

UNIVERSIDAD AGRARIA DE LA HABANA
“Fructuoso Rodríguez Pérez”



FACULTAD DE CIENCIAS TÉCNICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

CENTRO NACIONAL DE SANIDAD AGROPECUARIA
GRUPO DE INFORMATIZACIÓN



**Simulación estocástica de la difusión de influenza aviar altamente
patógena en el occidente de Cuba**

Autor: Ing. Dunia Pineda Medina

Tesis presentada en opción al título de Master en Biomatemática

Mayabeque, 2019

UNIVERSIDAD AGRARIA DE LA HABANA
“Fructuoso Rodríguez Pérez”



FACULTAD DE CIENCIAS TÉCNICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS

CENTRO NACIONAL DE SANIDAD AGROPECUARIA
GRUPO DE INFORMATIZACIÓN



**Simulación estocástica de la difusión de influenza aviar altamente
patógena en el occidente de Cuba**

Autor: Ing. Dunia Pineda Medina

Tutores: Dr. MV, Pastor Alfonso Zamora, Dr.C.

Lic. Ileana Miranda Cabrera, Dr.C.

Tesis presentada en opción al título de Master en Biomatemática

Mayabeque, 2019

DEDICATORIA

A mi hijo

Por ser parte de mi vida y darme fuerza para seguir y

levantarme todas las mañanas con una sonrisa

A mis padres

Por su eterna paciencia

A mi esposo

Por brindarme siempre su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros de trabajo Haymee y Rafael que siempre creyeron en mí y me dieron fuerza en todo momento, a Yudit con su brillante colaboración y siempre buen carácter, a Yendri y Hugo que soportaban todos los días en la oficina mis ataques y a Anaili que siempre estaba dispuesta a escuchar mis presentaciones.

A mi tutor, que si no hubiera sido por su ingenio, empeño y preocupación esta tesis no se hubiera llevado a cabo, a mi otra tutora Ileana que siempre estuvo ahí cuando la necesité para darme su mano amiga y brindarme un poco de su inmenso conocimiento, a Damarys que muchas veces dejaba de hacer su trabajo para ayudarme y a Yandy con sus bromas siempre oportunas.

A mis compañeros de la maestría y los profesores de la edición, en especial a Lucia que siempre nos impulsó para llegar a la meta.

A todos muchas gracias

*“Y cuando quieres algo, todo el universo conspira para ayudarte
a lograrlo.”*

Paulo Coelho

RESUMEN

La influenza aviar altamente patógena (IAAP) constituye un problema zoonosario de primera prioridad mundial, que origina altas mortalidades en aves y, en ocasiones, implicaciones para la salud pública. El objetivo del presente trabajo fue simular brotes del agente causal de la IAAP en el occidente de Cuba para medir la magnitud de las consecuencias de la introducción del virus. Se utilizó un modelo estocástico espacial para representar procesos biológicos, ambientales y de interacción humana que intervienen en la diseminación. Para la parametrización y la simulación del brote se utilizó la herramienta NAADSM (v.3.3.2) y, para el análisis estadístico de las salidas, la herramienta R (v 3.5). Con un universo de 242 granjas avícolas se procesaron 216 escenarios. Se evaluaron 20 parámetros asociados a funciones de probabilidad o modelos lineales para representar el proceso epidémico Susceptibles Infecciosos Recuperados (SIR) en la población animal. La simulación evidenció el cierre del brote para todos los escenarios mediante la despoblación y mayores pérdidas económicas y sanitarias en los que poseen bajas medidas de bioseguridad, menor velocidad de detección y menor restricción de movimiento. El factor que más influyó en el incremento de la propagación de la infección fue la bioseguridad y para mitigar el brote la velocidad de detección debe ser inferior a siete días. Se evidenció un alto factor de riesgo en las granjas contiguas a un radio de 5 km, al afectar con diferencias estadísticamente significativas la magnitud de la propagación del virus. El impacto económico de un brote de IAAP alcanzó cifras millonarias en pérdidas y confirmó la importancia de las medidas preventivas y políticas de control efectivas.

Palabras clave: riesgo, influenza aviar, simulación estocástica

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	7
1.1. Marco conceptual.....	7
1.1.1 Modelación matemática. Modelos estocásticos	7
1.1.2. Modelos epidemiológicos, SIR y estocásticos SIR	9
1.1.2. Epidemiología de la influenza aviar. Estado actual.....	12
1.2. Estado del arte. Análisis de soluciones existentes.....	16
1.2.1. Modelación matemática para la reducción de riesgo del VIA	17
1.2.2. Monitoreo epidemiológico espacial de la IA.....	19
1.2.2. Análisis epidemiológicos de enfermedades infecciosas con parámetros matemáticos y espaciales.....	20
1.3. Análisis crítico del estado del arte.....	22
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS	23
2.1. Métodos y metodologías empleados en la investigación	23
2.2. Modelación y parametrización.....	24
2.2.1. Información inicial	24
2.2.2. Descripción de procesos que intervienen en la simulación.....	28
2.3. Simulación estocástica.....	32
2.4. Análisis de los resultados de las simulaciones.....	34
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
3.1. Modelo estocástico de IAAP	37
3.2. Evaluación de los resultados de las simulaciones	39
3.2.1. Evaluación de las simulaciones del peor escenario, escenario esperado y el mejor escenario. Contabilidad de costos directos	39
3.2.2. Incidencia de medidas de control en el incremento de la infección por IAAP	50
3.2.3. Evaluación de la asociación de la persistencia del virus con las medidas de detección y control.	55
CONCLUSIONES	59
RECOMENDACIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXOS	69

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas se han generado diversas crisis sanitarias por la emergencia de enfermedades de los animales como son la influenza aviar (IA), la fiebre aftosa (FA), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y la lengua azul, entre otras, de alto impacto en la población animal y, en ocasiones, para la salud pública (Vet+i, 2017). Tales enfermedades afectan directamente a productores y a la economía general de los países implicados, debido a la disminución de las exportaciones de animales o de los productos de ellos derivados, así como por disminución del consumo interno (Castillo, 2010).

Cuba no está exenta de peligros sanitarios como los anteriores, entre los que se destaca la IA (Alfonso *et al.*, 2016). Las aves silvestres acuáticas, principal reservorio del agente causal de la IA, se distinguen por su comportamiento migratorio que puede poner en conexión a diferentes países, incluso, localizados en distintos continentes (Hidalgo, 2014).

En particular, la emergencia del subtipo H5N1 de IA de origen asiático en el año 2003, con posterior difusión a más de 50 países, acompañada por la ocurrencia de infecciones letales en humanos, en casi una veintena de ellos (OIE, 2016; OMS, 2016), cambia radicalmente la importancia de la enfermedad, que ha permanecido en los últimos 15 años como un problema zoonosario de primera prioridad a nivel mundial.

Según la virulencia del agente causal de la IA, se distinguen dos formas clínicas, conocidas como influenza aviar de alta patogenicidad (IAAP) e influenza aviar de baja patogenicidad (IABP). Entre estas formas también existen marcadas diferencias en capacidad de transmisión e impacto, aunque es más grave en la IAAP. Sin embargo, el virus en el reservorio se encuentra en estado que provoca la IABP (CDC, 2017a) y, al entrar en contacto con aves de corral, puede mutar a IAAP si no es detectado de forma rápida y no se implementan medidas de respuesta oportuna.

Las consecuencias del virus de IAAP suelen ser particularmente devastadoras, ya que puede ocasionar hasta 100 % de mortalidad en las parvadas de aves de corral (CFSPH y IICAB, 2014). La dinámica de su diseminación, acarrea altos índices de mortalidad en los rebaños y ha causado cientos de millones de casos de infección de animales. Los brotes de la IAAP entre enero 2013 y agosto de 2018, acumulan pérdidas de 122 millones de aves (OIE, 2018).

