>	Influenza A	1:21	3.828e-05
	Influenza B	1:21	0.003615
<i>Respiratorias</i>	Influenza A	1:21	2.732e-10
	Influenza B	1:21	0.007102
<i>Respiratorias 65+</i>	Influenza A	1:21	2.545e-10
	Influenza B	1:21	0.01585
<i>Cardiovasculares</i>	Influenza A	1:21	2.26e-05
	Influenza B	1:7	0.00321
<i>Cardiovasculares 65+</i>	Influenza A	1:21	1.338e-05
	Influenza B	1:7	0.004779

Cuadro 3.8: Test de Granger

Por lo tanto, comparando un modelo sin rezagos y otro modelo con los rezagos respectivos, se obtiene que todos los modelos con los rezagos probados son significativos con un 95 % de confianza.

3.3. Modelos estadísticos

A continuación, se van a explicar ciertos puntos que hubo que tener en consideración al hacer los modelos:

- Relación rezagada circulación viral:** Dado el análisis temporal y comparando modelos analizando los distintos rezagos para la circulación viral, el que mejor se ajustó para la Influenza A fue de 14 días y para la Influenza B fue de 7 o 14 días.
- Sobredispersión:** Se calculó la sobredispersión como el cociente de la devianza residual sobre los grados de libertad (Anexo 3.5. y 3.6.). La dispersión de los modelos era cercana a 1, por tanto, se emplearon modelos de regresión Poisson.

- **Autocorrelación de residuos:** Para controlar la auto correlación de los residuos se agregó al modelo como variable explicativa la variable de respuesta rezagada en 1 y 7 lags, mejorando la no autocorrelación de los residuos y los AIC considerablemente.
- **Control de estacionalidad:** Se empleó un spline cúbico natural sobre día correlativo explorando distintos grados de libertad para su mejor control. Pese a que estudios anteriores indican que el mejor ajuste es usando 6 grados de libertad por año, se usarán 4 grados de libertad por año. Esto se debe a que con 6 gl se perdía la interpretación de algunos efectos, por ende, la estacionalidad no se logró controlar de manera minuciosa. En el siguiente gráfico se verá la comparación de spline para las muertes no externas, siendo el spline azul de 6 grados de libertad el que llega de mejor manera a los peak de cada año y el spline rojo de 4 grados de libertad sigue la estacionalidad de manera correcta, pero no es tan precisa.

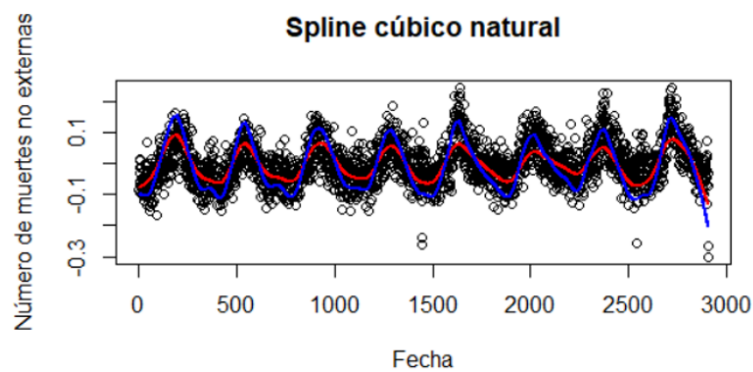


Figura 3.11: Gráfico de comparación de splines

3.3.1. Efectos estimados

En seguida, se mostrarán los efectos estimados de cada variable para los distintos modelos realizados. Las interpretaciones están hechas en base a un incremento en 1 unidad, excepto para el material particulado fino y circulación viral, en donde se proposieron distintos valores.

Los incrementos para el virus corresponderán al 1 % y 10 %, significando el 10 % el peak de la epidemia. Mientras que los incrementos del material particulado serán de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ y $100\mu\text{g}/\text{m}^3$, siendo el rango típico de oscilación de las concentraciones.

3.3.1.1. Modelo sin interacción:

■ Modelo para muertes por causa no externa

Muertes no externas	IRR	IC(IRR,95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000232	[1.0000181; 1.0000282]	9.207424	<0.05
Humedad	0.9986828	[0.9982749; 0.9990908]	-6.453922	<0.05
Temperatura	0.9979374	[0.9966522; 0.9992243]	-3.204252	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0019631	[1.0016199; 1.0023064]	11.449098	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0053561	[1.0040759; 1.0066380]	8.384529	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0032843	[1.0014441; 1.0051278]	3.572058	<0.05
Lag (Muertes, 1)	1.0021584	[1.0017917; 1.0025253]	11.782613	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0011296	[1.0007647; 1.0014946]	6.194298	<0.05

Cuadro 3.9: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa

Se observa que todos los efectos estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa no externa, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.13 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.21 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 1.96 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 19.63 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.54 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 5.36 %.

- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.33 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 3.28 %.

■ **Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años**

Muertes no externas 65+	IRR	IC(IRR, 95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000320	[1.0000261 1.0000379]	10.863464	<0.05
Humedad	0.9987709	[0.9983002; 0.9992418]	-5.217989	<0.05
Temperatura	0.9986165	[0.9971423; 1.0000928]	-1.874369	<0.1
$PM_{2,5}$	1.0023235	[1.0019303; 1.0027169]	11.828066	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0062582	[1.0047833; 1.0077352]	8.506418	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0038587	[1.0017426; 1.0059792]	3.650222	<0.05
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0026886	[1.0021992; 1.0031784]	10.997658	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0014833	[1.0009971; 1.0019698]	6.104091	<0.05

Cuadro 3.10: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos estimados, son significativos en la mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años, con un 90 % de confianza para la temperatura y 95 % de confianza para el resto de los efectos.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.12 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.14 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 2.32 %. Mientras que ante un incremento en

el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 23.24 %.

- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.63 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 6.26 %.
- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.39 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 3.86 %.

■ Modelo para muertes por causa respiratoria

Muertes respiratorias	IRR	IC(IRR,95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000650	[1.0000498; 1.0000801]	8.566119	<0.05
Humedad	0.9985382	[0.9973081; 0.9997698]	-2.373561	<0.05
Temperatura	0.9945317	[0.9907583; 0.9983195]	-2.884916	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0040760	[1.0030998; 1.0050531]	8.363897	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0191326	[1.0154135; 1.0228653]	10.367581	<0.05
Lag (Influenza B, 14)	1.0079842	[1.0027152; 1.0132810]	3.034703	<0.05
Lag (Muertes, 1)	1.0056139	[1.0021409; 1.0090989]	3.236376	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0050266	[1.0015661; 1.0084990]	2.907380	<0.05

Cuadro 3.11: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria

Se observa que todos los efectos estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa respiratoria, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.15 %.

- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de $1^{\circ}C$, se estima una disminución en la mortalidad del 0.55 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad por causa respiratoria de 4.08 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 40.76 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.91 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 19.13 %.
- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.80 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 7.98 %.

▪ **Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años**

Muertes respiratorias 65+	IRR	IC(IRR,95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000583	[1.0000422; 1.000074]	7.231983	<0.05
Humedad	0.9986594	[0.9973426; 0.999978]	-2.033412	<0.05
Temperatura	0.9945548	[0.9905428; 0.998583]	-2.701640	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0044335	[1.0033897; 1.005478]	8.509395	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0179712	[1.0140421; 1.021916]	9.211535	<0.05
Lag (Influenza B, 14)	1.0102008	[1.0045706; 1.015863]	3.631828	<0.05
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0056516	[1.0016670; 1.009652]	2.839053	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0059158	[1.0019367; 1.009911]	2.976327	<0.05

Cuadro 3.12: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.14 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.55 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del orden de 4.43 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 44.34 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.80 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 17.97 %.

- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.02 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 10.20 %.

■ **Modelo para muertes por causa cardiovascular**

Muertes cardiovasculares	<i>IRR</i>	<i>IC(IRR, 95 %)</i>	<i>Estadístico</i>	<i>P-valor</i>
Spline 32 gl	1.0000312	[1.0000222; 1.0000402]	6.938290	<0.05
Humedad	0.9981221	[0.9973817; 0.9988629]	-5.066560	<0.05
Temperatura	0.9922492	[0.9899159; 0.9945880]	-6.610143	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0026265	[1.0020270; 1.0032264]	8.770670	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0056109	[1.0034340; 1.0077926]	5.163806	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0046448	[1.0013479; 1.0079526]	2.819569	<0.05
Lag (Muertes, 1)	1.0023594	[1.0010621; 1.0036584]	3.639261	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0028580	[1.0015673; 1.0041505]	4.431848	<0.05

Cuadro 3.13: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular

Se observa que todos los efectos estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa cardiovascular, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.19 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.78 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del 2.63 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 26.27 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se

estima un aumento de la mortalidad del 0.56 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 5.61 %.

- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.46 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 4.64 %.

■ **Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años**

Muertes cardiovasculares 65+	<i>IRR</i>	<i>IC(IRR,95 %)</i>	<i>Estadístico</i>	<i>P-valor</i>
Spline 32 gl	1.0000392	[1.0000292; 1.0000492]	7.869556	<0.05
Humedad	0.9982968	[0.9974786; 0.9991156]	-4.158142	<0.05
Temperatura	0.9930839	[0.9905125; 0.9956620]	-5.353635	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0026927	[1.0020338; 1.0033520]	8.181353	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0065533	[1.0041509; 1.0089614]	5.466918	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0048641	[1.0012411; 1.0085001]	2.686790	<0.05
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0028037	[1.0012078; 1.0044021]	3.515685	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0030625	[1.0014677; 1.0046598]	3.843356	<0.05

Cuadro 3.14: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.17 %.

- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de $1^{\circ}C$, se estima una disminución en la mortalidad del 0.69%.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del orden de 2.69%. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 26.93%.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1% en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.66%. Mientras que ante un incremento del 10% en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 6.55%.
- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1% en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.49%. Mientras que ante un incremento del 10% en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 4.86%.

3.3.1.2. Modelo con interacción:

■ Modelo para muertes por causa no externa

Muertes no externas	IRR	IC(IRR, 95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000234	[1.0000183; 1.0000285]	9.1902794	<0.05
Humedad	0.9986870	[0.9982771; 0.9990970]	-6.4014727	<0.05
Temperatura	0.9979790	[0.9966605; 0.9992993]	-3.0604011	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0020372	[1.0015986; 1.0024760]	9.2961171	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0058743	[1.0028266; 1.0089312]	3.8603209	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0036589	[0.9991886; 1.0081493]	1.6363275	<0.1
Lag (Muertes, 1)	1.0021611	[1.0017939; 1.0025285]	11.7811033	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0011327	[1.0007668; 1.0014987]	6.1936080	<0.05
Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$	0.9999865	[0.9999065; 1.0000664]	-0.3384013	>0.05
Lag (Influenza B, 7): $PM_{2,5}$	0.9999810	[0.9998197; 1.0001424]	-0.2349403	>0.05

Cuadro 3.15: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa

Se observa que todos los efectos principales estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa no externa, con un 90 % de confianza para circulación viral de Influenza B y un 95 % de confianza para el resto de efectos principales. Mientras que el efecto debido a la interacción de circulación viral y material particulado no es significativo, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.13 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.20 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del 2.04 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 20.37 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se

estima un aumento de la mortalidad del 0.59 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 5.87 %.

- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.37 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 3.66 %.
- *Lag (Influenza A, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.002 %.
- *Lag (Influenza B, 7):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.002 %.

■ **Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años**

Muertes no externas 65+	IRR	IC(IRR,95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000323	[1.0000263; 1.0000382]	10.82313064	<0.05
Humedad	0.9987751	[0.9983021; 0.9992484]	-5.17432617	<0.05
Temperatura	0.9986595	[0.9971460; 1.0001752]	-1.76895772	<0.1
$PM_{2,5}$	1.0023969	[1.0018926; 1.0029014]	9.51604732	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0069598	[1.0034620; 1.0104698]	3.98645401	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0039710	[0.9988266; 1.0091419]	1.54292218	<0.1
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0026915	[1.0022013; 1.0031820]	10.99313372	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0014870	[1.0009989; 1.0019753]	6.09609570	<0.05
Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$	0.9999811	[0.9998897; 1.0000726]	-0.41242668	>0.05
Lag (Influenza B, 7): $PM_{2,5}$	0.9999911	[0.9998058; 1.0001765]	-0.09575168	>0.05

Cuadro 3.16: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos principales estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años, con un 90 % de confianza para la temperatura y circulación viral de Influenza B, y un 95 % de confianza para el resto de efectos principales. Mientras que el efecto debido a la interacción de circulación viral y material particulado no es significativo, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.13 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.14 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del orden del 2.40 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 23.97 %.

- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.70 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 6.96 %.
- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.40 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 3.97 %.
- *Lag (Influenza A, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.002 %.
- *Lag (Influenza B, 7):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.001 %.

■ Modelo para muertes por causa respiratoria

Muertes respiratorias	<i>IRR</i>	<i>IC(IRR, 95 %)</i>	<i>Estadístico</i>	<i>P-valor</i>
Spline 32 gl	1.0000645	[1.0000490; 1.0000799]	8.33328205	<0.05
Humedad	0.9985265	[0.9972880; 0.9997666]	-2.37620610	<0.05
Temperatura	0.9944148	[0.9904975; 0.9983475]	-2.83803110	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0039083	[1.0026405; 1.0051777]	6.17373144	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0170335	[1.0085064; 1.0256328]	4.01203588	<0.05
Lag (Influenza B, 14)	1.0087254	[0.9958305; 1.0217873]	1.35048726	<0.1
Lag (Muertes, 1)	1.0055612	[1.0020607; 1.0090738]	3.18070449	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0050060	[1.0015174; 1.0085069]	2.87204247	<0.05
Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$	1.0000560	[0.9998360; 1.0002760]	0.50905765	>0.05
Lag (Influenza B, 14): $PM_{2,5}$	0.9999857	[0.9994952; 1.0004764]	-0.05835345	>0.05

Cuadro 3.17: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria

Se observa que todos los efectos principales estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa respiratoria, con un 90 % de confianza para la circulación viral de Influenza B, y un 95 % de confianza para el resto de efectos principales. Mientras que los efectos debido a la interacción de circulación viral y material particulado no son significativos, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.15 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.56 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad por causa respiratoria de 3.91 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 39.08 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se

estima un aumento de la mortalidad del 1.70 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 17.03 %.

- *Lag (Influenza B, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.87 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 8.73 %.
- *Lag (Influenza A, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es positivo. Se estima un aumento en la mortalidad del 0.01 %.
- *Lag (Influenza B, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.002 %.

▪ **Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años**

Muertes respiratorias 65+	IRR	IC(IRR,95 %)	Estadístico	P-valor
Spline 32 gl	1.0000571	[1.0000406; 1.0000735]	6.9240293	<0.05
Humedad	0.9986326	[0.9973069; 0.9999601]	-2.0601260	<0.05
Temperatura	0.9942648	[0.9901053; 0.9984417]	-2.7439892	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0039776	[1.0026201; 1.0053370]	5.867617	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0111131	[1.0020171; 1.0202918]	2.4459627	<0.05
Lag (Influenza B, 14)	1.0139503	[1.0000791; 1.0280139]	2.0114815	<0.05
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0054389	[1.0014187; 1.0094752]	2.7077281	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0058834	[1.0018739; 1.0099089]	2.9374690	<0.05
Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$	1.0001860	[0.9999500; 1.0004222]	1.5761498	<0.1
Lag (Influenza B, 14): $PM_{2,5}$	0.9998930	[0.9993683; 1.0004180]	-0.4076825	>0.05

Cuadro 3.18: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos principales estimados son significativos en la mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años, con un 95 % de confianza. Mientras que el efecto debido a la interacción de circulación viral de Influenza A y material particulado es significativo, con un 90 % de confianza y el efecto de circulación viral de Influenza B y material particulado no es significativo, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.14 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.58 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del orden de 3.98 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 39.78 %.

- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.11 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 11.11 %.
- *Lag (Influenza B, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.40 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 13.95 %.
- *Lag (Influenza A, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es positivo. Se estima un aumento en la mortalidad del 0.02 %.
- *Lag (Influenza B, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.01 %.

■ Modelo para muertes por causa cardiovascular

Muertes cardiovasculares	<i>IRR</i>	<i>IC(IRR,95 %)</i>	<i>Estadístico</i>	<i>P-valor</i>
Spline 32 gl	1.0000307	[1.0000216; 1.0000399]	6.7367730	<0.05
Humedad	0.9981145	[0.9973702; 0.9988593]	-5.0599491	<0.05
Temperatura	0.9921968	[0.9898059; 0.9945936]	-6.4938902	<0.05
$PM_{2,5}$	1.0024993	[1.0017163; 1.0032829]	6.3895264	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0070609	[1.0016246; 1.0125267]	2.5998107	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0009644	[0.9929558; 1.0090376]	0.2399919	>0.05
Lag (Muertes, 1)	1.0023378	[1.0010391; 1.0036381]	3.6020295	<0.05
Lag (Muertes, 7)	1.0028397	[1.0015470; 1.0041340]	4.3970404	<0.05
Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$	0.9999552	[0.9998119; 1.0000986]	-0.6248618	>0.05
Lag (Influenza B, 7): $PM_{2,5}$	1.0001480	[0.9998595; 1.0004366]	1.0258205	>0.05

Cuadro 3.19: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular

Se observa que todos los efectos principales estimados, menos la circulación viral de Influenza B, son significativos en la mortalidad diaria por causa cardiovascular, con un 95 % de confianza. Mientras que los efectos debido a la interacción de circulación viral y material particulado no son significativos, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.19 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.78 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del 2.50 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 24.99 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.71 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el

total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 7.06 %.

- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.10 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.96 %.
- *Lag (Influenza A, 14):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.01 %.
- *Lag (Influenza B, 7):PM_{2,5}*: El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es positivo. Se estima un aumento en la mortalidad del 0.01 %.

■ **Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años**

Muertes cardiovasculares 65+	<i>IRR</i>	<i>IC(IRR,95 %)</i>	<i>Estadístico</i>	<i>P-valor</i>
Spline 32 gl	1.0000392	[1.0000291; 1.0000493]	7.7537947	<0.05
Humedad	0.9982983	[0.9974758; 0.9991214]	-4.1330081	<0.05
Temperatura	0.9931223	[0.9904899; 0.9957617]	-5.2005720	<0.05
<i>PM_{2,5}</i>	1.0027107	[1.0018473; 1.0035749]	6.2846988	<0.05
Lag (Influenza A, 14)	1.0095535	[1.0035553; 1.0155876]	3.1910784	<0.05
Lag (Influenza B, 7)	1.0011937	[0.9923763; 1.0100895]	0.2697293	>0.05
Lag (Muertes 65+, 1)	1.0027908	[1.0011939; 1.0043902]	3.4974111	<0.05
Lag (Muertes 65+, 7)	1.0030680	[1.0014709; 1.0046677]	3.8447125	<0.05
Lag (Influenza A, 14): <i>PM_{2,5}</i>	0.9999133	[0.9997556; 1.0000710]	-1.0991183	>0.05
Lag (Influenza B, 7): <i>PM_{2,5}</i>	1.0001387	[0.9998214; 1.0004560]	0.8741624	>0.05

Cuadro 3.20: Estimación de los efectos en mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

Se observa que todos los efectos principales estimados, menos la circulación viral de Influenza B, son significativos en la mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años, con un 95 % de confianza. Mientras que los efectos debido a la interacción de circulación viral y material particulado no son significativos, con un 95 % de confianza.

- *Humedad*: Ante un incremento en la humedad de 1 %, se estima una disminución en la mortalidad del 0.17 %.
- *Temperatura*: Ante un incremento en la temperatura de 1°C, se estima una disminución en la mortalidad del 0.69 %.
- $PM_{2,5}$: Ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $10\mu g/m^3$, se estima un aumento en la mortalidad del orden de 2.71 %. Mientras que ante un incremento en el $PM_{2,5}$ de $100\mu g/m^3$, se estima un aumento de la mortalidad del orden del 27.11 %.
- *Lag (Influenza A, 14)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.96 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza A respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 9.55 %.
- *Lag (Influenza B, 7)*: Ante un incremento del 1 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 0.12 %. Mientras que ante un incremento del 10 % en la tasa de aislamientos positivos de Influenza B respecto el total de aislamientos positivos del año, se estima un aumento de la mortalidad del 1.19 %.
- *Lag (Influenza A, 14): $PM_{2,5}$* : El efecto en conjunto de la influenza A y del material particulado sobre las muertes es negativo. Se estima una disminución en la mortalidad del 0.01 %.
- *Lag (Influenza B, 7): $PM_{2,5}$* : El efecto en conjunto de la influenza B y del material particulado sobre las muertes es positivo. Se estima un aumento en la

mortalidad del 0.01 %

Si bien la capacidad explicativa de los modelos (devianza explicada) no es muy alta, la relación entre los residuos de Pearson y los valores ajustados corresponden a valores predichos próximos a cero y en general, se muestra un ajuste bastante bueno. Por otro lado, el análisis de los residuos verificó que la varianza de estos fuese homogénea y el supuesto de que no están autocorrelacionados se cumple con una confianza del 90 % (Anexo 3.6).

3.3.2. Comparación de efectos

En seguida, se verán gráficos de la razón de tasas de incidencia (IRR) junto a sus intervalos de confianza del 95 % para cada variable según los distintos modelos realizados.

■ Material particulado 2,5

Se observa en los gráficos 3.12 que se obtienen efectos similares para los modelos con y sin interacción, destacando los modelos respiratorios sin interacción, ya que son los más asociados a un incremento en la mortalidad y sus intervalos de confianza sobresalen de los otros efectos.

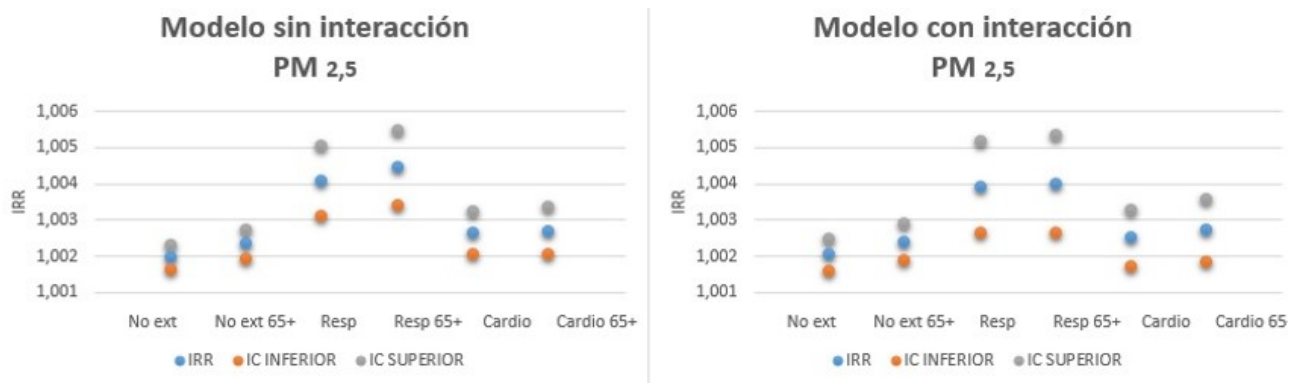


Figura 3.12: Comparación de IRR de $PM_{2,5}$

■ Influenza A

En los gráficos 3.13 se obtienen efectos distintos para los modelos con y sin interacción. En los modelos con interacción, se aprecian intervalos de confianza amplios debido a errores estándares grandes. Mientras que en los modelos respiratorios sin interacción, la circulación de Influenza A está asociada a un mayor incremento en la

mortalidad, teniendo sus intervalos de confianza más acotados y superiores al resto de modelos.