Asimismo, algunas cepas del virus de la IAAP han ocasionado cientos de casos de infección en humanos, con alta letalidad y con riesgo de pandemia, acontecimiento impredecible, pero recurrente con altas consecuencias sanitarias, económicas y sociales (OMS, 2018). Es una enfermedad preocupante, pues tiene una capacidad alta de diseminación, con graves repercusiones en los medios de sustento de la población, la economía y el comercio internacional (CDC, 2017a).

Dada la importancia que tiene controlar la propagación de esta enfermedad, tanto a nivel nacional como internacional, se establecen sistemas de vigilancia epidemiológica para asegurar la alerta ante la introducción del virus causal. Estos sistemas son un factor influyente en la salud animal y humana para la estratificación y manejo de datos de forma sistémica, continua y periódica (Soler *et al.*, 2017).

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) mantiene especial atención a esta enfermedad al establecer normas para el comercio seguro de animales y productos de origen animal con bases científicas. Su vigilancia se fortalece a través de una red mundial de laboratorios de referencia, centros colaboradores y vínculo directo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). De forma conjunta establecen políticas de detección, estrategias, actualizan información sobre la situación mundial de la IA, asistencia técnica, tratamiento y diagnóstico del virus (Swayne y Beck, 2005; OIE, 2016).

Cuba ha permanecido libre de IA, lo cual no significa que no esté expuesta al riesgo de introducción del virus causal. El concepto de riesgo tiene diversas definiciones (Aven, 2012) pero, de forma general, se reconoce como "la

probabilidad de ocurrencia de un evento adverso y la magnitud de sus consecuencias”, que en ocasiones se expresa como el producto del peligro por la vulnerabilidad.

Desde la perspectiva del peligro, la forma estrecha y alargada del archipiélago cubano, conjuntamente con la presencia a su alrededor de una plataforma insular con numerosos cayos, donde abundan las aguas someras y los manglares, facilitan la existencia de una gran extensión de costas (3209 km. al N y 2537 km. al S.) y zonas cenagosas de aguas saladas y salobres que constituyen un hábitat ampliamente utilizado por las aves acuáticas (González *et al.*, 2016), reservorios del virus de IA (VIA).

Es de considerar que la avicultura nacional constituye la actividad más eficiente y dinámica dentro del sector pecuario y participa con un alto porcentaje en el Producto Interno Bruto Agropecuario (Sánchez, 2014). Esta rama de la ganadería, predominantemente dirigida a la producción de huevos, asegura consumos *per capita*s de este alimento superiores a 220 unidades/habitantes que la ubican en tercer lugar en Latinoamérica para este indicador. Tanto por estos niveles de consumo como por su valor biológico, el huevo constituye un elemento significativo en el aporte de proteínas en la dieta de la población cubana y, como resultado, de importancia estratégica para la seguridad alimentaria. La producción de huevos en Cuba es anualmente superior a los 2 mil 500 millones de unidades, según registros de la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI, 2018).

Por todo lo anterior, estimar el riesgo de difusión de la IAAP, en caso de introducción del agente causal, así como la magnitud potencial de sus consecuencias, propicia la calidad de las decisiones en materia de vigilancia, potencia la alerta y la respuesta oportuna ante este peligro, con lo cual contribuye al desarrollo sostenible de la avicultura nacional, dada la condición de Cuba de libre ante la IA. La simulación de la propagación de la enfermedad, a través de la modelación matemática, se convierte en un procedimiento necesario para estimar y estratificar el riesgo lo cual, además, estaría espacialmente expresado.

La modelación matemática es un recurso que ha sido utilizado, a través de los años, como necesidad de un enfoque multidisciplinario para la toma de decisiones y el establecimiento de estrategias en el sector de la salud. En la actualidad es un instrumento muy común apoyado por la creciente introducción de tecnologías de punta en los distintos mercados del mundo que enriquecen su desarrollo (Hincapié y Ospina, 2006; Mazo, 2011; Pliego, 2011; Velázquez, 2016); tecnologías que aprovechan su potencial para la optimización de modelos matemáticos, cuantificación de incertidumbre y velocidad de respuesta.

Se utilizan diversos modelos para describir o simular un proceso biológico, con el fin de obtener resultados que ayuden a la toma de decisiones. Autores como Goot *et al.* (2003), Wan y Pérez (2005), Torres y Ortiz (2005) y Agudelo *et al.* (2007) explotan sus beneficios a través de técnicas propuestas y según condiciones propias. En Cuba también se logra mantener este vínculo, inclusive se ha aplicado a la vigilancia epidemiológica de la IA, mediante la evaluación, por primera vez en el país, de la sensibilidad del sistema de vigilancia establecido a través de una modelación matemática, con el objetivo de perfeccionar el estado de alerta temprana ante la enfermedad (Alfonso *et al.*, 2016).

Por ende, se propone como **Problema a resolver**: ¿Cómo determinar la magnitud de la difusión de la IAAP en el occidente de Cuba y optimizar la reducción de su riesgo?

Se define como **Objeto de estudio**: Modelo estocástico de estado-transición (Susceptible, Infecciosos, Recuperados) de la IAAP en el occidente de Cuba

El **Objetivo general**: Estimar, mediante la simulación estocástica, la magnitud de la difusión de la IAAP en el occidente de Cuba.

Objetivos específicos:

1. Establecer los referentes teóricos sobre los modelos de transición de estado, modelos estocásticos, IA y el análisis epidemiológico de enfermedades contagiosas.
2. Definir parámetros de la situación y funciones de probabilidades y lineales vinculadas con el brote.

3. Realizar simulación del modelo y evaluar los resultados.

Se propone como **Hipótesis:** La simulación estocástica de la propagación de la IAAP en el occidente de Cuba, permite optimizar la reducción del riesgo de su diseminación

Aporte práctico: Se estima la magnitud y el impacto de la propagación de la IAAP en el occidente de Cuba, con distinción de factores y su importancia. Lo que posibilita, basado en evidencias científicas, recomendar acciones prioritarias en la asignación de recursos para la prevención a través de la bioseguridad reforzada, mejorar las capacidades de alerta rápida y respuesta oportuna que, en su conjunto, impidan que la enfermedad alcance magnitud de desastres, en caso de eventual introducción del agente causal. Se brindan resultados que favorecen la mejora de la resiliencia sanitaria ante la enfermedad, mediante el desarrollo de estas capacidades defensivas, desde el punto de vista social se traduce en sostenibilidad de la productividad de la avicultura y su implicación en la seguridad alimentaria.

Estructura de la tesis:

Capítulo 1. Fundamentación teórica: Se caracterizan los principales conceptos o términos que se manejarán a lo largo de la investigación y cómo se interrelacionan para conformar la misión inicial de la tesis. Se evidencian, además, los autores y trabajos más recientes relacionados con el uso de modelación matemática en la salud animal tanto a nivel nacional como internacional.

Capítulo 2. Materiales y métodos: Los objetivos de este capítulo son establecer los métodos empleados para el desarrollo de la investigación y exponer los modelos, tendencias y tecnologías que conducen a la obtención del resultado. Se caracterizan los parámetros relacionados con la población en estudio y se identifican las principales funciones probabilísticas y determinísticas atendiendo a los procesos de transición de estado de la enfermedad. Se define, además, los escenarios para realizar la simulación del brote.

Capítulo 3. Resultados y discusión: Evaluar consecuencias del brote de la IAAP atendiendo a las salidas de la simulación. Se crea el modelo teórico que representa la difusión de la IAAP. Se describe detalladamente cómo se utiliza cada herramienta en la obtención de los resultados, su aplicación y se verifica la utilidad del sistema como medida de prevención de propagación de enfermedades exóticas. Se identifican los costos directos asociados al brote y se mide el impacto económico y sanitario según posibles pérdidas.

CAPÍTULO I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1. Marco conceptual

Para seguir el hilo conductor de la investigación es necesario precisar conceptos y características asociadas a la modelación matemática, modelos estocásticos y relacionales, modelos de transición de estado (SIR), IA y el estado del arte a nivel mundial sobre estos temas aplicados a la enfermedad.

1.1.1 Modelación matemática. Modelos estocásticos

Según Sesento (2012) un modelo es el bosquejo de la realidad, de un hecho o fenómeno presente en el entorno. Evidencia las principales propiedades, los mecanismos y procesos asociados a dicho fenómeno, así como las relaciones y los aspectos teóricos que lo sustentan para su fácil comprensión.

Mosterín (2013) define a los modelos a partir de la teoría de sistemas, como la agrupación de objetos, prototipos, fórmulas, enunciados, etcétera, que describan adecuadamente el funcionamiento del sistema, además de ser capaz de representar el pasado y lo que puede ocurrir en el futuro en el sistema; y si el sistema cumple con lo planteado en la teoría, entonces se puede decir que es un modelo de la teoría.

Finalmente Rozo (2014) plantea que un modelo reproduce algunas partes del objeto o simplemente la representación de un sistema real de menor complejidad. Tiene como objetivo ayudar a entender o explicar el procedimiento de un sistema con el fin de establecer un orden para detallar y describir cada uno de los componentes de un sistema. Permite, además, la traducción de algunas propiedades del modelo a la realidad, pues no es necesariamente una copia exacta de un objeto.

Estas afirmaciones enmarcan al modelo como la representación de una determinada acción, procedimiento o sistema, con un objetivo en común, para obtener un resultado en una investigación y la misma puede ser vinculada en diferentes perfiles científicos.

Por tanto, un modelo matemático y, según Chikhani (2016), es la descripción de un proceso mediante prototipos particulares y permite realizar el estudio, planificación y/o diseño de una situación representativa de la realidad. Para ello, se requiere poseer conocimiento matemático teórico al relacionar el modelo con un propósito específico.

Existen dos tipos de modelos matemáticos, modelos estocásticos y modelos determinísticos. Los modelos determinísticos surgen a finales del siglo XIX; se conceptualiza que en las mismas entradas van a producir de forma invariable las mismas salidas. Por otro lado, los modelos estocásticos aparecieron a inicios del siglo XX; se particularizan en que, al menos, una variable es aleatoria y varía en función del tiempo o en función de otra variable, ya que algún elemento no se conoce con anticipación; de esta forma incorpora la incertidumbre. Las mismas entradas producen de forma impredecible diferentes salidas (Sanz, 2016).

Definición 1 Proceso Estocástico (Rincón, 2012)

Dado el espacio de probabilidad $(\Omega, \mathcal{a}, P)$ de modo que para todo $t \in T \subset \mathbb{R}$ fijo

$$\begin{aligned} X_t : (\Omega, \mathcal{a}, P) &\rightarrow (R, B) \\ w &\rightarrow X_t(w) \in R \end{aligned}$$

X_t es una variable aleatoria y $\forall w \in \Omega$ fijo, $X_\bullet(w)$ es una función del tiempo.

Las variables aleatorias se categorizan según el rango espacial: en discretas (si el valor de la variable se define por un número finito e infinito de valores) o continuas (si el valor de la variable alcanza valores infinitos dentro de un intervalo dado). Para la descripción del comportamiento de la variable se utilizan generalmente tres parámetros: (i) media, (ii) varianza, (iii) desviación estándar; (Prieto, 2015), otros estadígrafos de posición como la mediana y la moda, o de dispersión como el error estándar o el coeficiente de variación también pueden ser empleados en la caracterización de las variables.

Dentro de las funciones probabilísticas discretas más utilizadas está la distribución de *Poisson*, que determina la probabilidad de ocurrencia de un resultado en el tiempo o en el espacio. Como función probabilística continua

están la distribución Exponencial (modela tiempos de espera hasta la ocurrencia de un cierto evento de interés), *BetaPERT* (utilizada para modelar datos con incertidumbre sobre los escenarios), Normal, entre otras (Prieto, 2015; Muller *et al.*, 2018).

1.1.2. Modelos epidemiológicos, SIR y estocásticos SIR

Desde el año 1950 se utiliza la modelación matemática como necesidad de un enfoque multidisciplinario para la toma de decisiones y el establecimiento de estrategias en el sector de la salud (Vázquez *et al.*, 2011); un ejemplo de esto son los modelos epidemiológicos. La importancia de la modelación matemática en la epidemiología se ha convertido en un eslabón crucial para representar la las enfermedades emergentes y reemergentes. A través de la cual, se puede conocer la dinámica de propagación de enfermedades infecciosas y resolver problemas de detección, tratamiento, prevención y control (Pliego, 2011).

La epidemiología es la disciplina que se encarga de estudiar la distribución, frecuencia, factores determinantes, predicciones, patrones y, a su vez, implementar el control de una determinada enfermedad en una población (Mazo, 2011).

Los modelos epidemiológicos pueden ser clasificados según el objeto de estudio (descriptiva, analítica, experimental, eco-epidemiología y teórica) (Mazo, 2011). La epidemiología teórica es la encargada de representar la enfermedad por procesos matemáticos, por tanto, un modelo epidemiológico intenta representar matemáticamente el comportamiento más probable de una determinada enfermedad relacionado con las características propias de la población en la que se manifieste (Martin *et al.*, 1997).

Existen varios tipos de modelos epidemiológicos; los estándares parten del principio de que los individuos se encuentran en uno o varios estados, en función de esos estados la población puede describirse categóricamente. Los modelos más utilizados en descripción de brotes de enfermedades son: SIR, SEIR y SIRS (Pliego, 2011).

El modelo SIR o modelo clásico de Kermack y McKendrick (Figura 1), captura muchas de las características claves de los brotes de enfermedades; impacta de forma positiva desde su surgimiento, ya que es simple, didáctico y aplicable a datos reales. Sus siglas representan las variaciones de los estados por los que atraviesa una población al interactuar con el agente patógeno de forma directa o indirecta. La población se encuentra en estado susceptible (S), luego pasa a estado infeccioso (I) y, finalmente, a partir de determinadas acciones y procesos pasa a estado recuperado o inmune (R), de ahí sus siglas (Pliego, 2011; Vázquez *et al.*, 2011; Zarate, 2012).



Fig.1. Modelo diagramático SIR con población constante y sin dinámica demográfica.

El modelo SIR relaciona estos estados a través de la tasa de infección y el período infeccioso promedio. Se representa mediante las siguientes ecuaciones diferenciales donde t denota el tiempo que pasa en cada variación:

$S \rightarrow I \rightarrow R$	(1)	$\frac{dS}{dt} = -\alpha SI$	(2)	(2) Susceptible (3) Infectado (4) Recuperado
		$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$	(3)	
		$\frac{dR}{dt} = \beta I$	(4)	
$N = S + I + R$				

(N) Número total de individuos afectados

Fig.2. Representación matemática del modelo SIR. (Vázquez *et al.*, 2011)

Al inicio de la infección se tiene $S(0) = S_0 \geq 0$, $I(0) = I_0 \geq 0$ y $R(0) = R_0 \geq 0$.