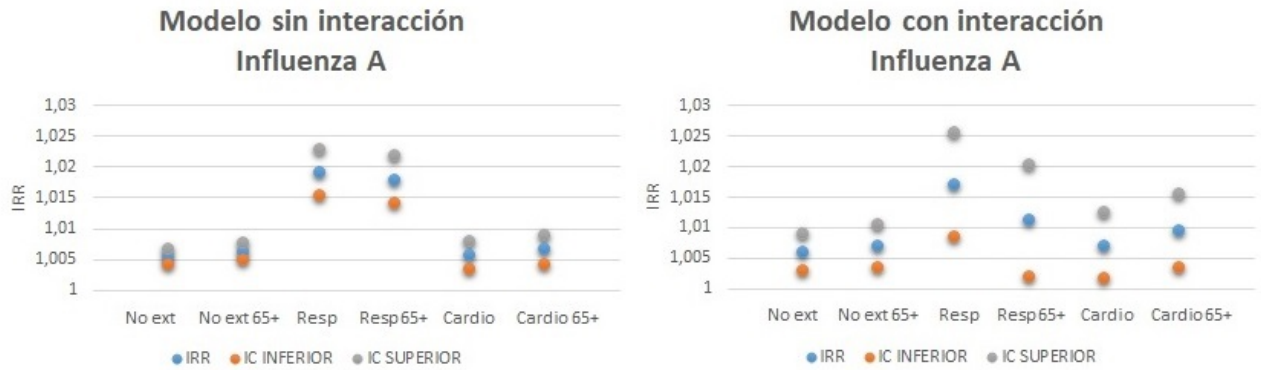


Figura 3.13: Comparación de IRR de la circulación viral de Influenza A

■ **Influenza B**

En los gráficos 3.14 se ven efectos similares para los modelos con y sin interacción, observándose intervalos de confianza muy amplios en los con interacción. Si bien, los modelos respiratorios son los que indican un mayor aumento en la mortalidad, los intervalos de confianza no sobresalen del resto de modelos. Además, se tienen efectos menores que la circulación de influenza A.

Es de destacar que este factor no es significativo en los modelos con interacción, en donde se corroborará observando que los intervalos de confianza incluyen el 1 en los diferentes modelos de causas de muerte.

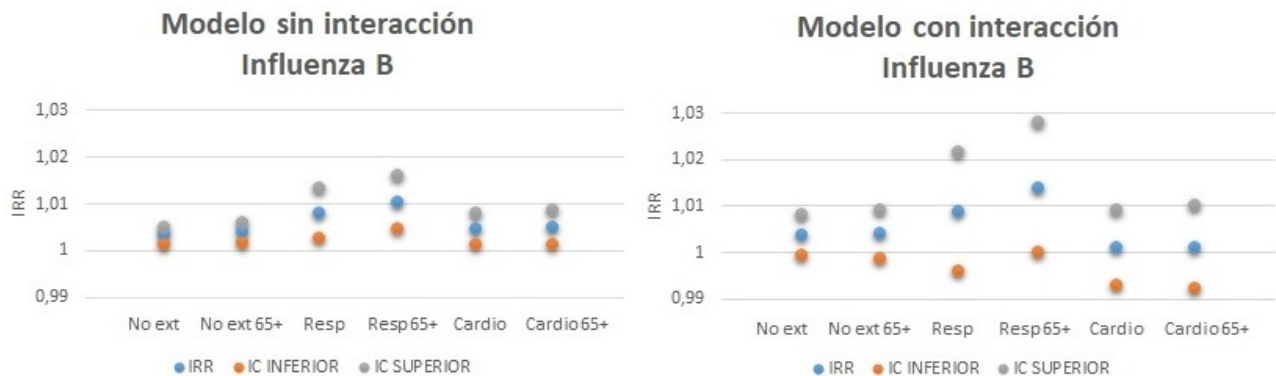


Figura 3.14: Comparación de IRR de la circulación viral de Influenza B

■ Interacción material particulado y circulación viral

Por último, en los gráficos 3.15 se ven intervalos de confianza más acotados para la interacción con Influenza A, siendo nuevamente el efecto de los modelos respiratorios superior al resto, pero los intervalos no sobresalen en relación a los cardiovasculares o no externos. En cuanto a los modelos con la interacción del material particulado e influenza B, se observan efectos similares en la mortalidad diaria según las diferentes causas de muerte.

Cabe mencionar que ninguna interacción es significativa, en donde se comprueba analizando que los intervalos de confianza incluyen el 1 en todos los modelos.

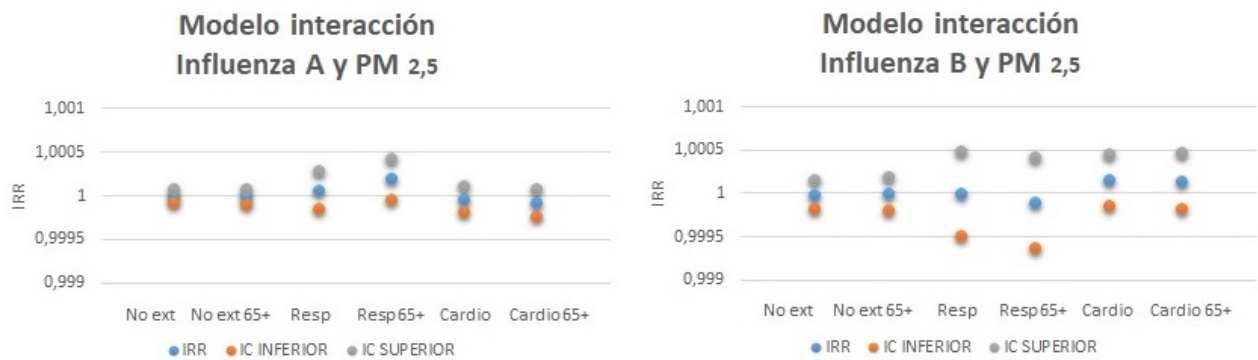


Figura 3.15: Comparación de IRR de la interacción del material particulado y circulación viral

3.4. Interacción

A continuación se muestra el número de muertes atribuibles a los efectos del virus influenza, material particulado 2,5 e interacción, usando escenarios contrafácticos. Luego, se calcularán los índices de riesgo anteriormente mencionamos para así estudiar la modificación de efecto en escala aditiva.

3.4.1. Muertes por exceso

Las estimaciones de muertes debido a la influenza se extrae de la diferencia del escenario 3 (circulación de influenza tal como sucedió y niveles de $PM_{2,5}$ menores o iguales a $20 \mu g/m^3$) y escenario 1 (ausencia de circulación viral y niveles de $PM_{2,5}$ menores o

igual a $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$). En cambio las muertes por material particulado fino corresponde a la diferencia entre el escenario 2 (ausencia de circulación viral y niveles de $PM_{2,5}$ tal como se observaron ese día) y escenario 1. Finalmente para calcular las muertes atribuidas a la interacción se extrae de la diferencia del efecto combinado y la suma del número de muertes por efecto del material particulado y circulación viral.

3.4.1.1. Modelos sin interacción

En el cuadro 3.21 se muestran los resultados para los modelos sin interacción:

Modelos sin interacción	Muertes en exceso por Influenza	Muertes en exceso por PM 2,5	Muertes en exceso por la interacción
<i>No externas</i>	4329	4897	120
<i>No externas 65+</i>	3821	4355	126
<i>Respiratorias</i>	1630	1116	101
<i>Respiratorias 65+</i>	1440	1050	94
<i>Cardiovascular</i>	1551	2011	56
<i>Cardiovascular 65+</i>	1427	1691	54

Cuadro 3.21: Muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza y a la interacción entre ellas durante los 8 años utilizando modelos sin interacción

A continuación, en el gráfico 3.16 se mostrarán las muertes externas atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$ e interacción para el período completo en estudio:

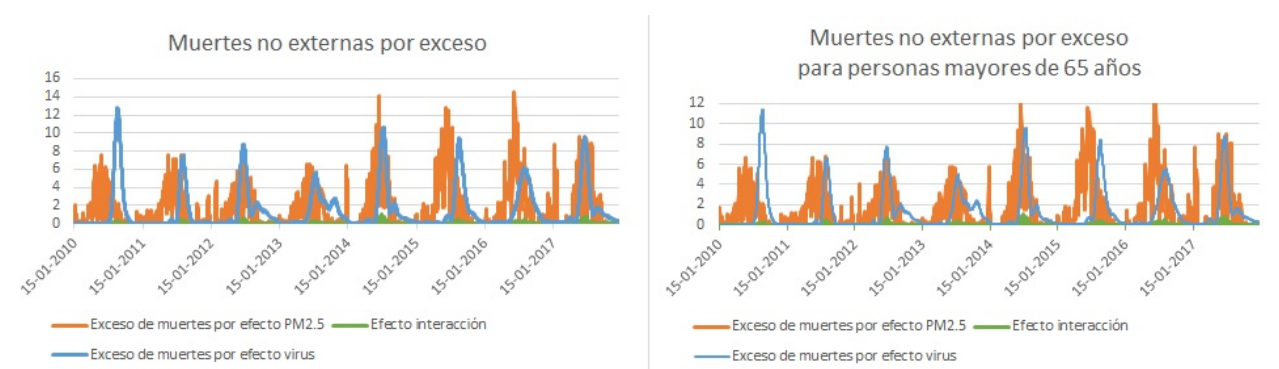


Figura 3.16: Muertes no externas en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos sin interacción

El modelo para muertes no externas registra 4329 muertes en exceso debido a los efectos de la influenza y 4897 muertes en exceso por $PM_{2,5}$ imponiéndose las muertes debido al $PM_{2,5}$, y la interacción presenta 120 muertes en exceso. Mientras que el modelo para muertes no externas en personas mayores de 65 años registra 3821 muertes en exceso debido a los efectos de la influenza y 4355 muertes en exceso por $PM_{2,5}$ predominando las muertes debido al $PM_{2,5}$, y la interacción presenta 126 muertes por exceso.

En seguida, se mostrarán las muertes respiratorias atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$ e interacción para el período completo en estudio:

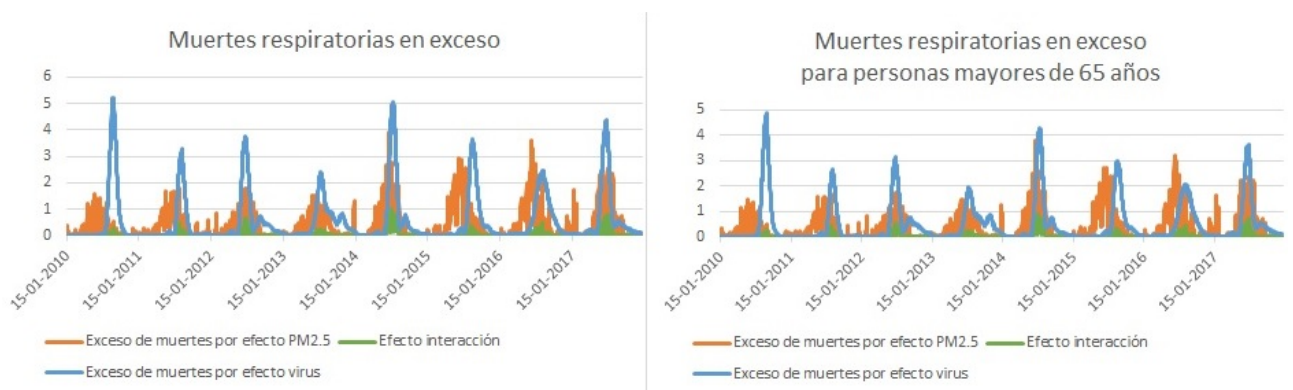


Figura 3.17: Muertes respiratorias en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos sin interacción

El modelo respiratorio posee 1630 muertes en exceso debido a la influenza y 1116 muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, predominando las muertes por efecto de la circulación viral, respecto a la interacción existen 101 muertes por exceso. El modelo para muertes respiratorias en personas mayores de 65 años posee 1440 muertes en exceso debido a la influenza y 1050 muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, predominando las muertes por efecto de la influenza, respecto a las muertes por exceso debido a la interacción corresponden a 94.

Finalmente, las muertes cardiovasculares atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$ e interacción para el período en estudio:

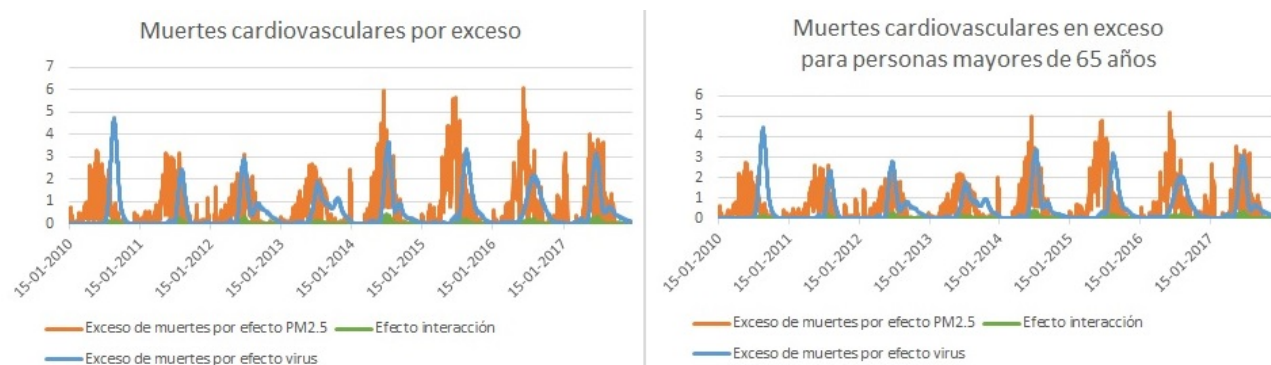


Figura 3.18: Muertes cardiovasculares en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos sin interacción

En cuanto al modelo de muertes cardiovasculares presenta 1551 muertes en exceso atribuibles al virus influenza y 2011 muertes en exceso por $PM_{2,5}$, con predominio de las muertes por $PM_{2,5}$, la interacción presenta 56 muertes por exceso. El modelo para mortalidad cardiovascular en mayores de 65 años presenta 1427 muertes en exceso atribuibles a los efectos del virus influenza y 1691 muertes en exceso atribuibles a los efectos de $PM_{2,5}$ predominando las muertes por efecto del $PM_{2,5}$, mientras que la interacción presenta 54 muertes por exceso.

3.4.1.2. Modelos con interacción

En el cuadro 3.22 se muestran los resultados para los modelos con interacción:

Modelos con interacción	Muertes en exceso por Influenza	Muertes en exceso por PM 2,5	Muertes en exceso por la interacción
<i>No externas</i>	4478	5084	-86
<i>No externas 65+</i>	3942	4494	-31
<i>Respiratorias</i>	1587	1070	157
<i>Respiratorias 65+</i>	1334	942	228
<i>Cardiovascular</i>	1520	1910	148
<i>Cardiovascular 65+</i>	1485	1700	26

Cuadro 3.22: Muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza y a la interacción entre ellas durante los 8 años utilizando modelos con interacción

En el gráfico 3.19 se registran las muertes no externas atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$

e interacción para el período completo en estudio:

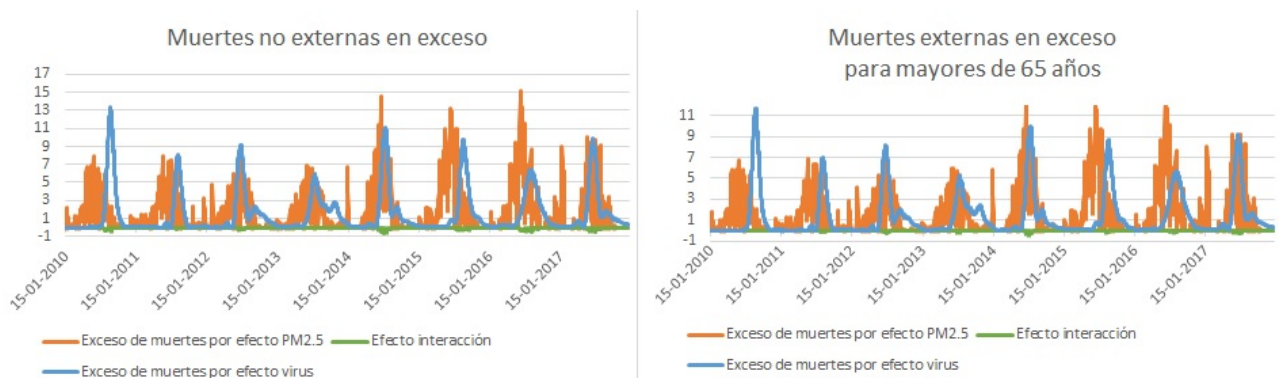


Figura 3.19: Muertes no externas en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción

El modelo para muertes no externas registra 4478 muertes en exceso debido a los efectos de la influenza y 5084 muertes en exceso por $PM_{2,5}$ imponiéndose las muertes debido al $PM_{2,5}$, y la interacción presenta un déficit de 86 muertes. Mientras que el modelo para muertes no externas en personas mayores de 65 años registra 3942 muertes en exceso debido a los efectos de la influenza y 4494 muertes en exceso por $PM_{2,5}$ observándose el predominio de las muertes por causa $PM_{2,5}$, y la interacción presenta un déficit de 31 muertes por exceso.

En seguida, en el gráfico 3.20 se mostrarán las muertes respiratorias atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$ e interacción para el período completo en estudio:

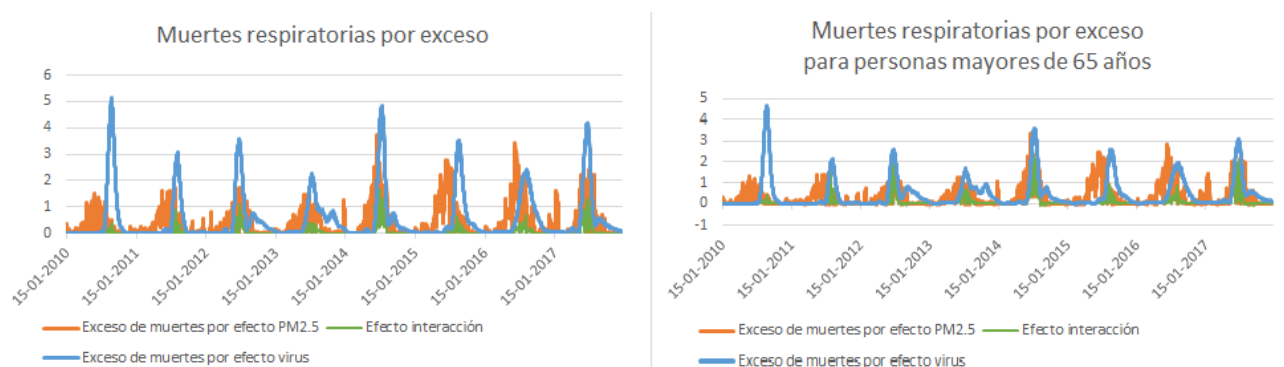


Figura 3.20: Muertes respiratorias en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción

El modelo respiratorio posee 1587 muertes en exceso debido a la influenza y 1070 muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, predominando las muertes por efecto del virus, respecto a la interacción existen 157 muertes por exceso. El modelo para muertes respiratorias en personas mayores de 65 años posee 1334 muertes en exceso debido a la influenza y 942 muertes en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, predominando las muertes por efecto del virus, respecto a las muertes por exceso debido a la interacción corresponden a un 228.

Finalmente, en el gráfico 3.21 se mostrarán las muertes cardiovasculares atribuibles a la influenza, $PM_{2,5}$ e interacción para el período completo en estudio:

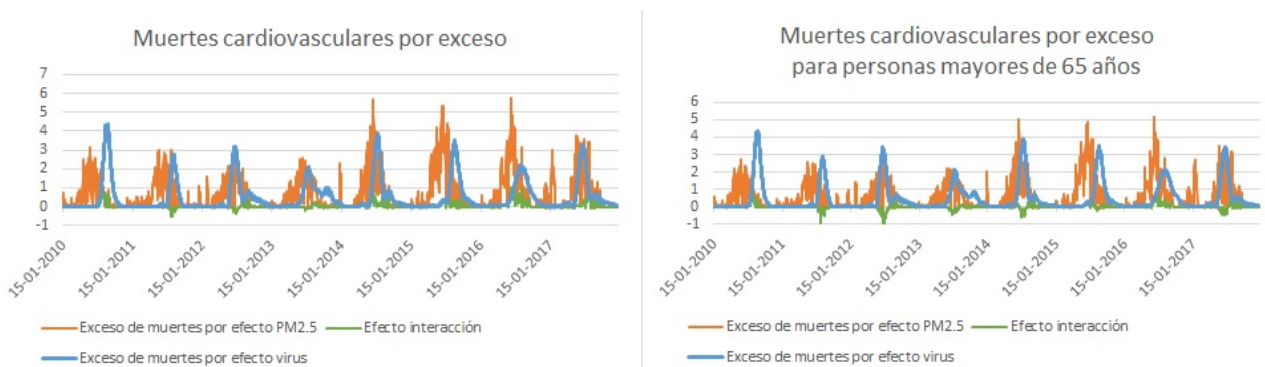


Figura 3.21: Muertes cardiovasculares en exceso atribuibles al $PM_{2,5}$, a la influenza utilizando modelos con interacción

En cuanto al modelo de muertes cardiovasculares presenta 1520 muertes en exceso atribuibles al virus influenza y 1910 muertes en exceso por $PM_{2,5}$, con predominio de las muertes por $PM_{2,5}$, la interacción presenta 148 muertes en exceso. El modelo para mortalidad cardiovascular en mayores de 65 años presenta 1485 muertes en exceso atribuibles a los efectos del virus influenza y 1700 muertes en exceso atribuibles a los efectos de $PM_{2,5}$ predominando las muertes por efecto del $PM_{2,5}$, mientras que la interacción presenta 26 muertes en exceso.

3.4.2. Índices de riesgo

Una vez calculadas las muertes por exceso, es necesario medir el grado de modificación de efecto calculando índices de riesgo que demuestren el impacto de la interacción como el exceso de riesgo relativo debido a la interacción (RERI), la proporción atribuible (PA)

y la sinergia (S).