El modelo que se presenta tiene como base las siguientes suposiciones (Garduño, 2002; Murray, 2002):

- ✓ La población que se considerará en este modelo es constante y su tamaño es igual a N , es decir, se considerarán las mismas tasas de nacimiento y muerte durante el proceso de propagación de la enfermedad, pues el tiempo de duración de una epidemia es corto.
- ✓ No se tomarán en cuenta las entradas y salidas de la población, la población será considerada cerrada.
- ✓ La población está homogéneamente mezclada. El proceso de transmisión de la enfermedad está regido por la ley de acción de masas.
- ✓ El período de latencia, desde el momento de la exposición hasta que el individuo comienza a ser infeccioso; es lo suficientemente pequeño como para tomarlo en cuenta.
- ✓ Los individuos infecciosos abandonarán su clase a una tasa constante para transitar a la clase de recuperados.
- ✓ El valor N depende del número de individuos infectados

Un modelo SIR estocástico se entiende como un modelo determinístico donde alguna variable o parámetro asociado al modelo se estima probabilísticamente; sería entonces como la probabilidad de que en el tiempo t haya r susceptibles aún no infectados y s individuos infectados en circulación. La probabilidad de una nueva infección en el tiempo dt se define $\beta r s dt$, y la probabilidad de una remoción es $\gamma s dt$. Esto implica que el intervalo de tiempo, desde la infección de cualquier susceptible hasta su cambio de estado, tiene una distribución exponencial negativa. Se usa la escala de tiempo dada por $\tau = \beta t$. La razón entre el ritmo de cambio y el ritmo de infección $\gamma/\beta = \rho$, se denomina ritmo relativo de remoción mientras que $R_0 = n/\rho$ es el ritmo reproductivo básico de la enfermedad. Entonces, el modelo estocástico SIR está dado por la siguiente ecuación diferencial (Hincapié y Ospina, 2006) :

$$\frac{d}{dT} P_{r,s}(T) = (r+1)(s-1)P_{r+1,s-1}(T) - s + \frac{n}{R_0} P_{r,s}(T) + \frac{n(s+1)^3 I_{r,s+1}(T)}{R_0}$$

donde $0 \leq r+s \leq n+a$, $0 \leq r \leq n$, $0 \leq s \leq n+a$,

con condición inicial de $P_{n,a}(0) = 1$

Se asume entonces que se conoce la solución de la ecuación (1); por tanto, se puede tasar valores esperados del número de individuos susceptibles, infectados y recuperados en cada intervalo de tiempo t y se definen de la siguiente forma (Vázquez *et al.*, 2011):

$$E_r(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n r P_{r,s}(\tau) \quad (2)$$

$$E_s(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n s P_{r,s}(\tau) \quad (3)$$

$$E_z(\tau) = \sum_{s=0}^{n+a} \sum_{r=0}^n (n+a-s-r) P_{r,s}(\tau) \quad (4)$$

1.1.2. Epidemiología de la influenza aviar. Estado actual

El VIA es un virus influenza tipo A, perteneciente a la familia *Orthomixoviridae* (OIE, 2016). Los virus de la influenza A (Figura 3) se dividen en subtipos, en base a dos antígenos de superficie, las proteínas *hemaglutinina* (H) y *neuraminidasa* (N). Algunas cepas son más frecuentes en determinadas zonas (OMS, 2016). El hecho que la IA sea una enfermedad listada por la OIE tiene implicaciones en el comercio a nivel internacional y el código sanitario de los animales terrestres la define como: **una infección de las aves de corral** (OIE, 2016).

Algunas cepas del virus causal, también tienen capacidad para infectar humanos y por ello se considera una enfermedad zoonótica. El VIA, en su estado natural se mantiene en las aves silvestres acuáticas como reservorio y puede infectar a las aves de corral y otras especies de animales.

La IAAP hasta ahora ha sido causada por los subtipos H5 o H7, las de IABP pueden ser de otros subtipos e inclusive H5 y H7 que se encuentran en la forma de baja patogenicidad. Como consecuencia, todos los subtipos de H5 y H7 que se detecten en aves de corral deben ser notificados, al ser la IA una enfermedad de declaración obligatoria a nivel internacional (Buscaglia *et al.*, 2007; OIE, 2016).

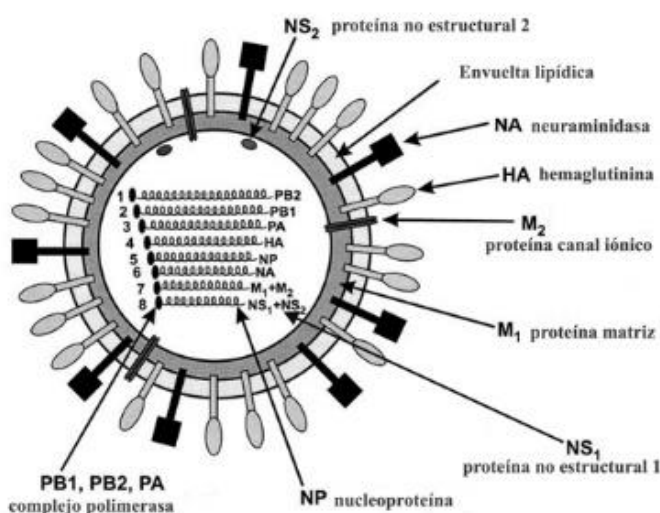


Fig.3. Esquema del virus de IA. (González *et al.*, 2010)

Los subtipos virales que se han notificado, han aparecido en aves silvestres migratorias y la mayoría son del orden Anseriformes (patos, gansos y cisnes) y Charadriiformes (gaviotas, golondrinas marinas y aves de las orillas). Estas aves también pueden ser portadoras del IABP y se manifiestan de forma asintomática, se transmite y causa una enfermedad leve en las aves de corral (Rondón *et al.*, 2013).

Por esta enfermedad se han notificado casos de infección en humanos, contraída, principalmente, por el contacto directo con animales infectados o ambientes contaminados, pero no se transmite entre humanos, aunque se teme que este virus puede mutar hasta ser transmisible (CDC, 2017a). El tratamiento antiviral puede hacer que la enfermedad sea menos grave y también actúa en favor de la prevención al evitar el brote en personas anteriormente expuestas. Sin embargo, el público no tiene acceso a alguna vacuna, pues la que existe para el virus aviar tipo H5N1 solamente el gobierno puede disponer de esta (Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2017; Valle, 2017).

Las aves domésticas o aves de corral pueden contagiarse con el virus de tipo A por el contacto directo con secreciones de aves infectadas o mediante alimentos y agua contaminada (OMS, 2016). Debido a la resistencia natural de los VIA, incluida su capacidad para sobrevivir a bajas temperaturas, también pueden ser transportados por equipos agrícolas y propagarse fácilmente de una granja a otra (OIE, 2016).

Los brotes de la IA son preocupantes en esta especie por las siguientes razones (CDC, 2017b):

- ✓ La capacidad que poseen los virus tipo H5 y H7 de baja patogenicidad de mutar en virus de alta patogenicidad.
- ✓ El riesgo de una rápida diseminación, declinación de una enfermedad y muerte de aves durante los brotes de IA con alta patogenicidad.
- ✓ El impacto económico y las restricciones comerciales que produce un brote de IA.
- ✓ La posibilidad de contagio a humanos del virus de la IA.

Los factores de riesgo de introducción y difusión del virus en poblaciones de aves dependen de las especies afectadas, las características epidemiológicas del virus, los productos contaminados o el grado de contacto, ubicación geográfica, condiciones de bioseguridad del rebaño, localización de las aves migratorias que constituyen el reservorio natural del virus, entre otros factores (FAO, 1991; Rondón *et al.*, 2013).

Cuando ocurre una epidemia en estas aves, la medida más óptima que se ejecuta es la despoblación, o sea, se sacrifican todos los animales expuestos, como una forma de sanear y evitar la diseminación de la enfermedad. Entre otras medidas de control que se toman en cuenta están la cuarentena o el monitoreo de grupos infectados o grupos vinculados a estos (OMS, 2016; CDC, 2017b).