Los escenarios propuestos para estimar los índices serán ante incrementos en el $PM_{2,5}$ de 10 y 100 $\mu g/m^3$ y en la proporción de circulación viral del 0.05 (circulación viral media) y 0.1 % (peak epidemia).

3.4.2.1. Modelos sin interacción

■ Influenza A

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		RERI[%]	IC(95 %)	RERI[%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	0,0005	0,0004;0,0007	0,0011	0,0007;0,0014
	100	0,0058	0,004;0,0076	0,0116	0,008;0,0151
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,0007	0,0005;0,0009	0,0015	0,001;0,0019
	100	0,0081	0,0057;0,0106	0,0163	0,0114;0,0212
<i>Respiratorias</i>	10	0,0039	0,0027;0,0051	0,0079	0,0055;0,0103
	100	0,0476	0,0314;0,0638	0,0952	0,0628;0,1277
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	0,0040	0,0028;0,0053	0,0081	0,0055;0,0106
	100	0,0496	0,0322;0,067	0,0992	0,0643;0,134
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0007	0,0004;0,0011	0,0015	0,0008;0,0021
	100	0,0084	0,0046;0,0122	0,0168	0,0092;0,0244
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,0009	0,0005;0,0013	0,0018	0,001;0,0025
	100	0,0101	0,0056;0,0146	0,0202	0,0112;0,0292

Cuadro 3.23: Índice RERI para Influenza A en modelos sin interacción

En la tabla 3.23 se presenta el exceso de riesgo relativo debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores del RERI son significativos en todos los modelos. El modelo respiratorio para personas mayores de 65 años presenta un mayor RERI, donde ante un incremento de 10 $[\mu g/m^3]$ y después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el RERI es 0.008 % aproximadamente de muertes en exceso.

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		PA [%]	IC(95 %)	PA [%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	0,0005	0,0004;0,0007	0,0010	0,0007;0,0013
	100	0,0048	0,0034;0,0061	0,0095	0,0068;0,0122
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,0007	0,0005;0,0009	0,0014	0,001;0,0018
	100	0,0065	0,0047;0,0083	0,0129	0,0093;0,0165
<i>Respiratorias</i>	10	0,0038	0,0027;0,0049	0,0075	0,0053;0,0098
	100	0,0316	0,0232;0,0401	0,0632	0,0464;0,0801
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	0,0039	0,0027;0,005	0,0077	0,0053;0,01
	100	0,0318	0,023;0,0406	0,0636	0,0459;0,0812
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0007	0,0004;0,001	0,0014	0,0008;0,0021
	100	0,0065	0,0037;0,0092	0,0129	0,0074;0,0184
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,0009	0,0005;0,0012	0,0017	0,001;0,0025
	100	0,0077	0,0045;0,0109	0,0154	0,0091;0,0217

Cuadro 3.24: Índice PA para Influenza A en modelos sin interacción

En la tabla 3.24 se presenta la proporción atribuible a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores de la PA son significativos en todos los modelos. El modelo respiratorio para personas mayores de 65 años presenta un mayor valor, donde ante un incremento de 10 $[\mu g/m^3]$ y después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el PA es 0.008% aproximadamente de muertes en exceso.

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media	Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia
		S	S
<i>No externas</i>	10	1,00026357	1,00052029
	100	1,0002668	1,00053301
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	1,00030789	1,0006079
	100	1,00031161	1,00062257
<i>Respiratorias</i>	10	1,00092688	1,00181409
	100	1,00094625	1,00188984
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	1,00087377	1,00171515
	100	1,00088956	1,00177706
<i>Cardiovasculares</i>	10	1,00027689	1,00054814
	100	1,00027954	1,00055864
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	1,00032278	1,0006381
	100	1,0003263	1,00065202

Cuadro 3.25: Índice Sinergia para Influenza A en modelos sin interacción

En la tabla 3.25 se presenta el índice de sinergia debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores del S son significativos en todos los modelos. El modelo respiratorio presenta un mayor índice, donde ante un incremento de 10 y 100 $[\mu g/m^3]$ después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el S es 1.002 aproximadamente.

Gráficamente, los índices RERI, PA y S para la interacción de la proporción viral de Influenza A y el material particulado fino muestran el efecto después de 2 semanas del peak de la epidemia viral ante incrementos de 10 y 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino:

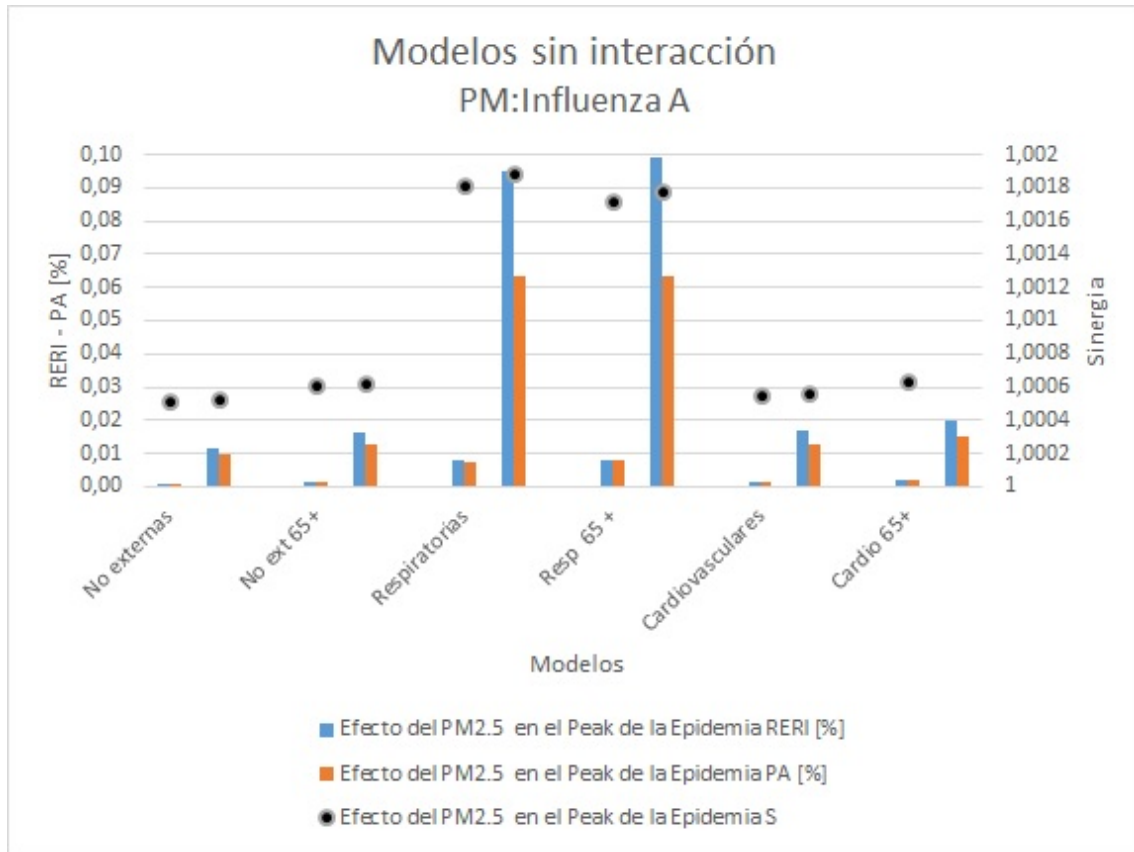


Figura 3.22: Índices de riesgo en modelos sin interacción para Influenza A y material particulado

En la gráfica se ve más claro que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores de los índices de riesgo son significativos en todos los modelos, ya que los valores del RERI y PA son mayores que 0 y el valor de S es mayor que 1, siendo los modelos respiratorios los que presentan mayores índices.

■ **Influenza B**

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		RERI[%]	IC(95 %)	RERI[%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	0,0003	0,0001;0,0005	0,0006	0,0002;0,0011
	100	0,0036	0,0013;0,0058	0,0071	0,0027;0,0116
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,0005	0,0002;0,0007	0,0009	0,0004;0,0015
	100	0,0050	0,0019;0,0081	0,0101	0,0039;0,0162
<i>Respiratorias</i>	10	0,0017	0,0004;0,0029	0,0033	0,0008;0,0058
	100	0,0200	0,0044;0,0355	0,0399	0,0088;0,0711
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	0,0023	0,0008;0,0038	0,0046	0,0016;0,0076
	100	0,0282	0,009;0,0475	0,0565	0,018;0,095
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0006	0,0001;0,0011	0,0012	0,0003;0,0022
	100	0,0070	0,0014;0,0125	0,0139	0,0028;0,025
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,0007	0,0001;0,0012	0,0013	0,0002;0,0024
	100	0,0075	0,0012;0,0138	0,0150	0,0024;0,0276

Cuadro 3.26: Índice RERI para Influenza B en modelos sin interacción

La tabla 3.26 muestra el exceso de riesgo relativo debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. Se observa que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores del RERI son significativos en todos los modelos. El modelo respiratorio para personas mayores de 65 años presenta un mayor RERI, donde ante un incremento de 10 $[\mu g/m^3]$ y después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el RERI es 0.005 % aproximadamente de muertes en exceso.

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		PA [%]	IC(95 %)	PA [%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	0,0003	-0,0013;0,002	0,0006	-0,0026;0,0039
	100	0,0035	-0,0113;0,0184	0,0071	-0,0227;0,0369
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,0005	-0,0016;0,0025	0,0009	-0,0032;0,005
	100	0,0050	-0,0149;0,025	0,0100	-0,0299;0,05
<i>Respiratorias</i>	10	0,0016	-0,006;0,0093	0,0033	-0,012;0,0186
	100	0,0198	-0,0523;0,0919	0,0396	-0,1046;0,1838
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	0,0023	-0,0069;0,0115	0,0046	-0,0139;0,0231
	100	0,0280	-0,0581;0,1142	0,0560	-0,1162;0,2283
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0006	-0,0028;0,004	0,0012	-0,0055;0,008
	100	0,0069	-0,026;0,0399	0,0139	-0,052;0,0797
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,0007	-0,0031;0,0045	0,0013	-0,0063;0,0089
	100	0,0075	-0,0293;0,0443	0,0149	-0,0586;0,0885

Cuadro 3.27: Índice PA para Influenza B en modelos sin interacción

En la tabla 3.27 se presenta la proporción atribuible a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. Se observa que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores de la PA no son significativos en los modelos.

Modelos sin interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media	Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia
		S	S
<i>No externas</i>	10	1,00016261	1,0003226
	100	1,00016383	1,00032745
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	1,00019101	1,00037898
	100	1,00019244	1,00038463
<i>Respiratorias</i>	10	1,00039393	1,00078061
	100	1,00039739	1,00079431
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	1,00050195	1,00099314
	100	1,00050712	1,00101358
<i>Cardiovasculares</i>	10	1,00022973	1,00045557
	100	1,00023155	1,0004628
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	1,0002405	1,00047685
	100	1,00024245	1,00048458

Cuadro 3.28: Índice Sinergia para Influenza B en modelos sin interacción

En la tabla 3.28 se presenta el índice de sinergia debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. El modelo respiratorio y respiratorio para mayores de 65 años presentan un mayor índice, donde ante un incremento de 10 y 100 $[\mu g/m^3]$ después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el S es 1.001 aproximadamente.

Gráficamente, los índices RERI, PA y S para la interacción de la proporción viral de Influenza B y el material particulado fino muestran el efecto después de 1 semana del peak de la epidemia para los modelos no externos y cardiovasculares y 2 semanas del peak de la epidemia viral para los modelos respiratorios ante incrementos de 10 y 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino:

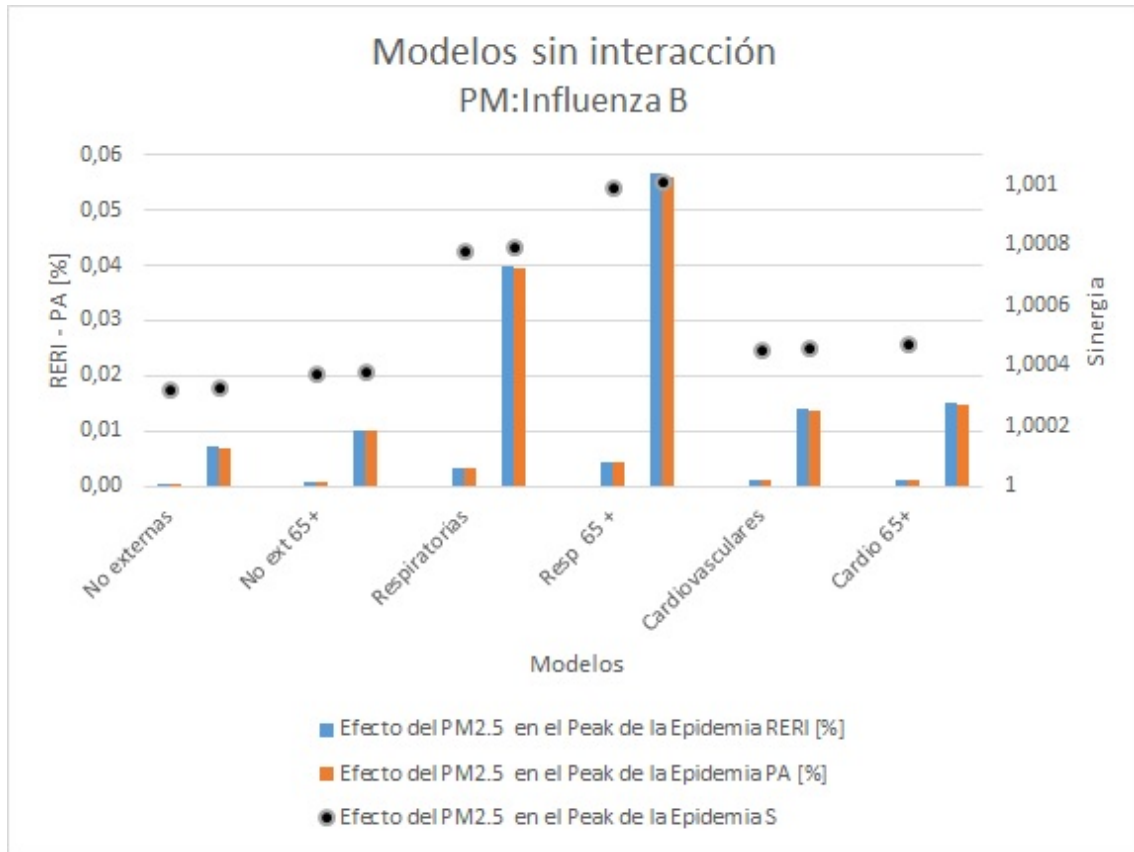


Figura 3.23: Índices de riesgo en modelos sin interacción para Influenza B y material particulado

En la gráfica se ve más claro que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores de los índices de riesgo son significativos en todos los modelos, ya que los valores del RERI y PA son mayores que 0 y el valor de S es mayor que 1, siendo los modelos respiratorios los que presentan mayores índices.

3.4.2.2. Modelos con interacción

■ Influenza A

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		RERI[%]	IC(95 %)	RERI[%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	-0,0001	-0,0078;0,0076	-0,0002	-0,0076;0,0072
	100	-0,0017	-0,0083;0,005	-0,0034	-0,0084;0,0016
<i>No externas 65+</i>	10	-0,0001	-0,0089;0,0087	-0,0003	-0,0086;0,0081
	100	-0,0026	-0,01;0,0048	-0,0052	-0,0111;0,0007
<i>Respiratorias</i>	10	0,0063	-0,0145;0,027	0,0126	-0,0067;0,0318
	100	0,0817	0,0569;0,1065	0,1635	0,1162;0,2108
<i>Respiratorias 65+</i>	10	0,0119	-0,0104;0,0342	0,0239	0,0032;0,0445
	100	0,1654	0,1331;0,1977	0,3311	0,2666;0,3956
<i>Cardiovasculares</i>	10	-0,0014	-0,0152;0,0123	-0,0028	-0,0159;0,0103
	100	-0,0188	-0,0302;-0,0073	-0,0376	-0,0454;-0,0297
<i>Cardiovasculares 65+</i>	10	-0,0031	-0,0182;0,0119	-0,0063	-0,0206;0,008
	100	-0,0420	-0,0545;-0,0296	-0,0841	-0,0925;-0,0758

Cuadro 3.29: Índice RERI para Influenza A en modelos con interacción

La tabla 3.29 muestra el exceso de riesgo relativo debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que para incrementos de 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores del RERI son significativos en el modelo respiratorio y respiratorio para mayores de 65 años, evidenciando presencia de interacción. El modelo respiratorio para personas mayores de 65 años presenta un mayor RERI, donde ante un incremento de 100 $[\mu g/m^3]$ y después de 2 semanas del peak de la epidemia viral el RERI es 0.33% aproximadamente de muertes en exceso.

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		PA [%]	IC(95 %)	PA [%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	-0,0001	-0,0037;0,0035	-0,0002	-0,0074;0,0071
	100	-0,0014	-0,0379;0,0352	-0,0027	-0,0759;0,0704
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	-0,0001	-0,0043;0,0041	-0,0002	-0,0086;0,0081
	100	-0,0020	-0,0529;0,0488	-0,0041	-0,1058;0,0976
<i>Respiratorias</i>	10	0,0060	-0,0036;0,0157	0,0120	-0,0072;0,0313
	100	0,0552	-0,0742;0,1847	0,1104	-0,1485;0,3693
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	0,0114	0,0011;0,0218	0,0229	0,0021;0,0436
	100	0,1111	-0,0286;0,2508	0,2221	-0,0572;0,5014
<i>Cardiovasculares</i>	10	-0,0014	-0,0079;0,0052	-0,0027	-0,0159;0,0104
	100	-0,0146	-0,0947;0,0654	-0,0292	-0,1893;0,1309
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	-0,0031	-0,0102;0,0041	-0,0061	-0,0205;0,0082
	100	-0,0321	-0,1208;0,0567	-0,0641	-0,2417;0,1135

Cuadro 3.30: Índice PA para Influenza A en modelos con interacción

En el cuadro 3.30 se presenta la proporción atribuible a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que para solo para un incremento de 10 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, el valor de la PA es significativo en el modelo respiratorio para personas mayores de 65 años, evidenciando presencia de interacción, con un PA de 0.023 % de muertes en exceso aproximadamente, después de 2 semanas del peak de la epidemia viral.

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media	Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia
		S	S
<i>No externas</i>	10	0,999957544	0,999916159
	100	0,999925456	0,999851
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,999948981	0,999899234
	100	0,999904101	0,999808302
<i>Respiratorias</i>	10	1,001544567	1,003028035
	100	1,001709553	1,003415482
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	1,00290435	1,005734566
	100	1,003390534	1,006779468
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,999450875	0,998916148
	100	0,999338742	0,998678759
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,998871634	0,997779879
	100	0,998649722	0,997302847

Cuadro 3.31: Índice Sinergia para Influenza A en modelos con interacción

En el cuadro 3.31 se presenta el índice sinergia a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza A. Se observa que solo para los modelos respiratorios y respiratorio para mayores de 65 años, el valor de la PA es mayor a 1, evidenciando presencia de interacción aditiva. El que presenta un mayor índice son los modelos respiratorios para personas mayores de 65 años con un PA de 1.006 y 1.007 de muertes en exceso aproximadamente, después de 2 semanas del peak de la epidemia viral, ante incrementos de 10 y 100 $\mu g/m^3$ respectivamente.

Gráficamente, los índices RERI, PA y S para la interacción de la proporción viral de Influenza A y el material particulado fino muestran el efecto después de 2 semanas del peak de la epidemia viral ante incrementos de 10 y 100 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]$ en el material particulado fino:

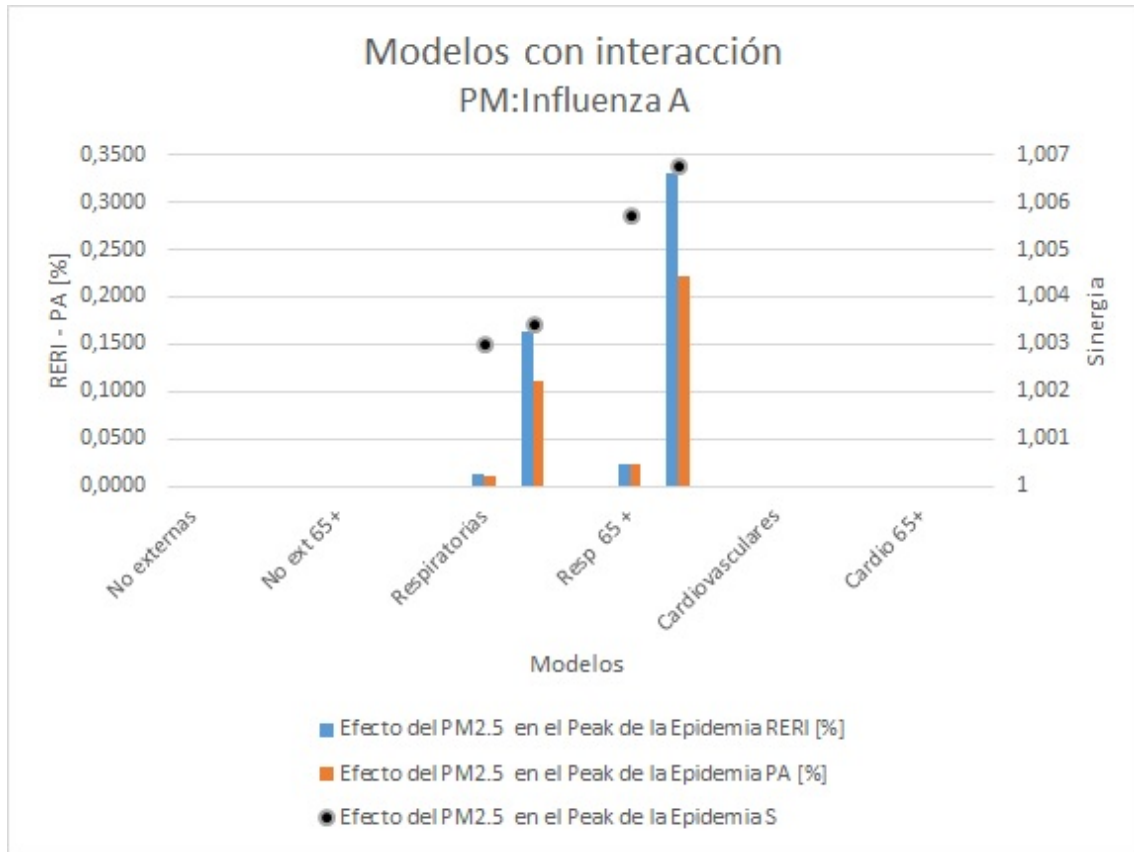


Figura 3.24: Índices de riesgo en modelos con interacción para Influenza A y material particulado

En la gráfica se ve más claro que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]$ en el material particulado fino, los valores de los índices de riesgo son significativos en los modelos respiratorios, ya que los valores del RERI y PA son mayores que 0 y el valor de S es mayor que 1, siendo los modelos respiratorios en mayores de 65 años los que presentan mayores índices.

■ **Influenza B**

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		RERI[%]	IC(95 %)	RERI[%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	-0,0006	-0,0163;0,0151	-0,0012	-0,0164;0,0141
	100	-0,0075	-0,0223;0,0073	-0,0150	-0,0259;-0,0041
<i>No externas</i> <i>65+</i>	10	0,0000	-0,018;0,018	0,0001	-0,0174;0,0175
	100	-0,0003	-0,017;0,0164	-0,0006	-0,0121;0,011
<i>Respiratorias</i>	10	0,0010	-0,0465;0,0485	0,0020	-0,0431;0,047
	100	0,0102	-0,033;0,0534	0,0203	-0,0107;0,0513
<i>Respiratorias</i> <i>65+</i>	10	-0,0028	-0,0535;0,0479	-0,0055	-0,0534;0,0424
	100	-0,0458	-0,0932;0,0016	-0,0917	-0,1235;-0,0599
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0077	-0,0203;0,0357	0,0154	-0,0117;0,0425
	100	0,0964	0,0722;0,1205	0,1928	0,1732;0,2125
<i>Cardiovasculares</i> <i>65+</i>	10	0,0073	-0,0235;0,0381	0,0146	-0,0151;0,0443
	100	0,0928	0,0663;0,1192	0,1856	0,1642;0,2071

Cuadro 3.32: Índice RERI para Influenza B en modelos con interacción

La tabla 3.32 muestra el exceso de riesgo relativo debido a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. Se observa que para incrementos de 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, el valor de RERI es significativo en el modelo cardiovascular y cardiovascular para mayores de 65 años, evidenciando presencia de interacción, con un RERI de 0.19% aproximadamente de muertes en exceso en ambos modelos, después de una semana del peak de la epidemia.

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g(m^3)]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media		Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia	
		PA [%]	IC(95 %)	PA [%]	IC(95 %)
<i>No externas</i>	10	-0,0006	-0,0091;0,0079	-0,0012	-0,0182;0,0158
	100	-0,0075	-0,0914;0,0764	-0,0150	-0,1827;0,1527
<i>No externas 65+</i>	10	0,0000	-0,01;0,01	0,0001	-0,02;0,0201
	100	-0,0003	-0,1158;0,1153	-0,0006	-0,2316;0,2305
<i>Respiratorias</i>	10	0,0010	-0,028;0,03	0,0020	-0,056;0,0599
	100	0,0100	-0,3342;0,3542	0,0200	-0,6683;0,7084
<i>Respiratorias 65+</i>	10	-0,0028	-0,0371;0,0316	-0,0055	-0,0742;0,0631
	100	-0,0447	-0,4393;0,3498	-0,0895	-0,8786;0,6996
<i>Cardiovasculares</i>	10	0,0077	-0,0064;0,0218	0,0154	-0,0128;0,0437
	100	0,0966	-0,0721;0,2654	0,1934	-0,1441;0,5308
<i>Cardiovasculares 65+</i>	10	0,0073	-0,0083;0,0229	0,0146	-0,0166;0,0458
	100	0,0934	-0,095;0,2818	0,1868	-0,1899;0,5636

Cuadro 3.33: Índice PA para Influenza B en modelos con interacción

En la tabla 3.33 se presenta la proporción atribuible a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. Se observa que los valores de la PA no son significativos en los modelos.

Modelos con interacción	Incremento $PM_{2,5}[\mu g/m^3]$	Efecto del $PM_{2,5}$ con circulación viral media	Efecto del $PM_{2,5}$ en el peak de la epidemia
		S	S
<i>No externas</i>	10	0,999714629	0,999434108
	100	0,999668138	0,999336706
<i>No externas 65+</i>	10	1,000010522	1,00002084
	100	0,999989777	0,999979535
<i>Respiratorias</i>	10	1,000244631	1,000484056
	100	1,000212596	1,000424818
<i>Respiratorias 65+</i>	10	0,999328911	0,998678737
	100	0,999060767	0,998123293
<i>Cardiovasculares</i>	10	1,003043647	1,006076241
	100	1,003398166	1,006797982
<i>Cardiovasculares 65+</i>	10	1,002650234	1,005289485
	100	1,002983836	1,005968907

Cuadro 3.34: Índice Sinergia para Influenza B en modelos con interacción

En el cuadro 3.34 se presenta el índice sinergia a la interacción del material particulado fino con la proporción viral de Influenza B. Se observa que para los modelos de muertes no externas para mayores de 65 años ante incrementos de $10 \mu g/m^3$, modelos de muertes respiratorias, muertes cardiovasculares y muertes cardiovasculares para mayores de 65 años, el valor de la PA es mayor a 1, evidenciando presencia de interacción aditiva. El que presenta un mayor índice son los modelos cardiovasculares con un PA de 1.006 y 1.007 de muertes en exceso aproximadamente, después de una semana del peak de la epidemia viral, ante incrementos de 10 y $100 \mu g/m^3$ respectivamente.

Gráficamente, los índices RERI, PA y S para la interacción de la proporción viral de Influenza B y el material particulado fino muestran el efecto después de 1 semana del peak de la epidemia para los modelos no externos y cardiovasculares y 2 semanas del peak de la epidemia viral para los modelos respiratorios ante incrementos de 10 y 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino:

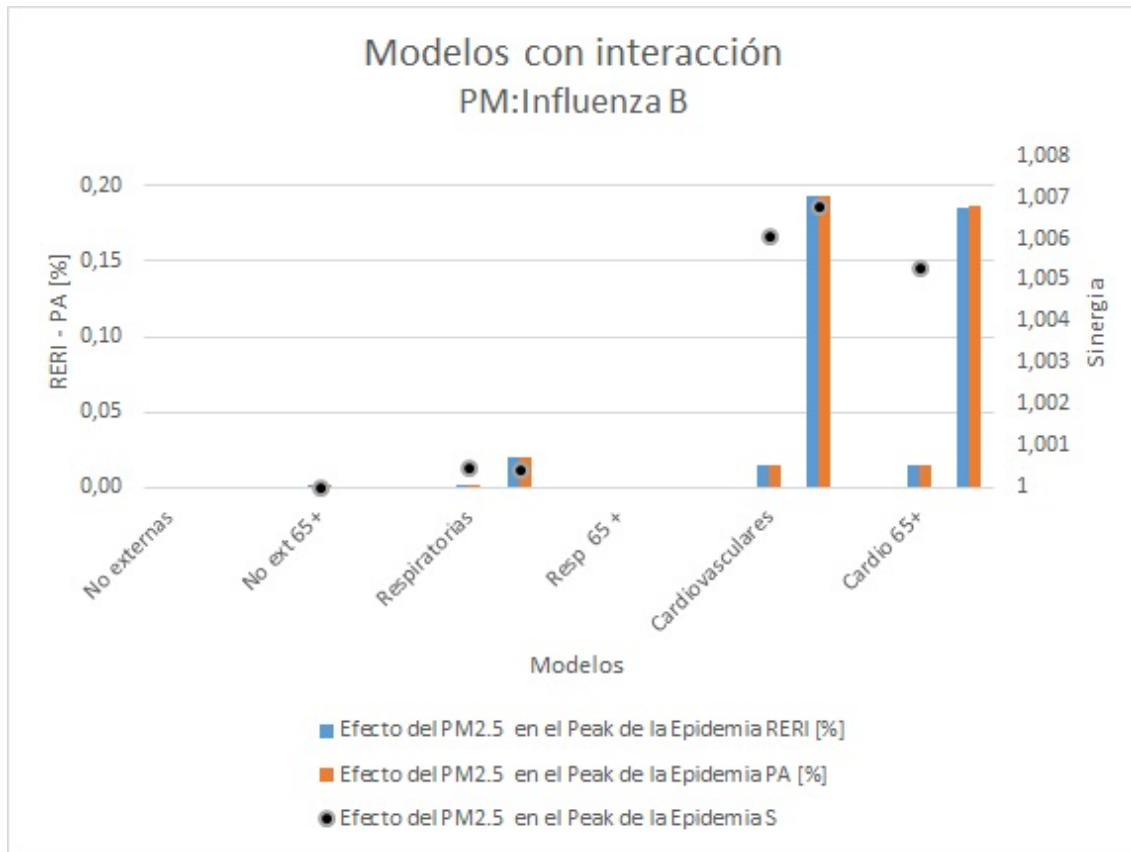


Figura 3.25: Índices de riesgo en modelos con interacción para Influenza B y material particulado

En la gráfica se ve más claro que para incrementos de 10 ó 100 $[\mu g/m^3]$ en el material particulado fino, los valores de los índices de riesgo son significativos en los modelos cardiovasculares, ya que los valores del RERI y PA son mayores que 0 y el valor de S es mayor que 1, siendo los modelos cardiovasculares para todas las edades los que presentan mayores índices. Cabe destacar que los modelos de muertes no externas para mayores de 65 años, respiratorias y respiratorias para mayores de 65 años presentan índices que evidencian la presencia de interacción aditiva, pero los intervalos de confianza indican que esta interacción no es significativa.

Conclusiones

Los resultados de los modelos estimados confirman la existencia de un aumento en la mortalidad diaria ante incrementos de la concentración atmosférica del material particulado, este efecto se produce en todos los modelos, así como en el total de la población y mayores de 65 años. Mientras que la circulación de virus influenza también se asocia a un incremento en la mortalidad diaria, en todos los modelos para el total de la población y en mayores de 65 años.

Al evaluar la presencia de modificación del efecto del material particulado por la circulación viral en la escala multiplicativa se encontró para todos los modelos que los efectos de la interacción no alcanzan la significación estadística. Además, se obtuvieron efectos negativos en algunas interacciones, por tanto no se encuentra evidencia en los modelos estimados sobre la existencia de un efecto relevante entre la circulación viral y la contaminación atmosférica.

Por otro lado, al examinar mediante escenarios contrafácticos la modificación de efecto en escala aditiva, existe modificación de efecto relevante para todos los modelos sin interacción. Mientras que para los modelos con interacción existe efecto notorio de interacción aditiva en los modelos respiratorios y cardiovasculares (total de la población y mayores de 65 años). Además, los índices de riesgos evidencian que el efecto sinergia en los modelos respiratorios es para la interacción entre el $PM_{2,5}$ y la proporción viral de Influenza A, mientras que el efecto sinergia en los modelos cardiovasculares es para la interacción entre el $PM_{2,5}$ y la proporción viral de Influenza B. En cuanto a los modelos de muertes no externas, se constata un efecto antagónico entre la contaminación atmosférica y circulación viral, de tal forma que el efecto de la contaminación es menor en presencia de brotes estacionales de influenza que en ausencia de ellos, esto podría verse como una competencia entre ambos efectos por un grupo de personas susceptibles a enfermedades.

Cabe destacar la gran variabilidad existente en el número de muertes por exceso debido a la influenza a lo largo del periodo en estudio, esto puede deberse a la intensidad diferente con que atacan las cepas que predominan en cada año, mientras que las muertes asociadas al $PM_{2,5}$ no demuestran mayor variabilidad.

Es importante mencionar que el efecto de la contaminación es mayor en comparación a estudios anteriores, esto se debe a que el efecto depende del control de la estacionalidad, ya que cuando se controla de manera estricta, los efectos de la contaminación pueden llegar a no ser significativos. En este caso, al usar más de 4 grados de libertad por año traía problemas en las estimaciones de los parámetros, por ende, como recomendación para futuros estudios se propone explorar otros tipos de suavizados y tensores que faciliten un control óptimo de variables confusoras.

Además, aún no está explorado el efecto de la contaminación considerando la dinámica epidemiológica de la Influenza en Chile, por tanto sería interesante analizar este estudio desde ese punto.

Anexo

3.5. Modelos sin interacción

3.5.1. Modelo para muertes por causa no externa

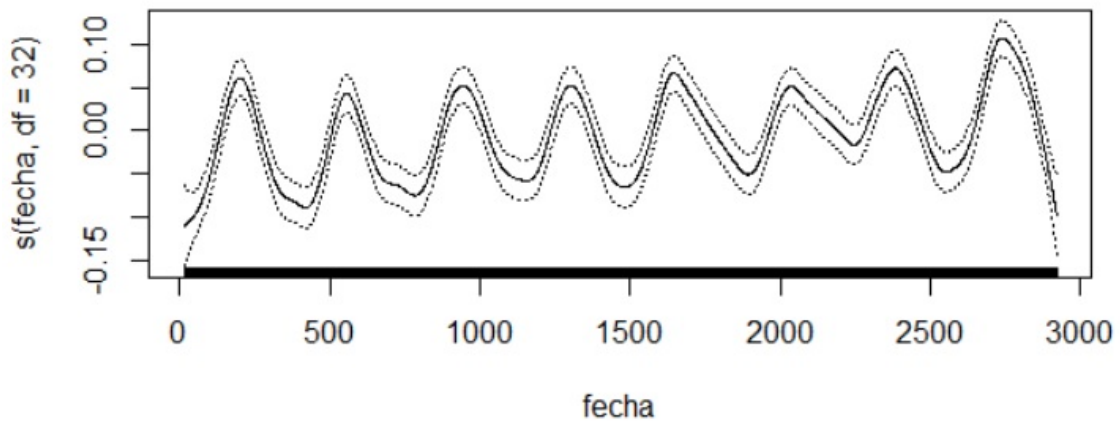


Figura 3.26: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.26	21978.79	52.31 %	3575.85

Cuadro 3.35: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

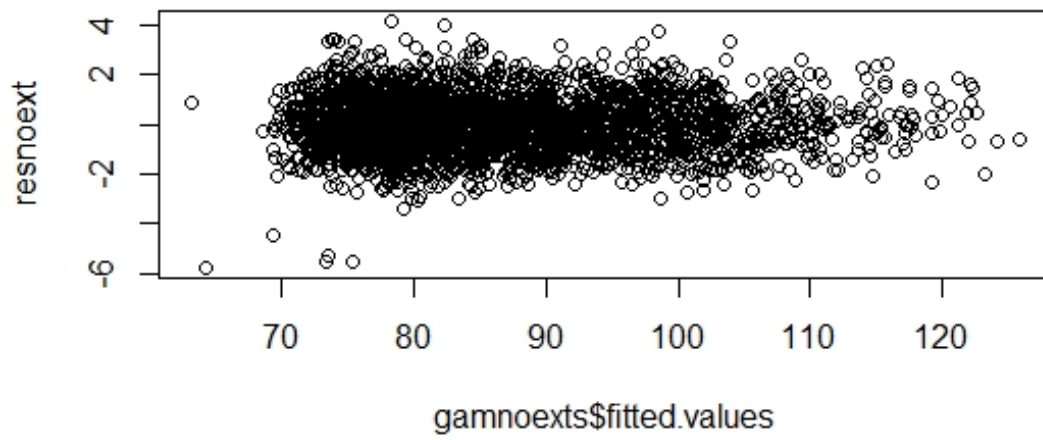


Figura 3.27: Residuos de Pearson vs valores ajustados

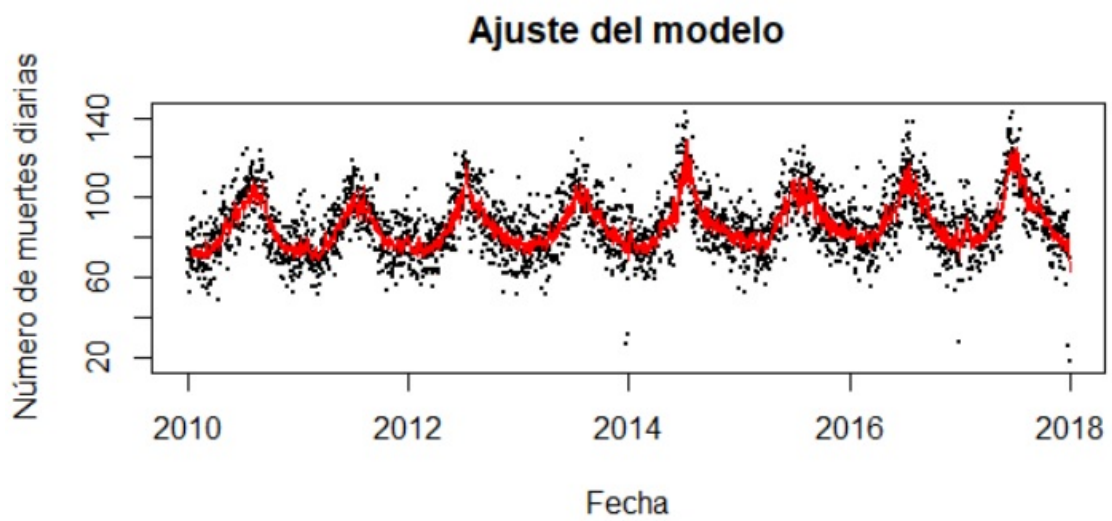


Figura 3.28: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

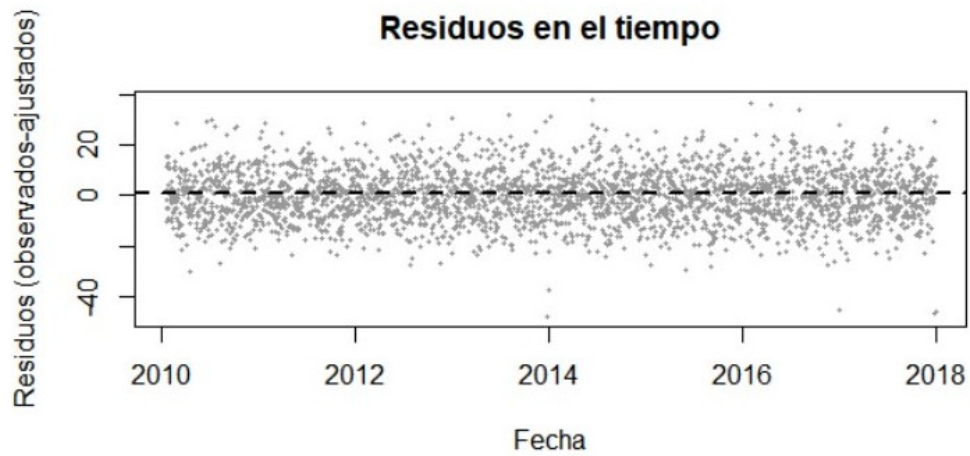


Figura 3.29: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

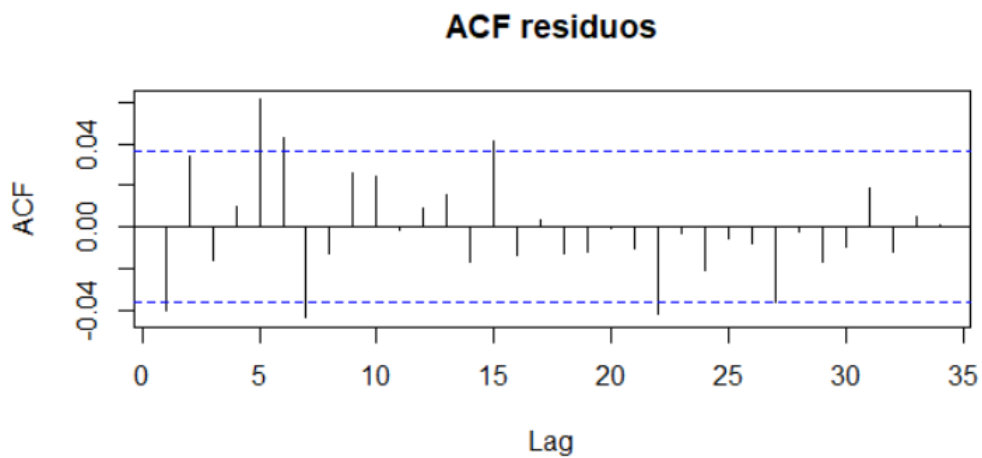


Figura 3.30: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

3.5.2. Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años

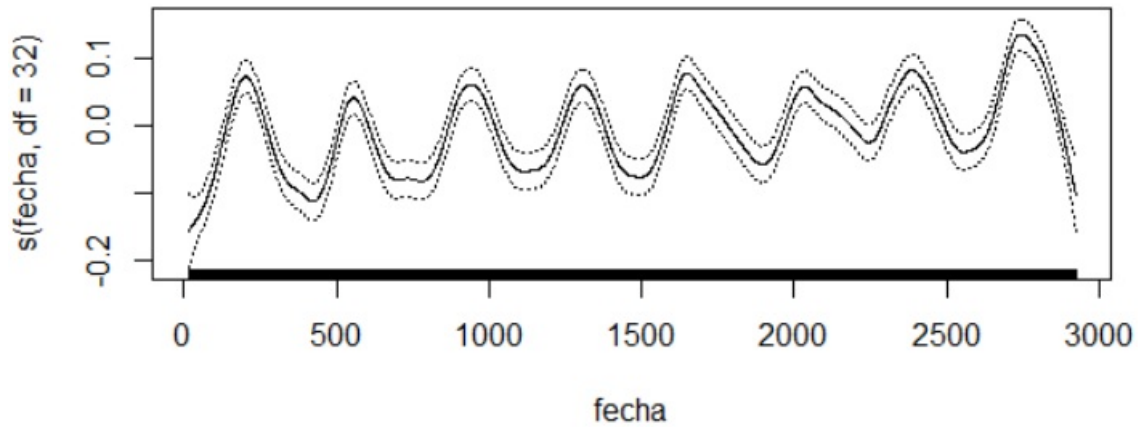


Figura 3.31: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.25	21094.91	52.07 %	3544.45