Sin embargo, las consecuencias económicas que traería un posible brote de IAAP podrían ser devastadoras, pues los productores pueden sufrir una tasa de mortalidad hasta el 50 % de sus parvadas, habría restricción del comercio internacional de aves vivas y de carne de aves de corral, y el sacrificio sanitario

puede acarrear la pérdida de aves sanas por encontrarse expuestas a riesgo (OIE, 2016).

La situación de la IAAP, según datos acumulados desde el año 2013 hasta junio de 2018, ha sido preocupante de acuerdo al número de países que notifican infección por el virus en aves de corral comerciales o de traspato, como consecuencia de diversos brotes con amplia variabilidad de subtipos. Específicamente, solo entre los años 2013 y 2018, el virus se detectó en 77 países y se registraron 13 cepas; la masiva destrucción de aves alcanza un número de 250 millones de muertes. En el año 2018 se reportaron 3 millones 956 mil 400 aves muertas por la IAAP (Figura 4). El virus H5N1 se considera endémico (presencia habitual) en algunas partes del mundo como Indonesia, China, Egipto y Nigeria. Se prevé que la contención de esta enfermedad en las aves de corral tome varios años (OIE, 2018).

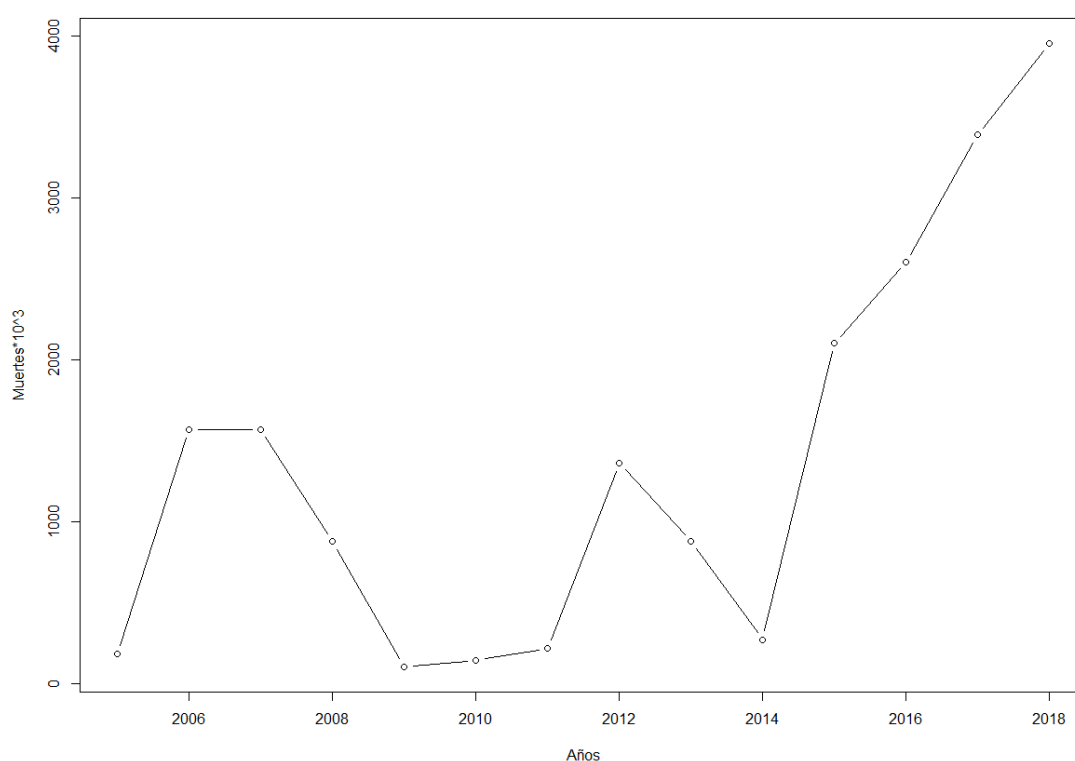


Fig. 4. Número de aves muertas a nivel mundial desde 2005 hasta 2018. Datos primarios obtenidos de OIE (2018)

El VIA evoluciona constantemente por la mutación y reordenamiento, con la aparición de nuevos subtipos que causan una amenaza significativa para la salud

humana y animal; los riesgos que presentan pueden variar, así como la respuesta en diferentes países. Por ejemplo, entre 2017 y 2018 se detectó una nueva cepa variante de IAAP H5N6 en Asia y Europa, lo que plantea una amenaza potencial para la diseminación de este virus por aves silvestres (OIE, 2018).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Fundación Nacional para Enfermedades Infecciosas (CDC y NFID, por sus siglas en inglés, respectivamente) junto con otros grupos médicos y de salud pública lanzaron la campaña de vacunación contra la influenza 2017-2018, a través de una Conferencia de prensa en Washington D.C, EE. UU. En este evento, además de explicarle al público presente la importancia de aplicarse la vacuna a partir de los seis meses en adelante y los expertos responder preguntas necesarias, se instó también a conocer la importancia del control de riesgo de esta enfermedad (CDC, 2017c).

Aun cuando se han implementado medidas de prevención y control en diversos países, se reportan casos en los que no ha habido otra solución que el sacrificio sanitario. Un ejemplo de ello fue el brote crítico que aconteció en España el 27 de febrero de 2017, donde sacrificaron alrededor de 24 000 patos en siete granjas a raíz de la aparición de un foco de IA (Rodríguez y Maté, 2017).

Hasta junio de 2018, las regiones con mayor número de infección para el virus de IAAP, y que constituyen un riesgo para la salud pública, fueron Asia y partes de África, con participación de los subtipos H7N9, H5N6 y H5N1. Esto crea un riesgo de reordenamiento a partir de la coinfección de diferentes virus de influenza (OIE, 2018).

1.2. Estado del arte. Análisis de soluciones existentes

La importancia que implica incluir el uso de la modelación matemática con apoyo de herramientas computacionales posibilita identificar las brechas teóricas y tecnológicas que existen en Cuba y en el mundo respecto al tema. Se analizan investigaciones con el objetivo de prevenir la propagación de enfermedades contagiosas de animales, establecer una continua vigilancia y evaluar factores

de riesgo con mayor incidencia y, a su vez, intervenir directamente en el control de la salud animal.

1.2.1. Modelación matemática para la reducción de riesgo del VIA

La modelación matemática constituye un marco único para recrear el proceso infeccioso de una enfermedad y que esto sirva como plataforma para estimar consecuencias de un posible brote o epidemia en poblaciones susceptibles. En este sentido, Pradas *et al.* (2009) utilizan árboles de decisión y modelos epidemiológicos basados en ecuaciones diferenciales para combinar el comportamiento dinámico de la gripe en España con el consumo de recursos sanitarios. En ese mismo año, Patyk *et al.* (2013) realizan la simulación de un modelo epidemiológico estocástico de la cepa H5N1 de la IAAP entre aves de corral comercial y de traspatio. Estos autores evalúan parámetros que describen las duraciones del estado de la enfermedad y la transmisión de enfermedades a través del contacto directo, contacto indirecto, así como la propagación del área local.

Chong *et al.* (2014) representan la IA en poblaciones humanas y avícolas, mediante la modelación matemática, e investigan el efecto de la incidencia semisaturada en la transmisión de la enfermedad, donde las constantes de media de esta variable determinan los niveles en los que las aves y los humanos contraen la enfermedad. El resultado de este modelo recomienda aplicar combinaciones de métodos de control para prevenir un posible brote como la vacunación, estrategias de control farmacéuticas y no farmacéuticas, etcétera.

Wong (2015) aplica un modelo SIR en humanos y en la población avícola expuesta a la IA. La información básica proviene de Indonesia, por su alto número de casos positivos en el año 2013 a nivel mundial, datos que ayudaron en la parametrización del modelo. Este modelo SIR se realiza a partir de un sistema no lineal con siete ecuaciones diferenciales ordinarias y utiliza el método de Runge-Kutta de orden 4.

Hagenaars *et al.* (2016) desarrollan un modelo que representa la respuesta inmune ante la IABP en aves de corral. Estos autores describen la dinámica de

la carga viral y determinados marcadores de inmunidad y validan el modelo con los resultados de pollos recientemente infectados.

Webb *et al.* (2017) demuestran el potencial de la aplicación epidemiológica de la modelación de conjuntos y la toma de decisiones que se estructura mediante la modelación de la fiebre aftosa. Evidencian que la aplicación de una metodología para ponderar los resultados de diferentes modelos, en diferentes escenarios de modelación, puede favorecer la selección de medidas de control.

Xing *et al.* (2017), para investigar el principal factor en la introducción de la cepa H7N9 de influenza en China, desarrollan un modelo dinámico sobre aves migratorias, aves residentes y aves de corral domésticas; consideran la tasa de disminución del virus y el cierre sistémico de los mercados comerciales para determinar los factores de conducción críticos internos y proponer la medida de prevención más efectiva mediante análisis de sensibilidad. Se evalúa cada uno de estos factores para determinar cuál es el más efectivo a aplicar en cada situación dada.

Lisovski *et al.* (2018) utilizan un modelo SIR para explicar la posible dinámica de infección de las aves migratorias y residentes por el virus de IA, a través de funciones diferenciales. Estos autores, describen el funcionamiento de cinco mecanismos mutuamente no excluyentes que impulsan los patrones de prevalencia observados, ajustándose a los datos de infección individuales de un estudio de vigilancia longitudinal detallado en el ánade real (*Anas platyrhynchos*) parcialmente migratorio. Como resultado de este trabajo, se resalta la importancia de considerar los parámetros demográficos de los huéspedes, como son la densidad poblacional, el momento de nacimiento, entre otros.

En Cuba, Alfonso *et al.* (2016) evalúan, por primera vez, la efectividad del sistema de vigilancia establecido para la prevención y el control de la IA, mediante un modelo estocástico para cuantificar la probabilidad de revelar, al menos, un individuo infectado frente a diferentes escenarios de prevalencia (5, 12 y 30 %) e intensidades de muestreo variables de 20 a 60 animales por lote. El modelo permite desarrollar, e introducir a nivel nacional, una nueva estrategia de vigilancia que mejora, de forma costo-efectiva, la probabilidad de detección

de casos positivos; aporta, además, un mapa de riesgo basado en la posibilidad de introducción del virus por las aves acuáticas silvestres como base científica de la investigación.

1.2.2. Monitoreo epidemiológico espacial de la IA

La IA es preocupante para las poblaciones animal y humana, debido a la tasa de afectaciones y estragos provocados a través de los años. Uno de los enfoques más comunes de análisis de esta enfermedad es mediante el empleo de Sistemas de Información Geográfica (SIG). Por ejemplo, Ehlers *et al.* (2003) evalúan el potencial zoonótico de los virus aviares y porcinos e implementan un plan de contingencia para el monitoreo de la IA en un período. Arikan (2009) crea un SIG *Web* para analizar y monitorear brotes de enfermedades en Turquía que afectan la salud animal y presenta reportes ilustrados gráficamente. Los servicios de mapas los crea mediante un servidor de mapas de Internet (ArcGIS Server TM 9.3), forma capas geográficas y los administra con ArcGIS TM Desktop 9.3 y ArcSDE TM 9.3 como gestor de base de datos relacional con datos espaciales y epidemiológicos, basados en *SQL Server*. Como resultado se obtiene un sistema que ayuda en la toma de decisiones rápidas, controla el brote de enfermedades, protege tanto la salud animal como la humana.

Fuller *et al.* (2014) identifican zonas con alto riesgo de infección humana por el virus de la IA A (H7N9) en Asia oriental. Estos autores predicen el riesgo de infección con H7N9 en la población humana y su relación con diversos factores de riesgo.

De otra parte, Li *et al.* (2015) caracterizan patrones espaciales y temporales, para identificar los factores más comunes para la ocurrencia de brotes de la IA (H5N1) en aves de corral en China continental.

Prosser *et al.* (2015) utilizan los SIG y simulaciones de Monte Carlo para crear índices geoespaciales en poblaciones significativas de aves acuáticas y, para las estaciones de reproducción y de invierno en China, para el virus tipo A (H5N1), por ser este altamente patógeno. Se desarrollan dos capas espaciales: (i) la abundancia acumulada de aves acuáticas, una medida de la abundancia

predicha a través de especies y (ii) una abundancia acumulativa ponderada por la prevalencia del virus H5N1, se deriva el uso de los primeros modelos geoespaciales de abundancia de este tipo de aves presentes en China. Se identifican, además, patrones espaciales, medidas de incertidumbre, efectos de remuestreos, entre otros.

Chang *et al.* (2016) aplican la modelación a una epidemia de IA en Taiwán en el año 2015 y determinan las zonas más afectadas por la enfermedad y la distribución geográfica de los diferentes subtipos del VIA involucrados.

Por otra parte, Cerón *et al.* (2016) identifican oportunidades y barreras para la participación de la comunidad en el monitoreo de la IA.

En Cuba Ferrer *et al.* (2014), desarrollan una estrategia para la vigilancia activa de la IA, basada en riesgo, donde se emplea una función de distribución de las especies de reservorios con el programa *ArcGIS* y se seleccionan granjas a muestrear en función de su exposición al riesgo que se estima.

1.2.2. Análisis epidemiológicos de enfermedades infecciosas con parámetros matemáticos y espaciales

Existen herramientas destinadas al análisis epidemiológico y que además vinculan aspectos espaciales de los datos. Al respecto, Stevenson *et al.* (2013) demuestran la importancia de la simulación de un brote mediante la modelación matemática para describir planes de contingencia de epidemias, facilitar la toma de decisiones relacionadas con modelos de salidas y manejar supuestos. Específicamente utilizan *InterSpread Plus*, una herramienta informática para parametrizar, mediante la cual se describe la simulación de un modelo estocástico de diseminación de una enfermedad con aspectos espaciales, datos de entrada, métodos para la simulación de contactos y brotes de la enfermedad.

Reeves *et al.* (2013) desarrollan un marco para la modelación de simulación de un brote de una enfermedad que se propague por cada animal de forma individual y poblacional. Este marco incluye los períodos infecciosos de la

enfermedad, la naturaleza estocástica y los efectos de la vacunación. Valida el modelo mediante la dinámica de la IAAP, la evaluación de la difusión entre unidades, los enfoques para la detección de la enfermedad y la vigilancia entre poblaciones y el nivel ante la inmunidad a la vacuna.

Por otra parte, Flores *et al.* (2014), a través del Modelo Norteamericano de Dispersión de Enfermedades (NAADSM según su acrónimo del inglés), identifican dos fases para evaluar posibles parámetros a partir de situaciones que podrían provocar el brote de la fiebre aftosa, el movimiento de rebaño y la notificación de enfermedades vesiculares registradas en la base de datos, generan, además, coordenadas geográficas al azar sobre las posibles granjas más adecuadas para la producción de bovinos, asignan tipos de producción a los puntos aleatorios basados en su caracterización, generan matriz de distancias usando información a nivel de distritos y base de datos de movimientos y definen los parámetros para simular la dispersión de la enfermedad en el Perú usando el modelo norteamericano de dispersión de enfermedades NAADSM.