Cuadro 3.36: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

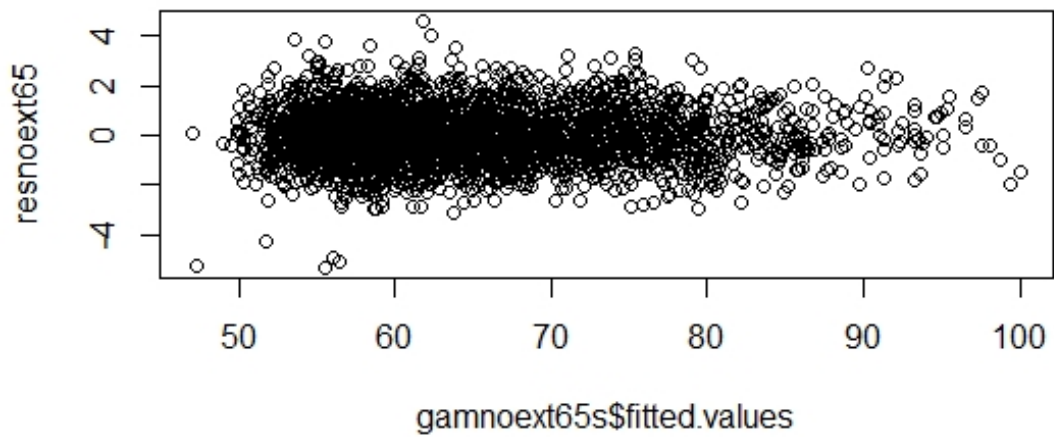


Figura 3.32: Residuos de Pearson vs valores ajustados

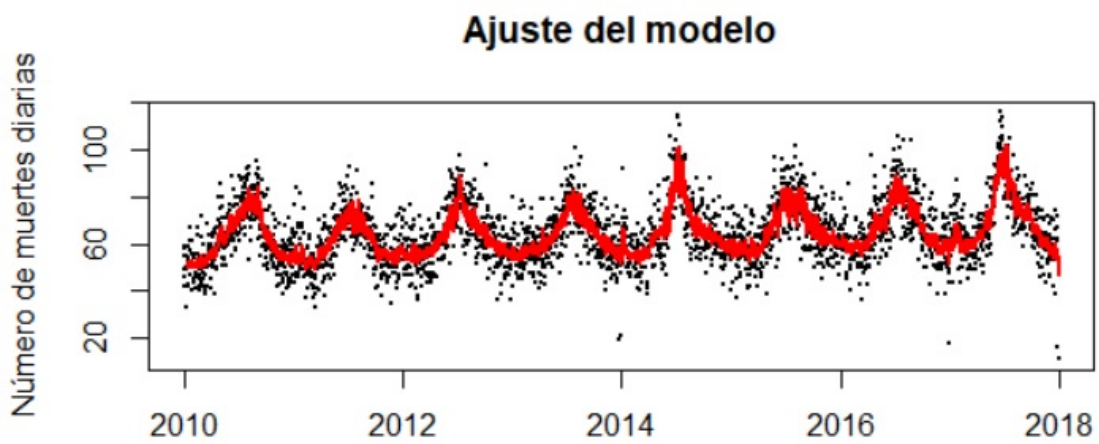


Figura 3.33: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

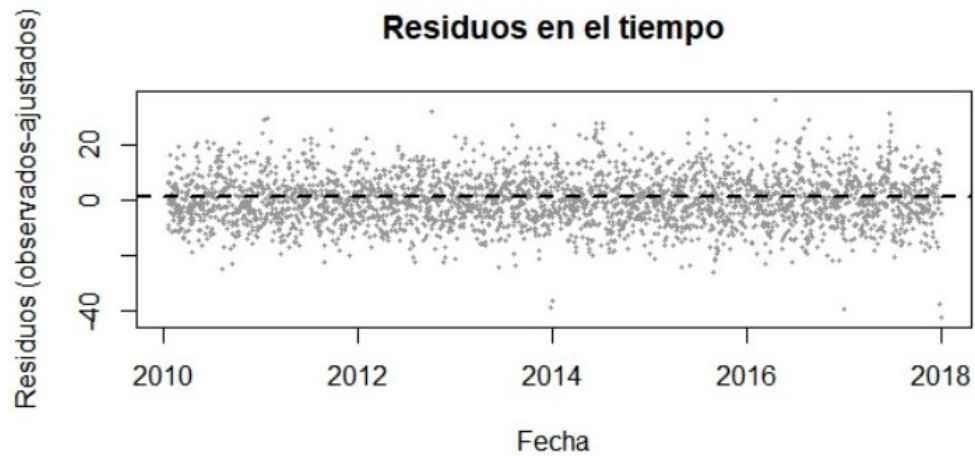


Figura 3.34: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

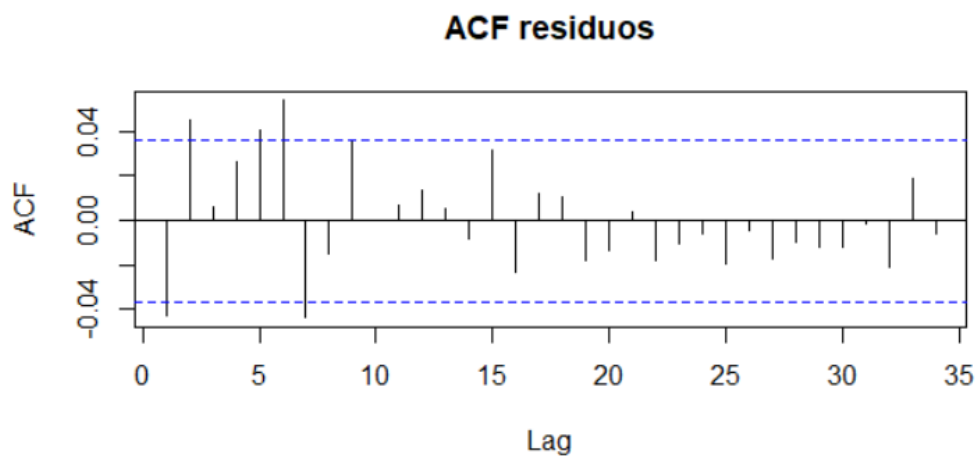


Figura 3.35: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

3.5.3. Modelo para muertes por causa respiratoria

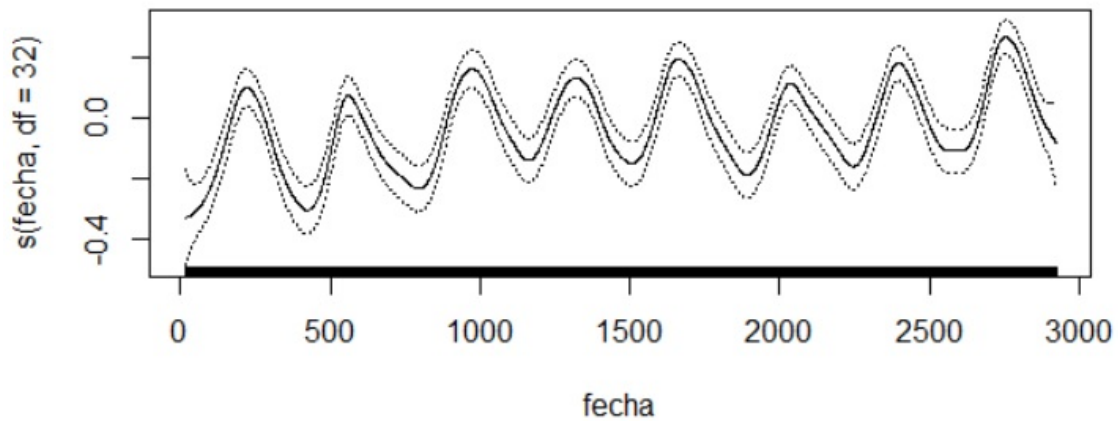


Figura 3.36: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.12	14910.61	41.15 %	3120.34

Cuadro 3.37: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

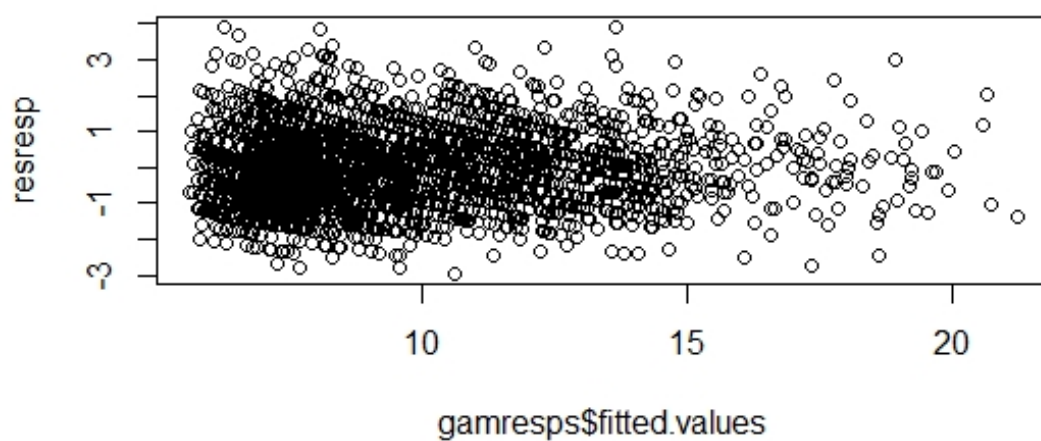


Figura 3.37: Residuos de Pearson vs valores ajustados

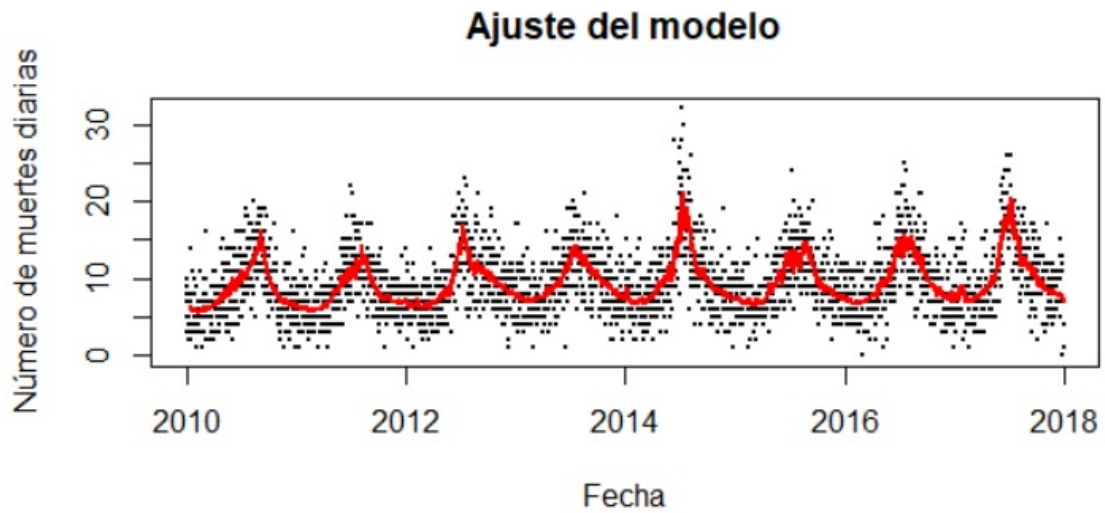


Figura 3.38: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

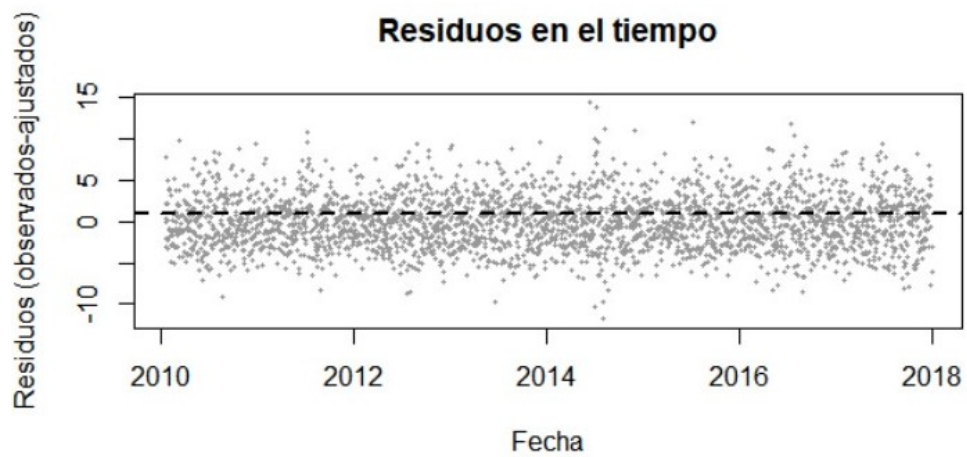


Figura 3.39: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

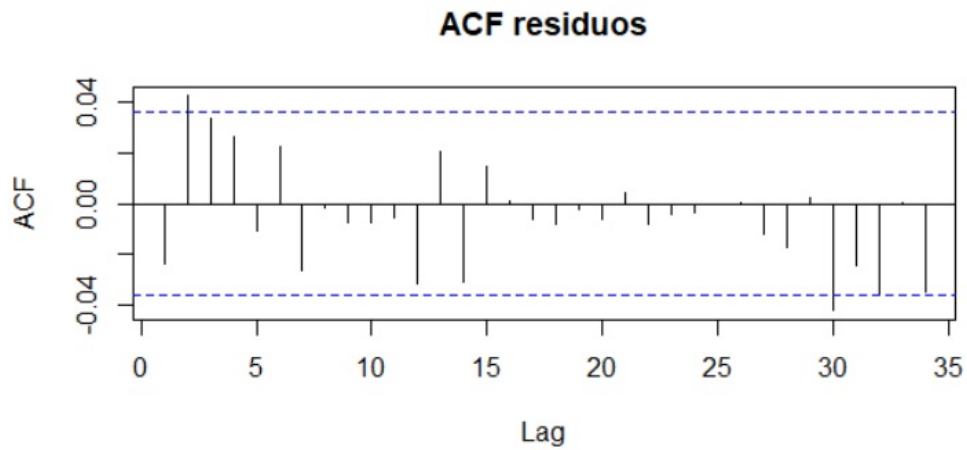


Figura 3.40: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

3.5.4. Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

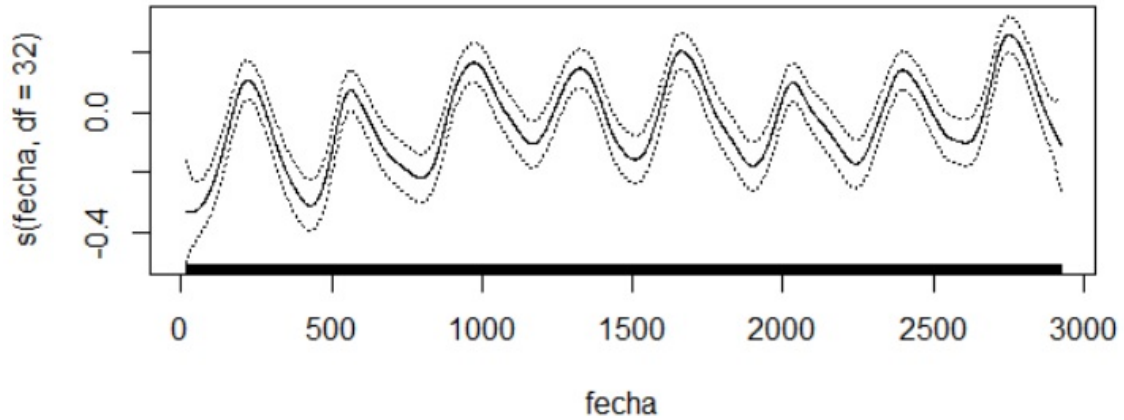


Figura 3.41: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.11	14477.43	37.63 %	3099.98

Cuadro 3.38: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

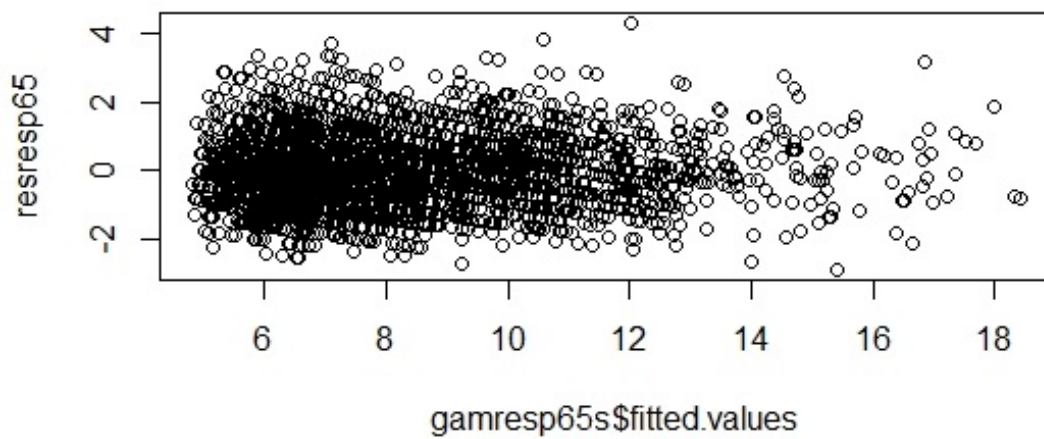


Figura 3.42: Residuos de Pearson vs valores ajustados

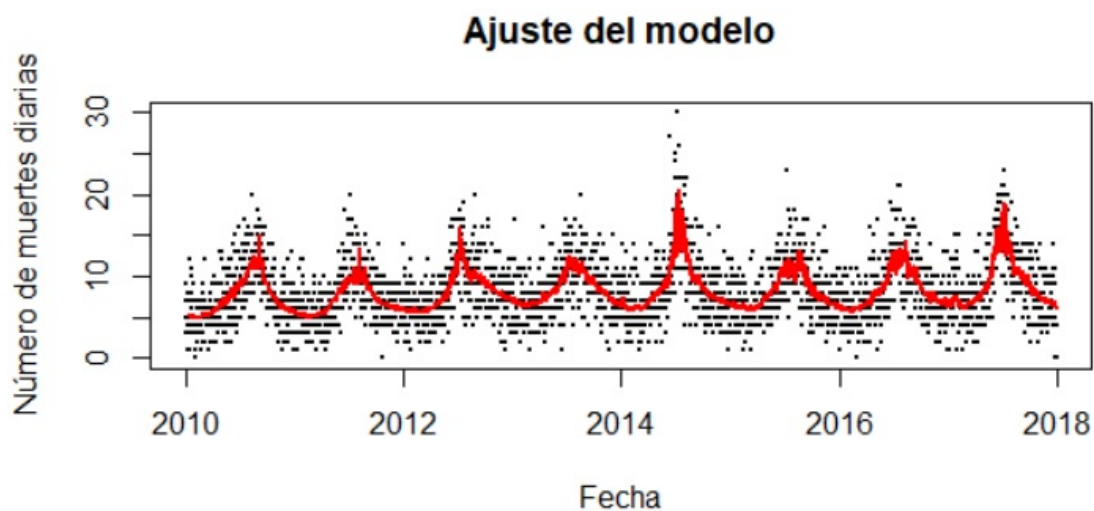


Figura 3.43: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

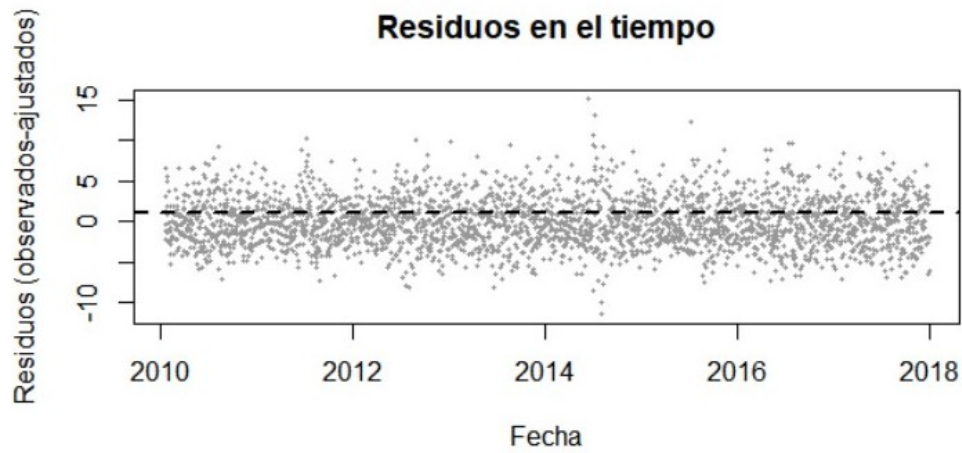


Figura 3.44: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

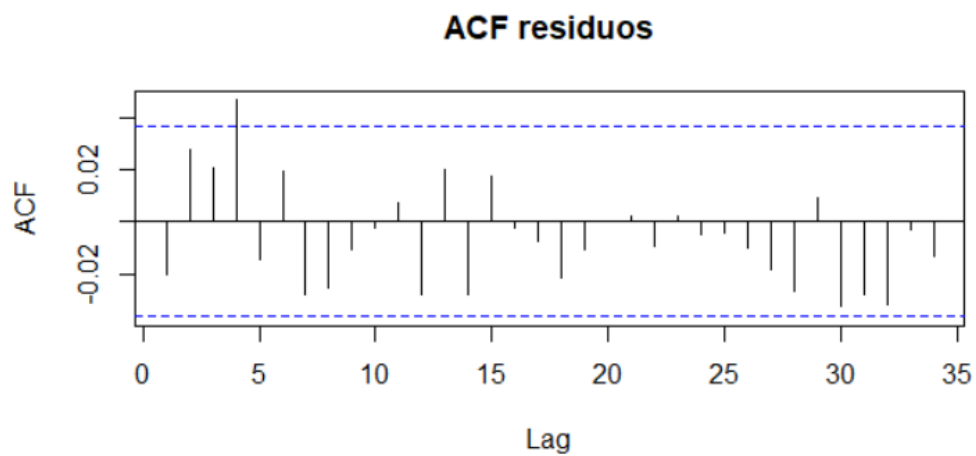


Figura 3.45: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

3.5.5. Modelo para muertes por causa cardiovascular

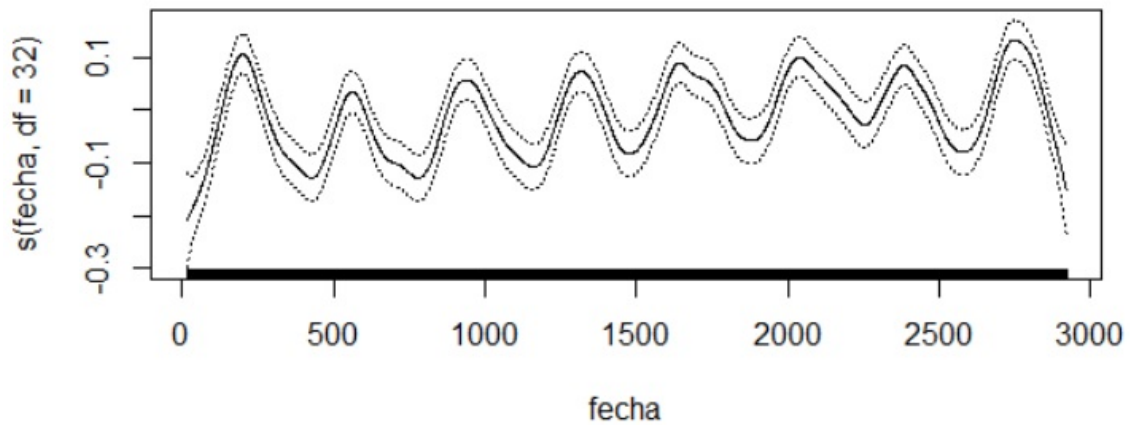


Figura 3.46: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.13	18083.13	38.12 %	3215.75