Mediante el NAADSM Pepin *et al.* (2014) determinan el estado del conocimiento cuantitativo sobre los procesos potenciales de emergencia para detectar la IA adquirida por las aves migratorias. Evalúan la cuantificación de las relaciones espacio temporales entre la prevalencia de la IA en las aves salvajes y aves domésticas, los mecanismos y las tasas de brote entre granjas; y validan, además, las herramientas de políticas de decisión con la información analizada. Diseñan una vigilancia empírica que monitorea de forma temporal, el contacto entre patos y las aves de corral, acoplado con la prevalencia estimada de infección de influenza aviar de baja patogenicidad en la población de patos en aquellos lugares donde son más abundantes.

Lewis *et al.* (2015) a partir de la simulación de la Fiebre Aftosa y la IAAP; recomiendan la política más efectiva para el control de la IAAP en Canadá, específicamente sobre el efecto de diferentes velocidades de detección, efectividad de restricciones de movimiento y sacrificio sanitario y estrategias de sacrificio de anillo sobre la magnitud de un brote de IAAP.

1.3. Análisis crítico del estado del arte

Las investigaciones anteriormente mencionadas ratifican la utilización de programas avanzados de cómputo para identificar zonas de riesgo, caracterización de enfermedades, identificar factores de riesgos y dar paso a la aplicación de estrategias de prevención, donde la información resultante puede ser manejada para la vigilancia y el control de futuras infecciones.

A nivel internacional, los autores que tuvieron un mayor acercamiento con los propósitos de esta tesis fueron Lewis *et al.* (2015) quienes realizaron recomendaciones sobre la política de control más efectiva para combatir la IAAP. Sin embargo, su análisis se basa en una producción avícola más protegida, con mayor distribución y accesibilidad de recursos y, por ende, la probabilidad de transmisión del virus es menor. Además, las tasas de frecuencia de contacto, la dirección del viento para la diseminación por vía aerógena, las distancias entre granjas, entre otros elementos, difieren notablemente de las características y condiciones de Cuba. Por tanto, el comportamiento de diseminación del virus; y en conjunto, las consecuencias que acarrea un brote de IAAP para Cuba, no pueden ser medibles a partir de los resultados de esta investigación.

Por otro lado, en Cuba Alfonso *et al.* (2016) evalúan la sensibilidad del sistema de vigilancia cubano basado en riesgo ; no obstante, al tener en cuenta que el sector avícola es una de las principales vías de consumo en Cuba y las repercusiones económicas y sanitarias que provocaría un brote de IAAP en el país, se pueden aportar, bajo otros principios, nuevos mecanismos para fortalecer la gestión de reducción de riesgo, como son la efectividad de medidas de bioseguridad, la diseminación de la enfermedad en el movimiento de rebaño y el impacto económico y sanitario de un posible brote de IAAP.

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Métodos y metodologías empleados en la investigación

Como Métodos que se utilizaron en la investigación se encuentran:

✓ **Métodos teóricos:**

- ✓ El análisis histórico – lógico constató cómo se utiliza en el tiempo la herramienta NAADSM para la simulación de enfermedades infecciosas.
- ✓ El análisis y la síntesis permitió la valoración de las fortalezas, debilidades y posibilidades de perfeccionamiento de la simulación recreada, la selección de los parámetros necesarios para la gestión y análisis de riesgo de la IA y la valoración de la factibilidad de la aplicación a partir de resultados obtenidos.

✓ **Métodos empíricos:**

- ✓ La medición cualitativa permitió; a partir de investigaciones y notificaciones acerca del comportamiento de la IAAP, estudiar y definir el proceso de difusión, establecer relaciones y clasificar elementos predictibles.

✓ **Métodos estadístico-matemáticos:**

- ✓ Se aplicó estadística descriptiva a la información inicial de las granjas avícolas del occidente de Cuba. Se simuló el brote de la IAAP siguiendo el modelo de transición SIR, donde cada uno de los estados se representa a través de la modelación estocástica (distribuciones probabilísticas). Se realizó técnicas estadísticas a las salidas de las simulaciones de escenarios aleatorios, de alto riesgo y tamaño poblacional.

La presente tesis persigue el fin de establecer como metodología una combinación de diferentes tipos de investigación (Descriptiva-Exploratoria-Explicativa). Descriptiva pues define, de forma detallada, las principales características y fuentes de la vigilancia epidemiológica en el mundo, así como las condiciones y brechas existentes en Cuba. Exploratoria, al ser un primer acercamiento al impacto económico y sanitario que pueda acarrear un posible brote de IAAP. Explicativa pues se confirma y se despliega la posible solución del problema inicial.

2.2. Modelación y parametrización

2.2.1. Información inicial

El estudio se centró en la región occidental de Cuba, la cual alberga el 70 % de la avicultura nacional. Los datos procedieron del registro de unidades avícolas de la Dirección Nacional de Sanidad Animal (DSA) del Ministerio de la Agricultura (MINAG), con un tamaño de muestra de 257 observaciones (granjas avícolas) seleccionadas en diferentes provincias como se observa en la Figura 5.

Para la investigación se desestimaron las granjas con un tamaño poblacional menor de 300 aves, ya que estos sitios de crianza son granjas de autoconsumo, sin importancia económica y la difusión tiende a cero. El tamaño de muestra final fue de 242 observaciones. Las granjas tienen como información, la provincia a la que pertenecen, el municipio, el nombre de la unidad, el propósito (ave de corral que se cría), el tamaño poblacional y las coordenadas geográficas en la que están ubicadas (latitud y longitud).

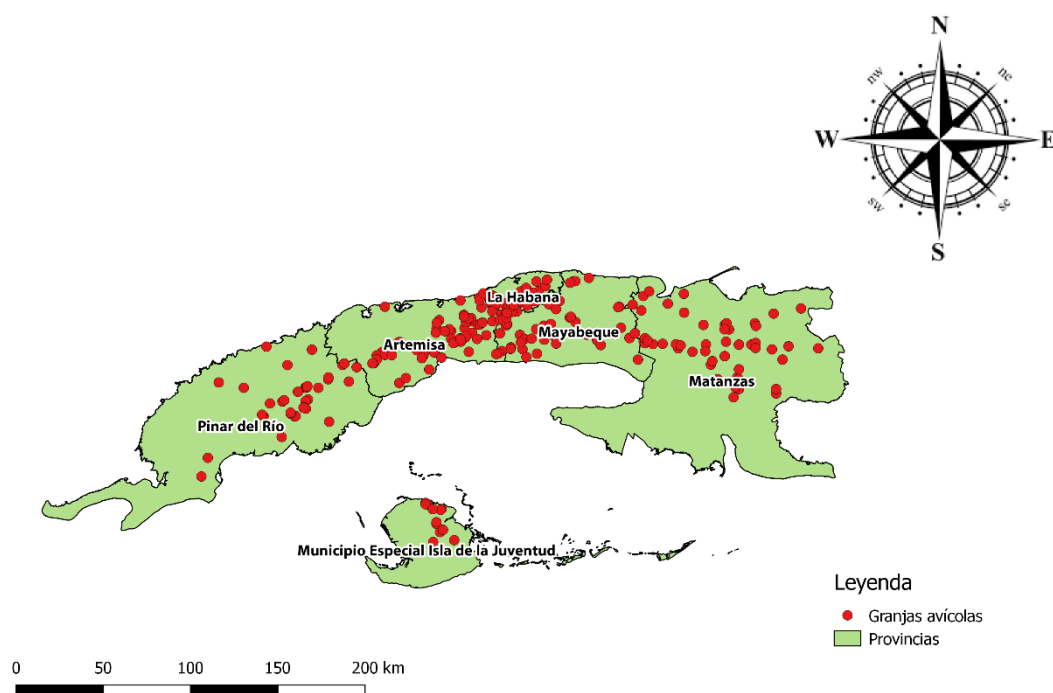


Fig.5. Distribución de las crías avícolas utilizadas en el modelo

Esta información se procesó en el formato de entrada de datos del NAADSM en su versión 3.3.2. NAADSM es un sistema de código abierto y de libre distribución, lo que facilita su alcance. Fue diseñado para simular la propagación y el control de enfermedades contagiosas de animales en una población de rebaños susceptibles. Representa un modelo de transición de estado (SIR), simulación estocástica; simula, además, aspectos espaciales e incluye componentes de contabilidad de costos (NAADSM, 2013).