Cuadro 3.39: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

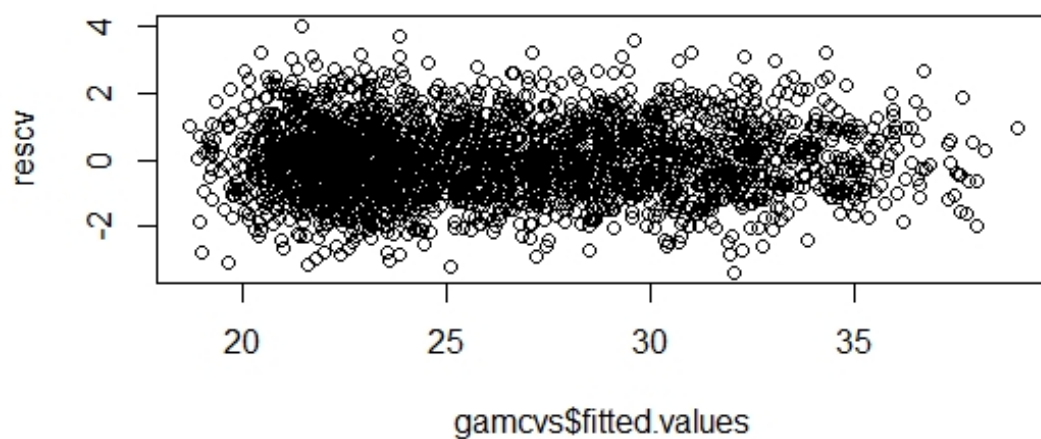


Figura 3.47: Residuos de Pearson vs valores ajustados

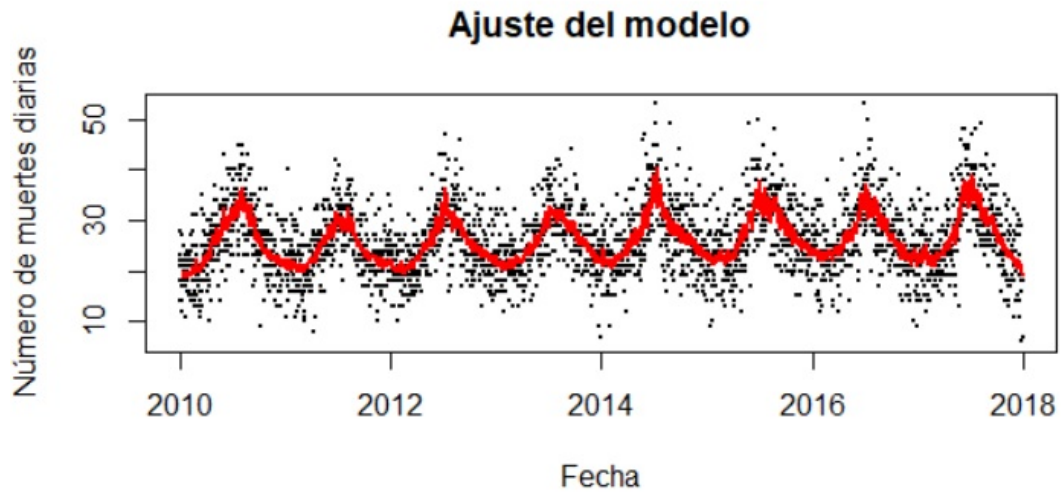


Figura 3.48: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

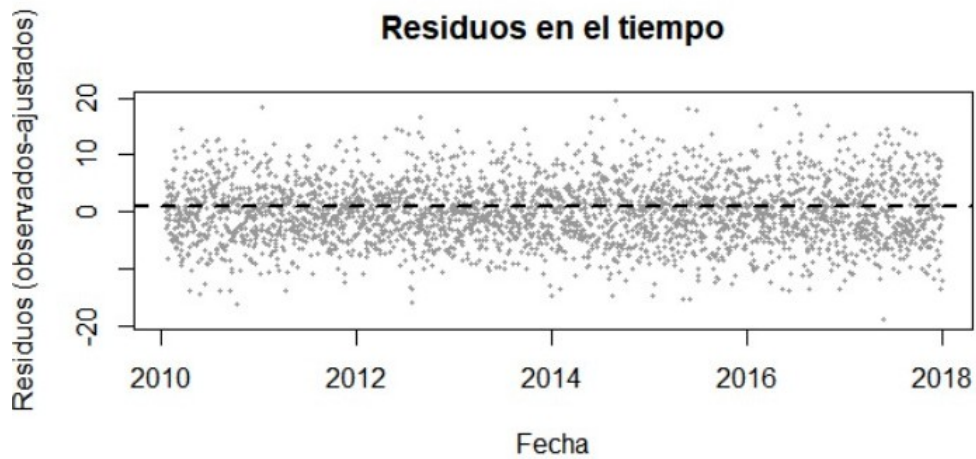


Figura 3.49: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

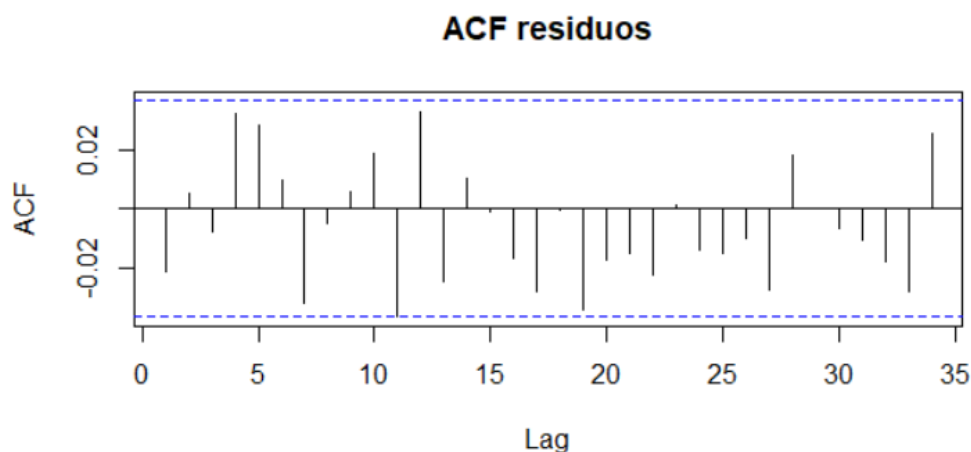


Figura 3.50: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

3.5.6. Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

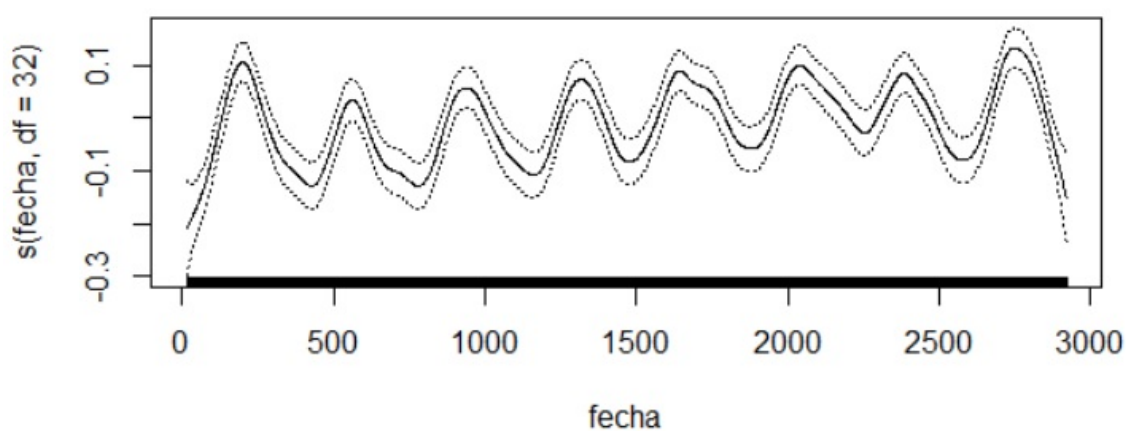


Figura 3.51: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.11	17410.3	36.98 %	3135.38

Cuadro 3.40: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

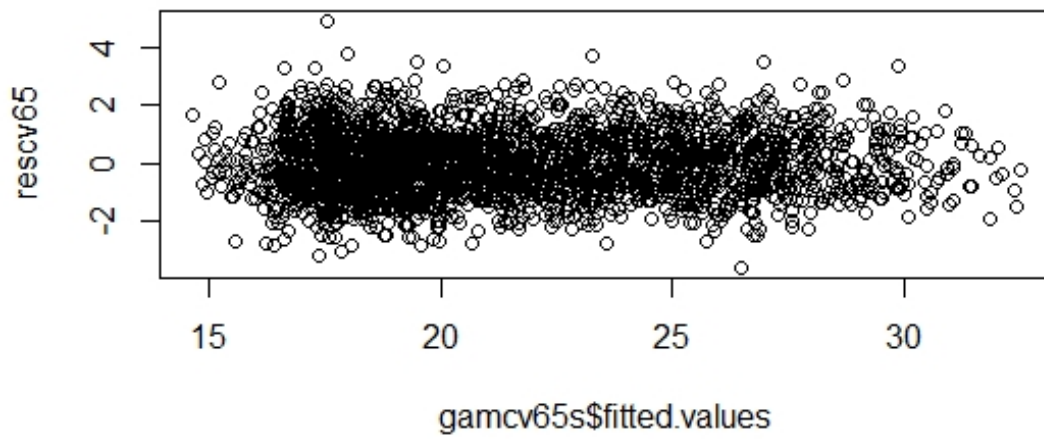


Figura 3.52: Residuos de Pearson vs valores ajustados

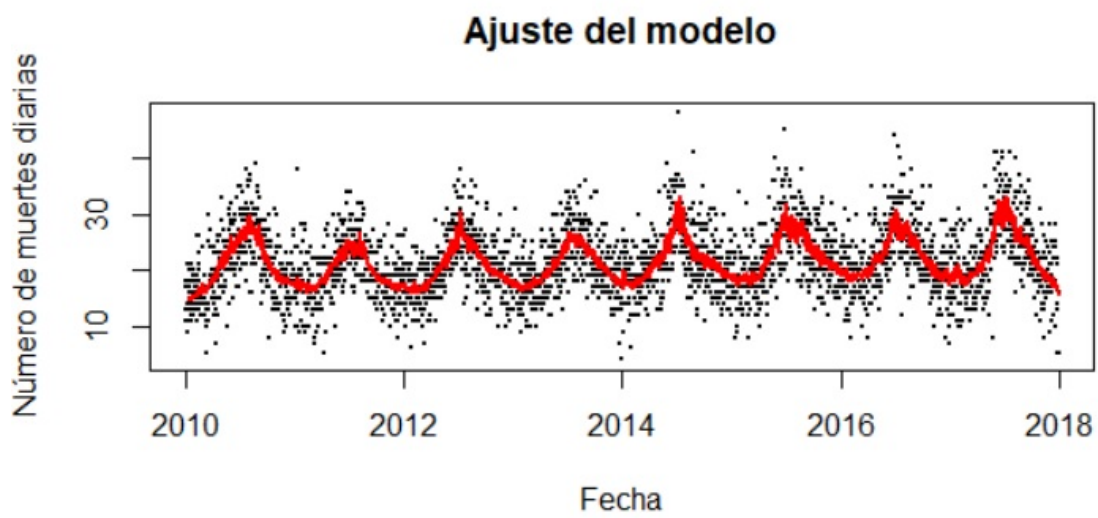


Figura 3.53: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

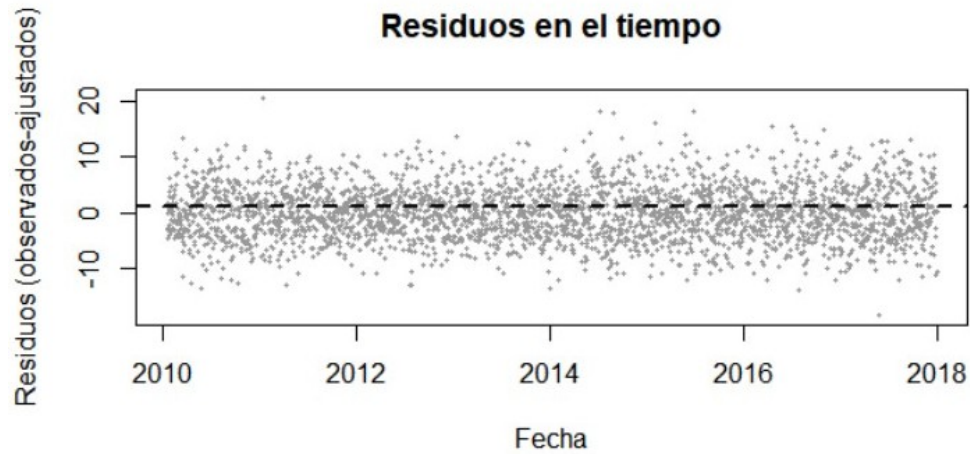


Figura 3.54: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

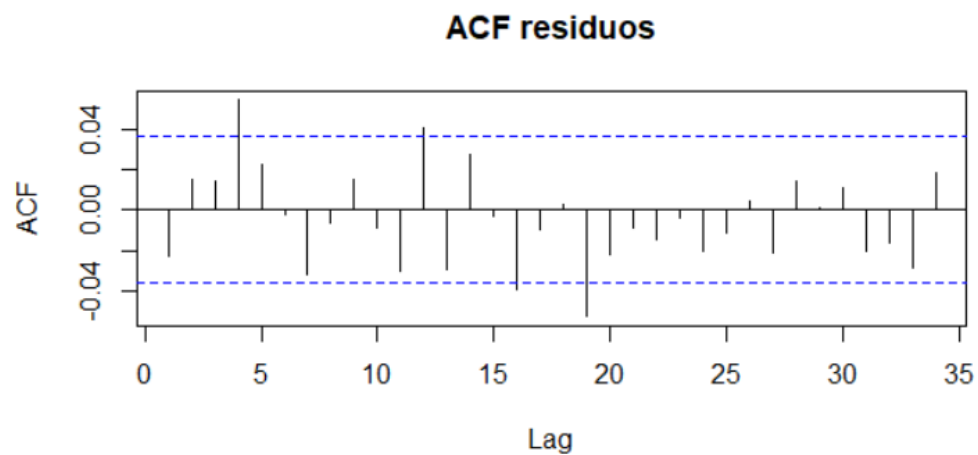


Figura 3.55: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

3.6. Modelos con interacción

3.6.1. Modelo para muertes por causa no externa

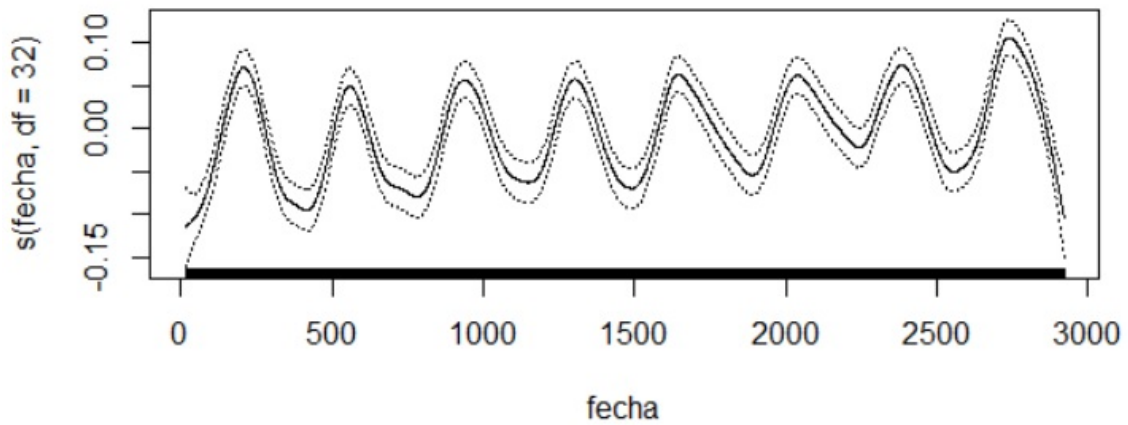


Figura 3.56: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.26	21982.67	52.31 %	3575.68

Cuadro 3.41: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

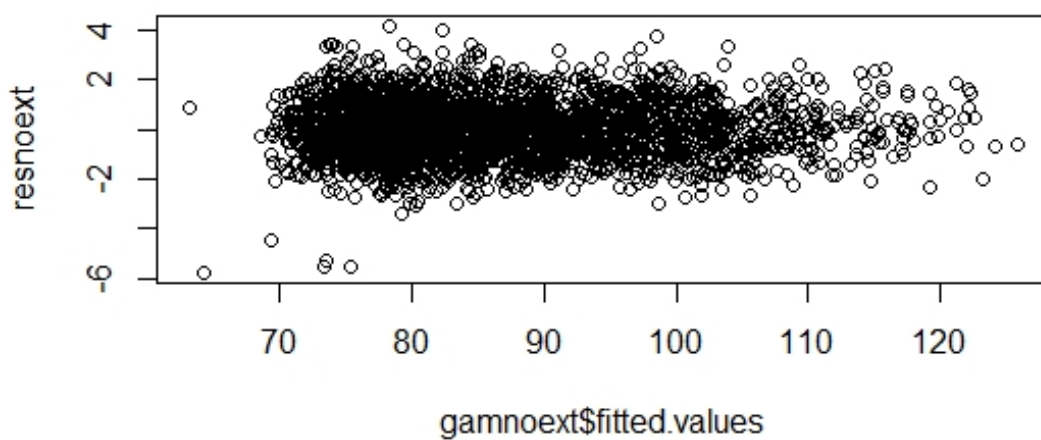


Figura 3.57: Residuos de Pearson vs valores ajustados

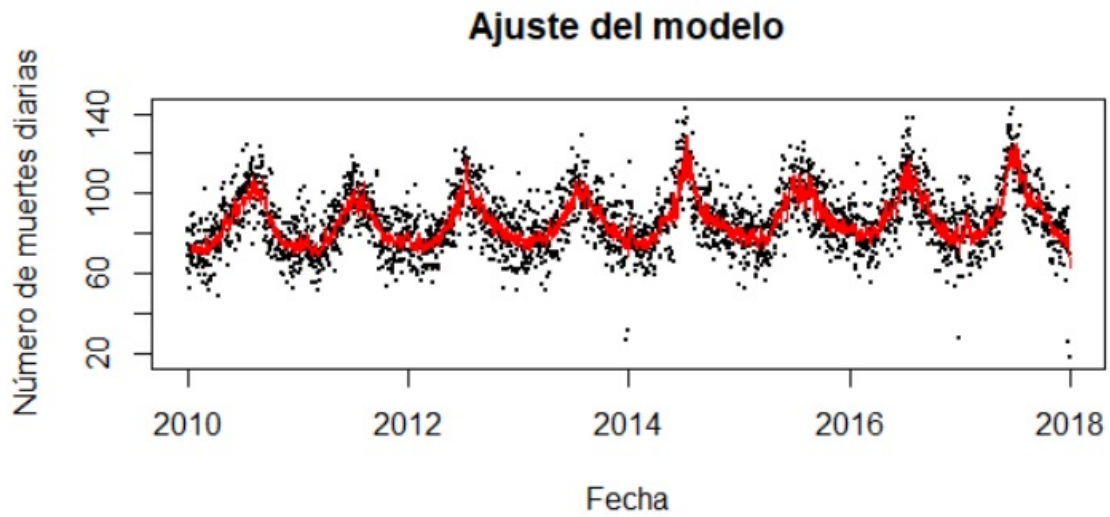


Figura 3.58: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

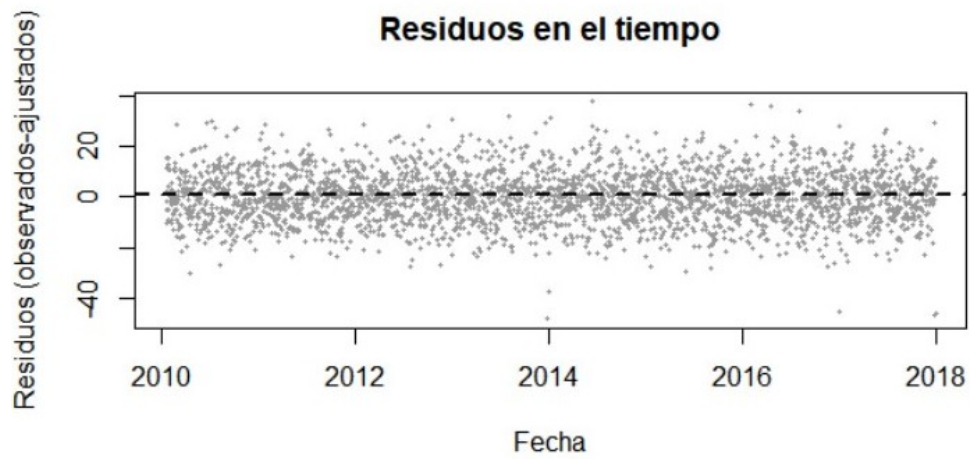


Figura 3.59: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

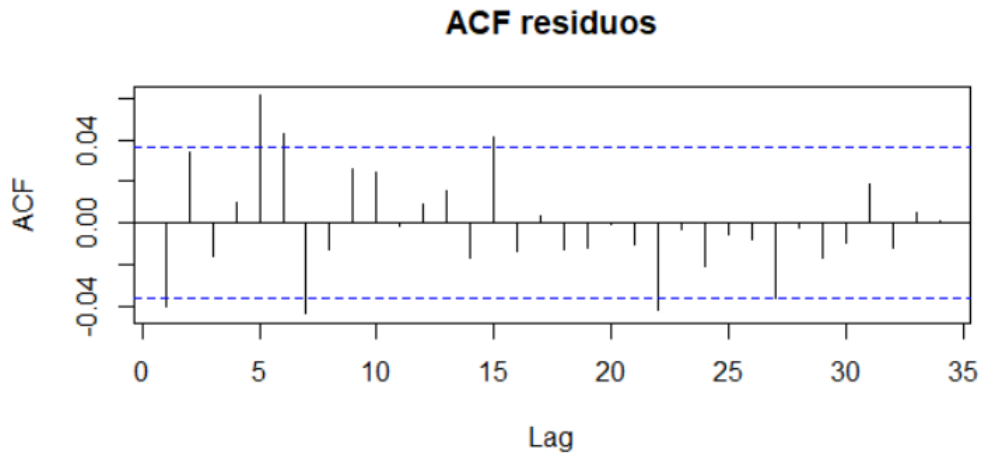


Figura 3.60: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa

3.6.2. Modelo para muertes por causa no externa para personas mayores de 65 años

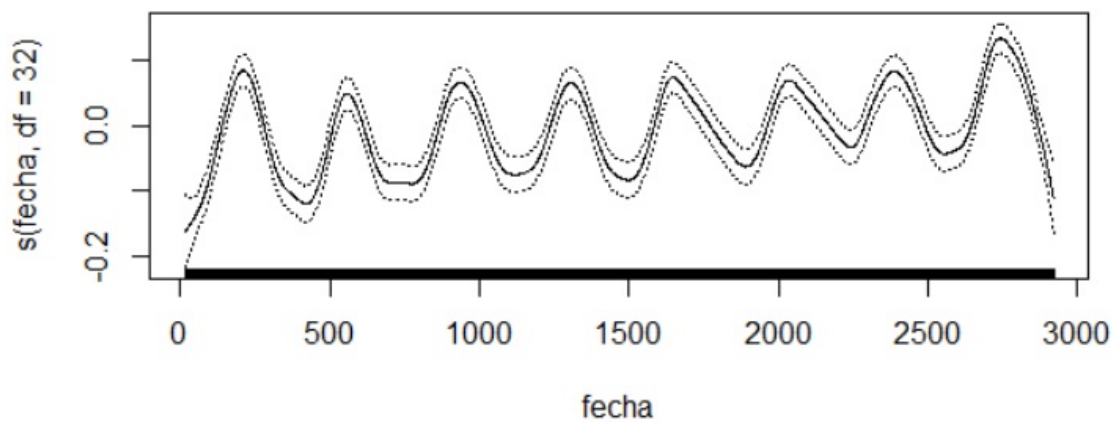


Figura 3.61: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.25	21098.9	52.07 %	3544.32

Cuadro 3.42: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

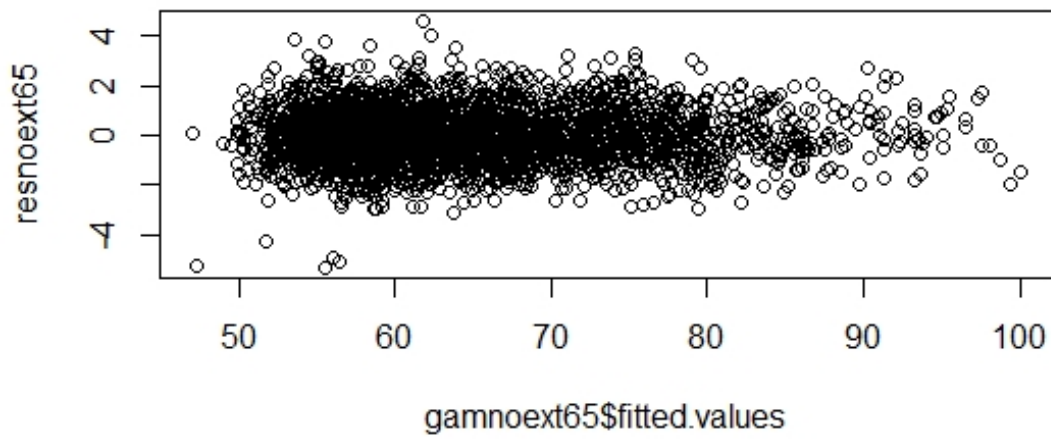


Figura 3.62: Residuos de Pearson vs valores ajustados

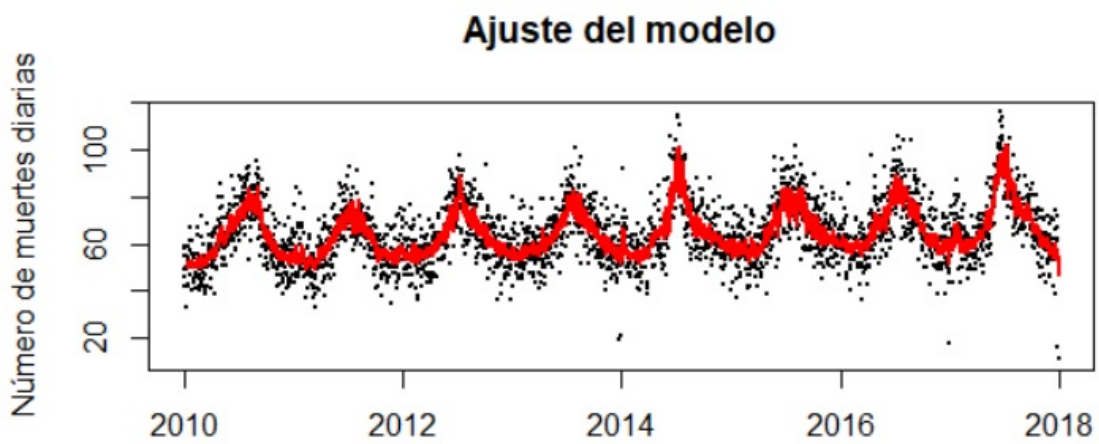


Figura 3.63: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

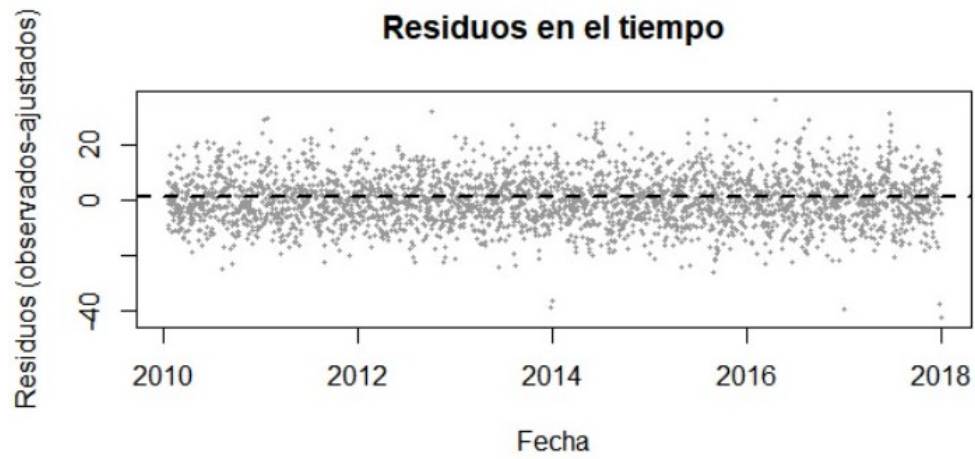


Figura 3.64: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

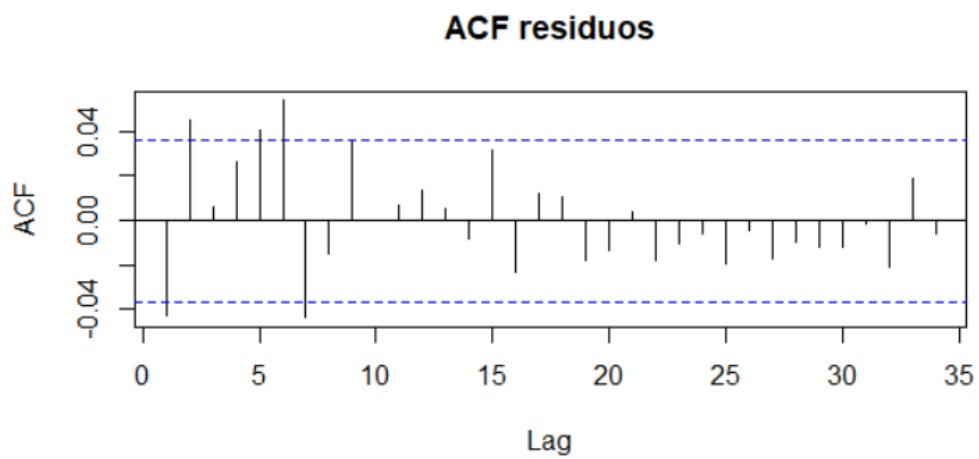


Figura 3.65: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa no externa para personas mayores de 65 años

3.6.3. Modelo para muertes por causa respiratoria

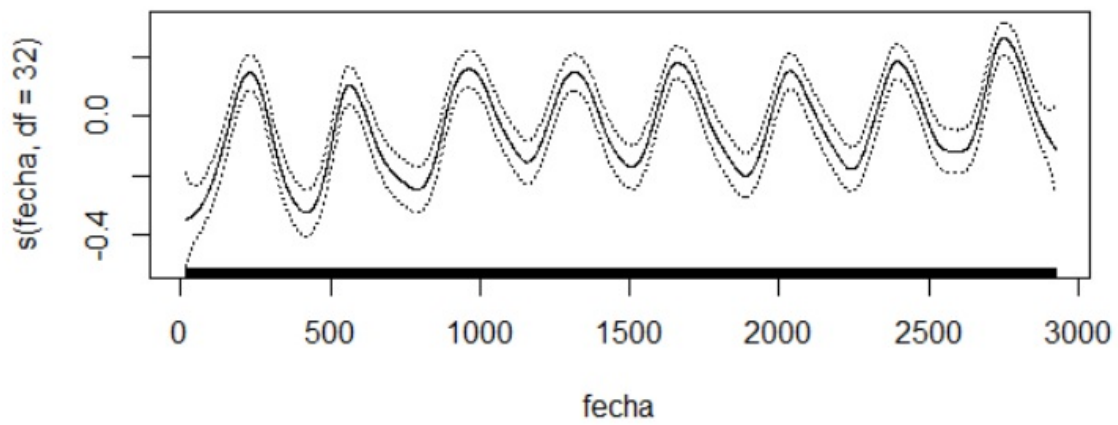


Figura 3.66: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.12	14914.12	41.15 %	3119.705

Cuadro 3.43: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

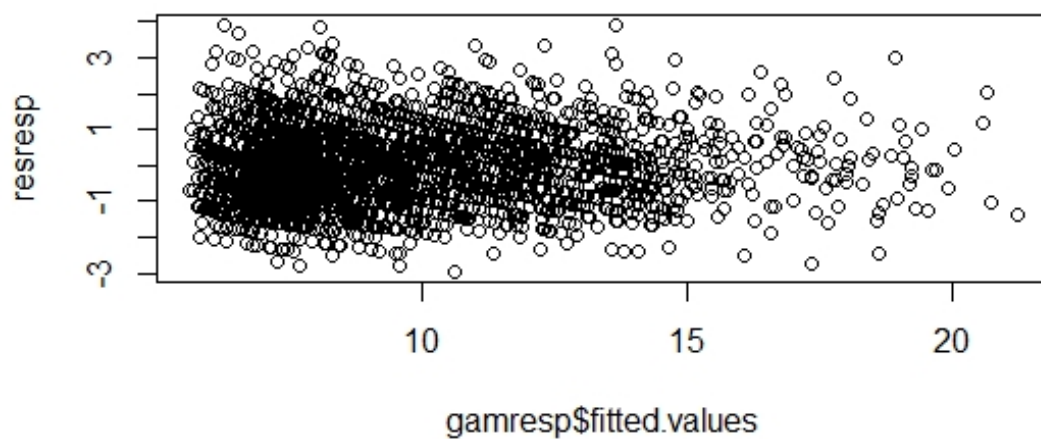


Figura 3.67: Residuos de Pearson vs valores ajustados

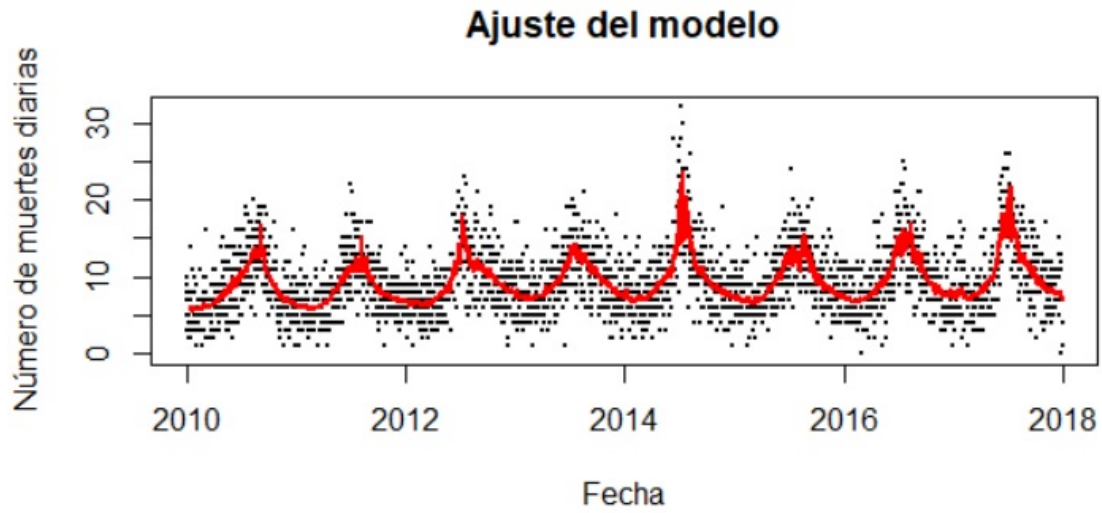


Figura 3.68: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

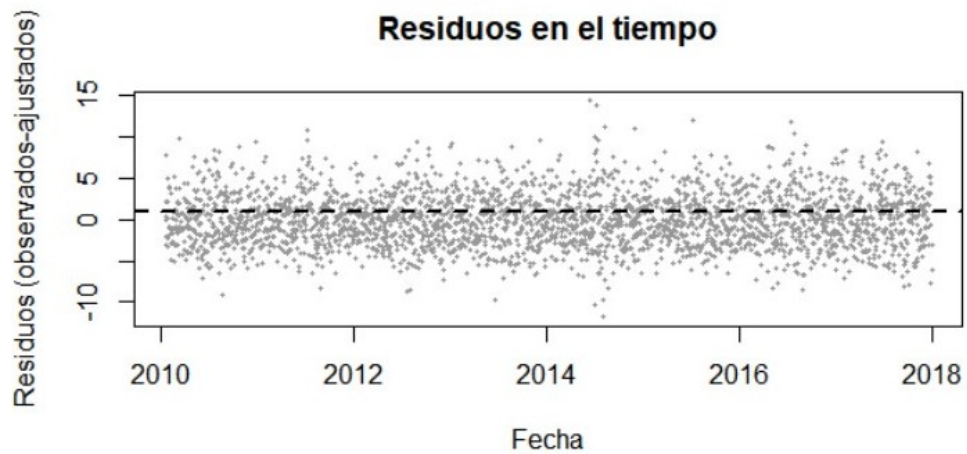


Figura 3.69: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

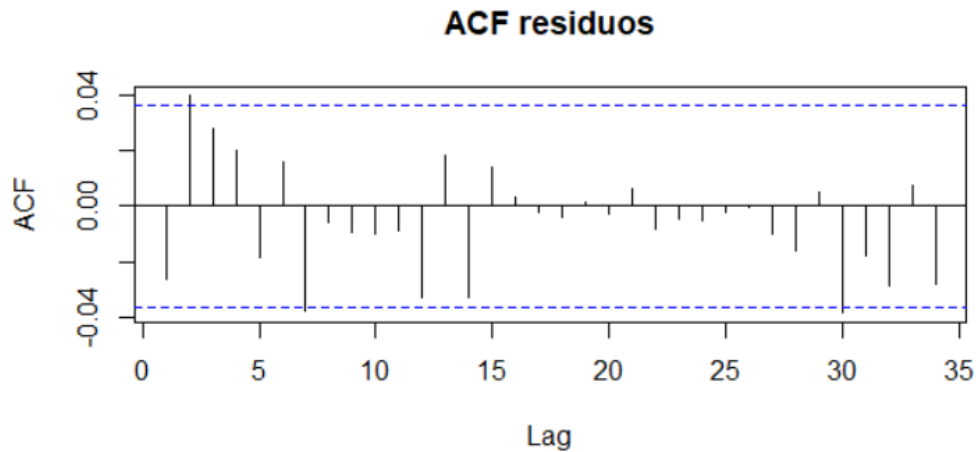


Figura 3.70: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria

3.6.4. Modelo para muertes por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

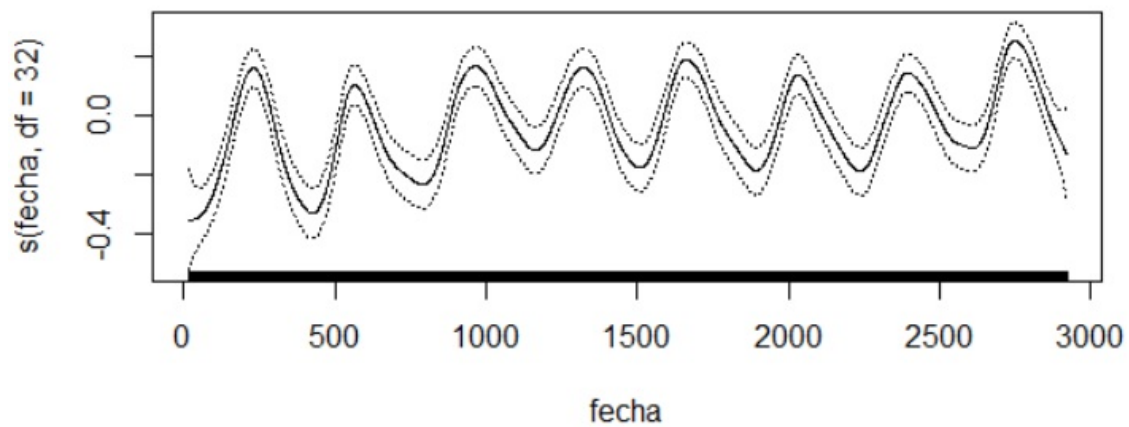


Figura 3.71: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.11	14478.58	37.68	3097.122

Cuadro 3.44: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

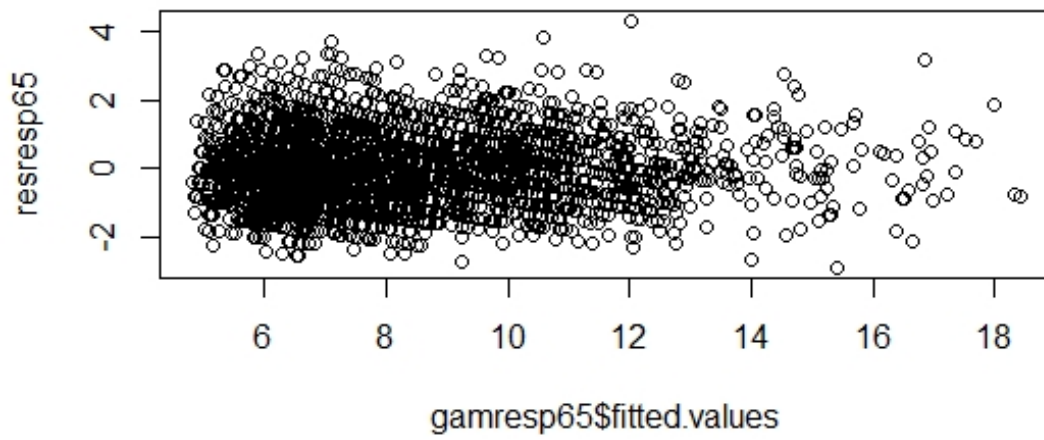


Figura 3.72: Residuos de Pearson vs valores ajustados

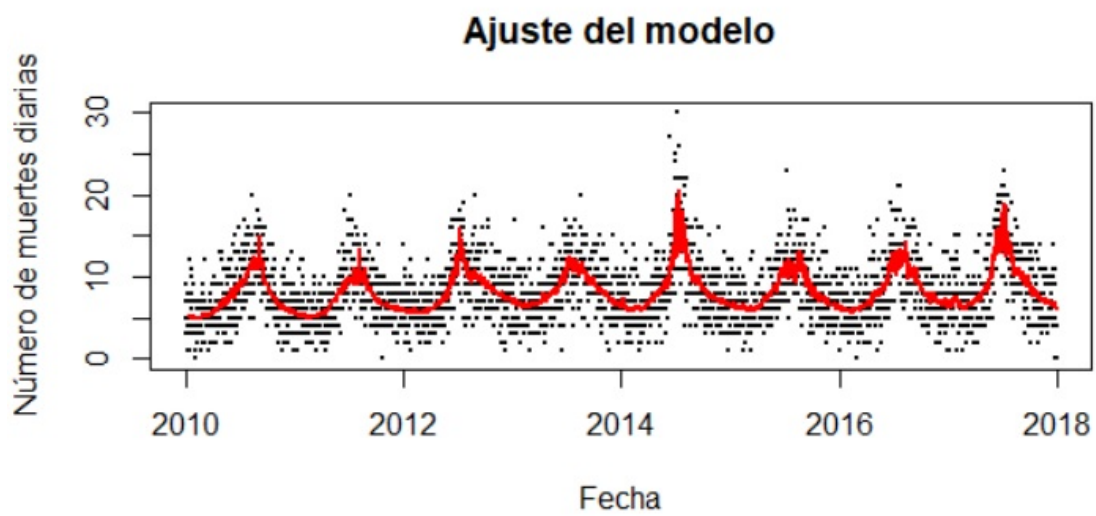


Figura 3.73: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

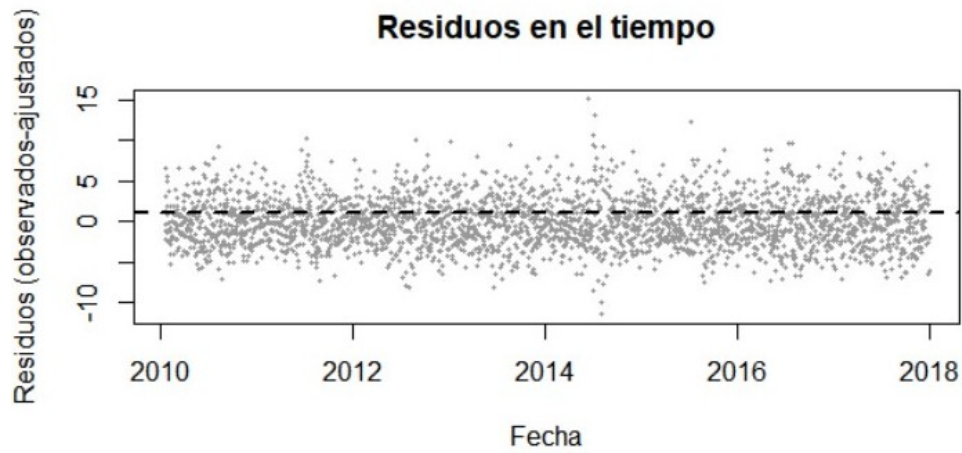


Figura 3.74: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

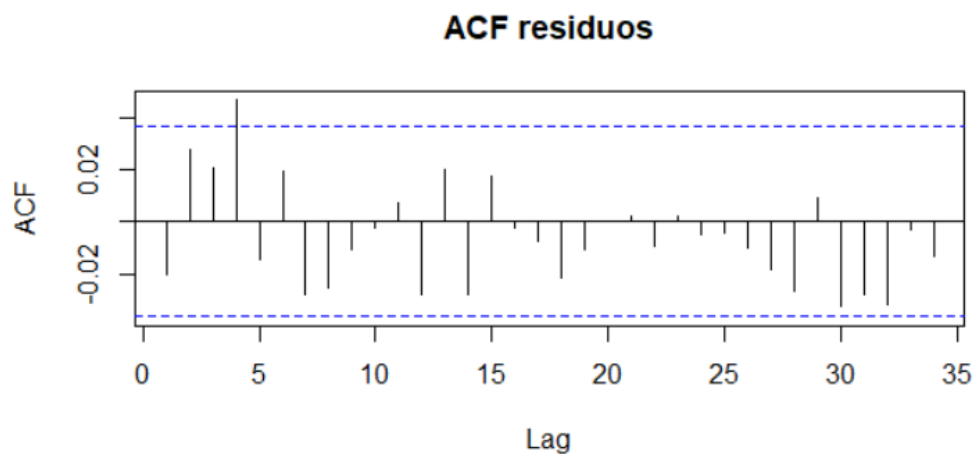


Figura 3.75: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa respiratoria para personas mayores de 65 años

3.6.5. Modelo para muertes por causa cardiovascular

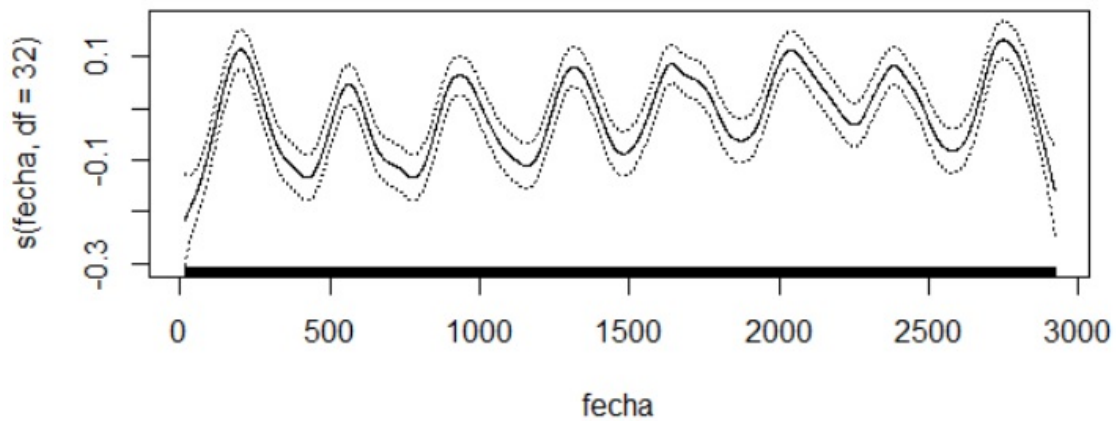


Figura 3.76: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.13	18086.71	38.13 %	3215.425

Cuadro 3.45: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

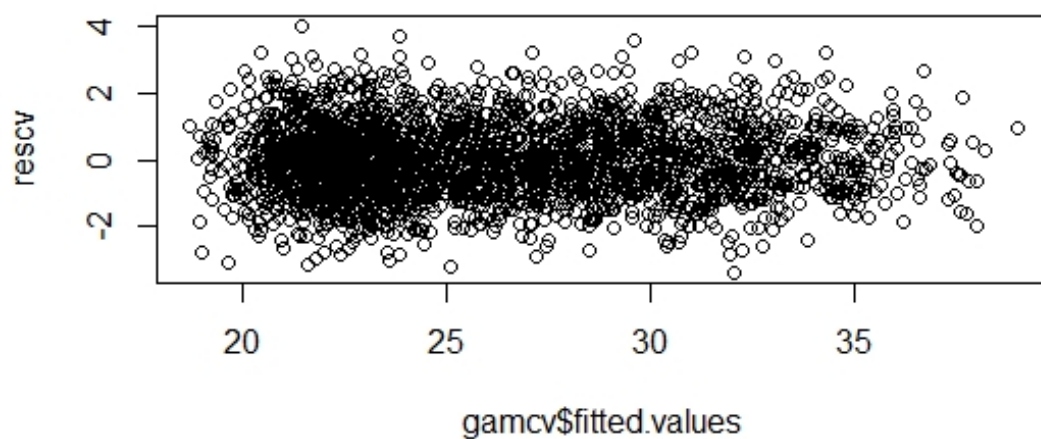


Figura 3.77: Residuos de Pearson vs valores ajustados

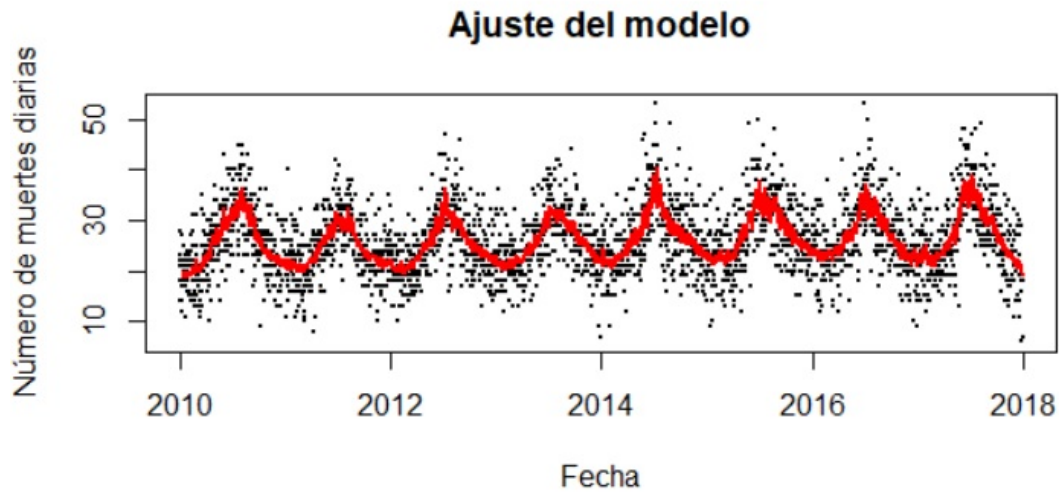


Figura 3.78: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

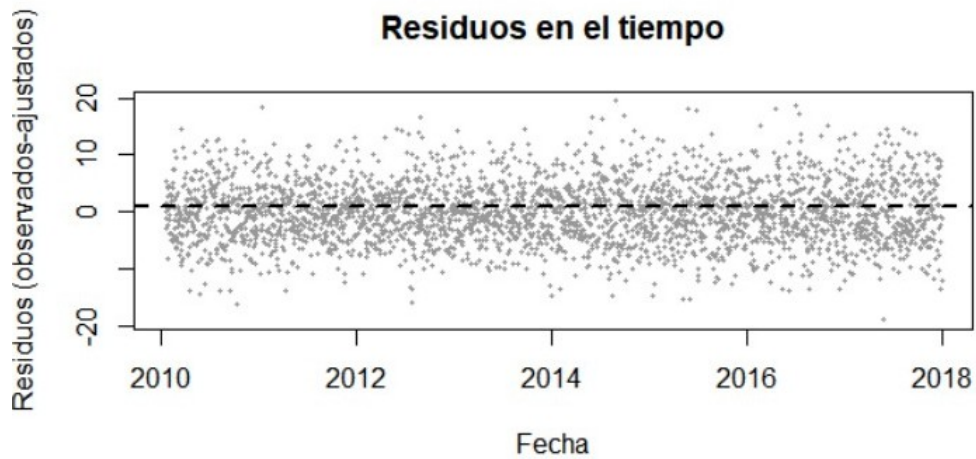


Figura 3.79: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

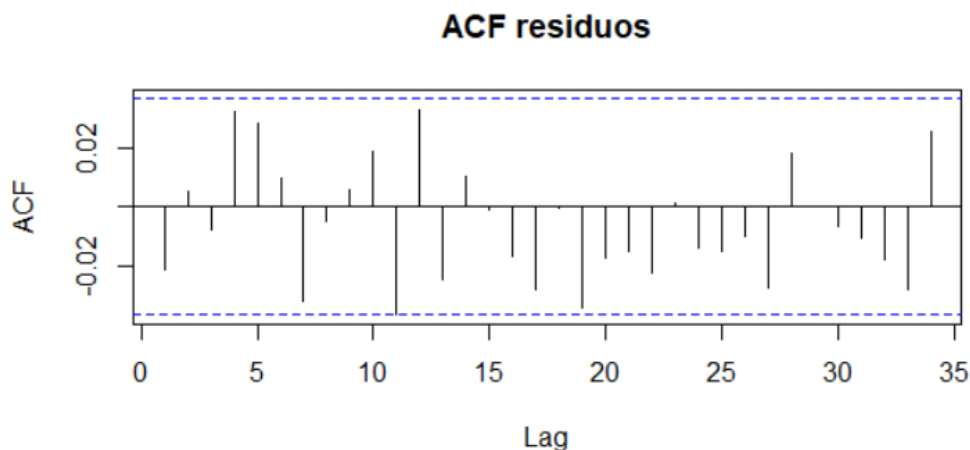


Figura 3.80: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular

3.6.6. Modelo para muertes por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

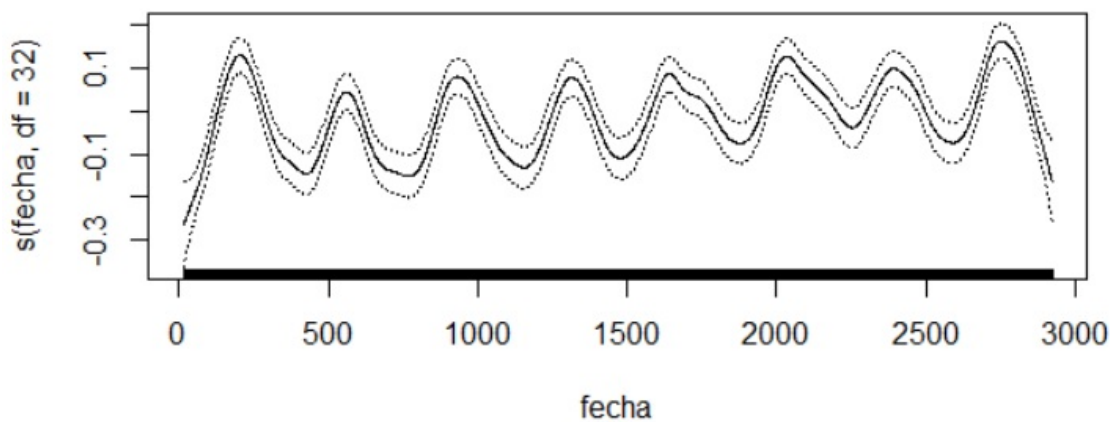


Figura 3.81: Spline del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

Dispersión	AIC	Devianza explicada	Estadística χ^2 de Pearson
1.11	17413.87	36.99%	3134.89

Cuadro 3.46: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

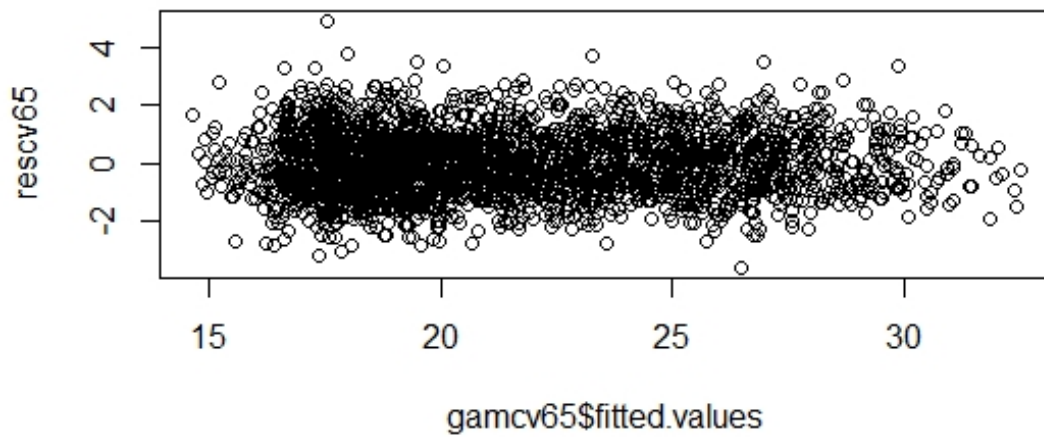


Figura 3.82: Residuos de Pearson vs valores ajustados

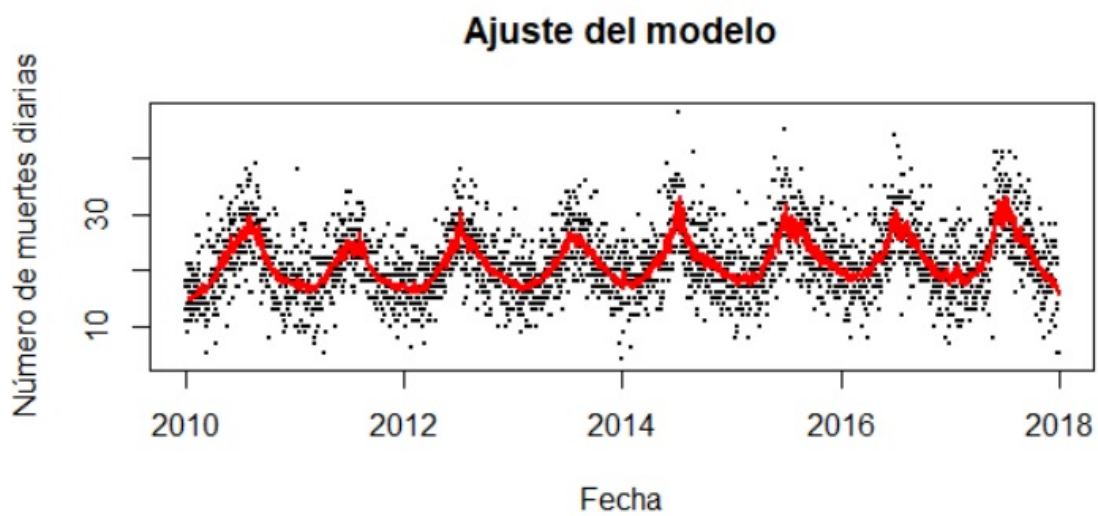


Figura 3.83: Ajuste del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

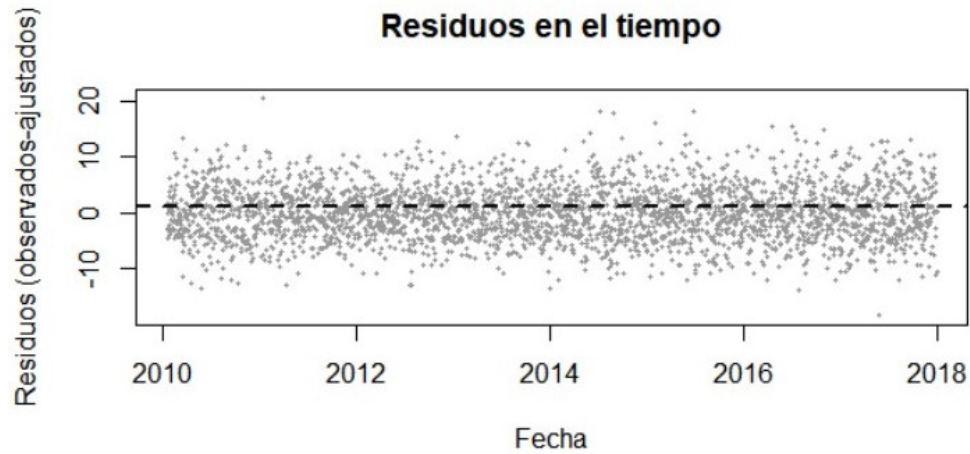


Figura 3.84: Homocedasticidad de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

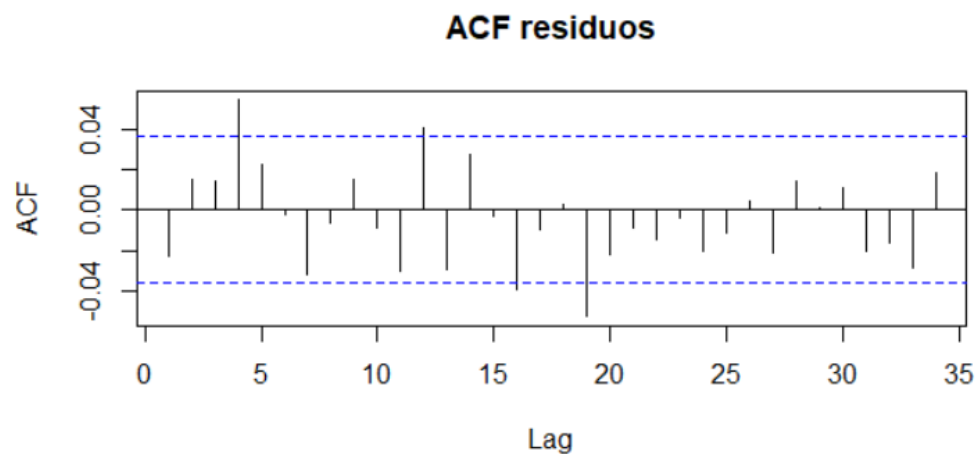


Figura 3.85: Función de autocorrelación de residuos del modelo de mortalidad diaria por causa cardiovascular para personas mayores de 65 años

Bibliografía

- [1] Aguayo M. (2007) Confusión e Interacción. Fundación Andaluza Beturia para la investigación de la salud. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Disponible en http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Confu_Inter_2r.pdf.
- [2] Baccini et al. (2011) Health Impact Assessment of Fine Partivle Pollution at the Regional Level. An J. Epidem. **174**:1396-405
- [3] Bhaskaran K., Gasparini A. et al. (2013) Time series regression studies in environmental epidemiology. International journal of epidemiology. **42,4**: 1187-95.
- [4] Biblioteca Nacional de Chile (2018). La contaminación atmosférica de Santiago, Memoria Chilena. Disponible en <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-3507.html>.
- [5] Cakmak S., et al. (2007) Air pollution and mortality in Chile: susceptibility among the elderly. Environ Health Perspect. **15(4)**:524-7.
- [6] Carmen Gloria P. (2011) Los brotes de virus respiratorios ¿Modifican el efecto a corto plazo de la contaminación atmosférica sobre la salud?. Semirario de tesis Universidad de Santiago de Chile
- [7] Cifuentes L., Vega J., Lave LB. (2000) Mortalidad diaria por causa y nivel socio-económico en Santiago, Chile.
- [8] DEIS-MINSAL: Departamento de Estadísticas e Información de Salud. [en línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2019]. Disponible en <http://www.deis.cl/descargar-bases-de-datos/>

- [9] Dobson A, Barnett A. (2008) An introduction to generalized linear models. 3rd edition, New York.
- [10] Durbán M. Modelos Lineales Generalizados. Dept. Estadística. Universidad Carlos III de Madrid, España. Disponible en http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/durban/esp/web/GLM/curso_GLM.pdf
- [11] Greenpeace Chile (2019) Informe mundial: Ciudades chilenas encabezan ránking de las urbes con peor calidad de aire del continente el 2018. Disponible en <https://www.greenpeace.org/chile/issues/climayenergia/1120/informe-mundial-ciudades-chilenas-encabezan-ranking-de-las-urbes-con-peor-calidad-de-aire-del-continente-el-2018/>.
- [12] Hastie T., Tibshirani R. (1990) Generalized additive model with R. Editorial Chapman and Hall, New York.
- [13] Hosmer DW and Lemeshow S. (1992) Confidence Interval Estimation of Interaction. *Epidemiology*. **3**:452-456.
- [14] Huaripuma J. (2009) Modelos Autoregresivos y de rezagos distribuidos. Disponible en https://www.academia.edu/36803635/Capitulo_9_Modelos_de_rezagos_distribuidos_23_mayo
- [15] INE: Instituto Nacional de Estadísticas. Censo de Población, Sexo y Edad. Chile.
- [16] Kappos, Andreas D. et al. (2004) Health effects of particles in ambient air. *International journal of hygiene and environmental health*. **207**: 399-407.
- [17] Kenneth J. Rothman (1986) *Modern Epidemiology : Relative excess risk for interaction or RERI*.
- [18] Knol MJ, van der Tweel I, Grobbee DE, Numans ME, Geerlings MI. (2007) Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model. **36(5)**: 1111-1118
- [19] Maripanguí C. (2014) Indicadores biomédicos para la gestión de episodios críticos de contaminación del aire en Santiago. Semirario de tesis Universidad Santiago de Chile.

- [20] Mauricio JA. (2007) Análisis de series temporales. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
- [21] McCullagh P., Nelder J. (1989) Generalized Linear Models. 2nd edition. Chapman Hall, New York.
- [22] Morales O. (2015) Aplicación modelo econométrico de rezago distribuido Almon, Revista Electrónica de Investigación en Ciencias Económicas. Nicaragua.
- [23] Morales R. (2006) Contaminación atmosférica urbana. Episodios críticos de contaminación ambiental en la ciudad de Santiago. Primera edición. Editorial Universitaria. Santiago, Chile.
- [24] Nie L., Chu H. et al. (2010) Relative Excess Risk Due to Interaction: Resampling-based Confidence Intervals. **21(4)**: 552-556
- [25] Orellana JJ, Kaufman JS, Pino P. (2013) Interacción, sinergia y antagonismo en estudios prospectivos en epidemiología. Rev Peru Med Exp Salud Publica. **30(4)**: 687-90.
- [26] Peng R., Dominici et al. (2008) Statistical Methods for Environmental Epidemiology with R. A Case Study in Air Pollution and Health.
- [27] Sanhueza P., Vargas C., Jiménez J. (1999) Mortalidad diaria en Santiago y su relación con la contaminación del aire. Revista Médica de Chile. **127**: 235-242.
- [28] Sanhueza H., Vargas R., Mellado G. (2006) Impacto de la contaminación del aire por PM10 sobre la mortalidad diaria en Temuco. Revista Médica de Chile. **134**: 754-761.
- [29] Thompson WW, Shay DK et al. (2003) Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. **289(2)**:179-86.
- [30] SINCA: Sistema de información Nacional de Calidad del Aire. Estaciones de Monitoreo de la Región Metropolitana [en línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2019]. Disponible en <http://sinca.mma.gob.cl/index.php/region?id=M>
- [31] Thompson WW, Shay DK et al. (2004) Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA. **292(11)**:1333-40.

- [32] Wong Chit Ming et al. (2009) Modification by influenza on health effects of air pollution in Hong Kong. *Environmental health perspectives*. **117**: 248-53.
- [33] Wong Chit-Ming et al. (2010) Interaction between air pollution and respiratory viruses: time-series study of daily mortality and hospital admissions in Hong Kong. Research report (Health Effects Institute). **(154)**:283-362.
- [34] Wooldridge JM. (2006) *Introductory econometrics: A modern approach*. 3rd edition. Thompson South-Western, Mason.
- [35] Wood N. (2003) Thin plate splines regression. *Journal of the Royal Statistical Society*, **65(1)**: 95–114.
- [36] Wood N. (2005) *Generalized Additive Models: an introduction with R*. 2nd edition. Chapman Hall, New York.