Los sitios de cría se representaron a través de unidades. Una unidad es una colección de animales que tiene tipo de producción, tamaño, localización, y estado de enfermedad. El tipo de producción se obtuvo a partir del propósito de cada granja registrado en una base de datos de la población avícola nacional y se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Categorización del tipo de producción

Propósito	Tipo de producción
Inicio	Inicio
Gallina semirrustica, faisán, ponedora, codorniz, desarrollo, reproductor, remplazo, gallos de Lidia, aves de exposición	Ponedoras
Pavos, Ceba de pavos	Pavos
Patos, ceba de patos, oca	Patos
Ceba de Pollos, pollos, ceba	Pollos de ceba

Los estados de transición de la enfermedad (Figura 6) se definen inicialmente como unidades susceptibles, que pasarían a estado latente cuando ocurre la infección sin diseminación; luego a estado subclínico infeccioso, que es cuando se propaga la infección, pero no hay manifestación clínica aparente. Posteriormente, a estado clínico infeccioso, cuando los síntomas comienzan a ser visibles en las aves y, por último, inmune, si no se realizó el sacrificio sanitario (destrucción).

La duración diaria de los períodos de la IAAP fue hallada a partir del artículo de Lewis *et al.* (2015) y la opinión de los expertos, esta información se provee en la Tabla 2 (IAAP). El período latente fue constante para todos los tipos de producción; para los estados subclínico infeccioso y clínico infeccioso se trabajó con la distribución *BetaPERT*, la cual se define como optimista, pesimista y más probable (Herrerías y Pérez, 2004) (mínimo, máximo y moda en las que dura cada período).

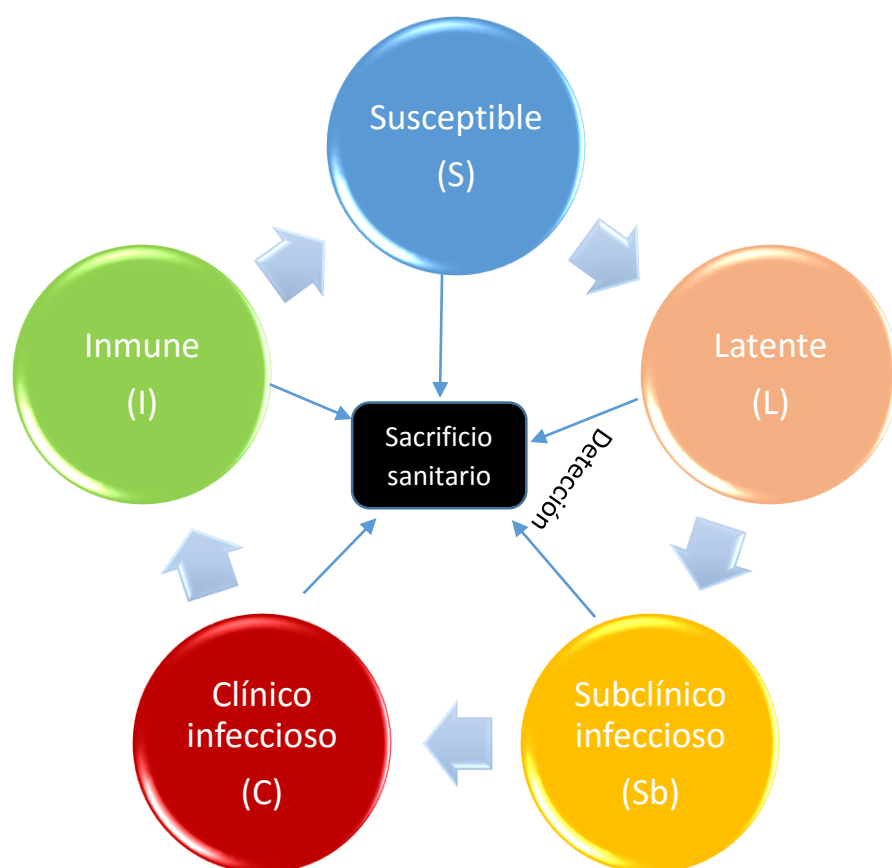


Fig. 6. Esquema de proceso infeccioso de la IA en el NAADSM

Tabla 2. Duración de períodos infecciosos por tipo de producción para la IAAP

Tipo de producción	Latente	Subclínico Infeccioso	Clínico Infeccioso	Inmune
Inicio	0	Min(1),Max(16),Moda(6)	Min(2),Max(21),Moda(14)	270
Ponedoras	0	Min(1),Max(16),Moda(6)	Min(2),Max(21),Moda(14)	270
Pavos	0	Min(1),Max(7),Moda(2)	Min(2),Max(21),Moda(7)	270
Patos	0	Min(1),Max(21),Moda(7)	Min(2),Max(21),Moda(14)	270
Pollos de ceba	0	Min(1),Max(7),Moda(2)	Min(2),Max(21),Moda(7)	270

La simulación procedió en intervalos de tiempo de un día según las características del NAADSM. Durante cada día las unidades se evaluaron por diferentes procesos (biológicos, ambientales e interacciones humanas).

2.2.2. Descripción de procesos que intervienen en la simulación

Estructura de contacto, contacto directo, indirecto y diseminación aerógena

El virus de IA tiene como mecanismos de transmisión el contacto directo e indirecto. El contacto directo ocurre cuando la infección es a través de la saliva, las membranas mucosas, las heces fecales y las superficies contaminadas; el contacto indirecto es mediante el agua, el aire y los alimentos. Para la simulación se valoraron estos dos tipos de contacto en diferentes combinaciones según tipos de producción; se analizó el contacto entre tipos de producción: **Ponedoras-Ponedoras**, **Pavos-Pavos**, **Patos-Patos**, además de la combinación **Inicio-Ponedoras**, al formar parte del ciclo productivo de la especie y aumentar los riesgos de introducción y diseminación de la enfermedad.

Tanto para el contacto directo como el indirecto se involucró como variable la frecuencia de contacto, la cual se calculó a través de la función probabilística de Poisson, que identifica el número probable de veces que ocurriría el contacto (k) y el número de veces que se espera ocurra el contacto (λ) en un intervalo de tiempo dado. Los valores hallados se muestran en el Anexo 1.

$$f(k, \lambda) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!} \quad \text{Función de Poisson (Prieto, 2015)}$$

La demora en el contacto entre los tipos de producción se identificó a través de un valor fijo igual a 0, ya que el comportamiento de este parámetro no está bien definido en el NAADSM y no se relaciona a la distancia de transporte. Por tanto, la ayuda del programa recomienda que se utilice 0 día para dicha demora. Es posible usar una distribución más compleja, pero los resultados pueden ser impredecibles.

La probabilidad de que se transmita la enfermedad una vez que exista un ave infectada se valora por la bioseguridad que debe existir en cada granja; por ejemplo, se debe medir la desinfección de medios de transporte que entran a las granjas, los filtros sanitarios en las naves con pases peatonales, el correcto

almacenamiento de alimentos; los animales enfermos deben permanecer en cuarentena o ser sacrificados, los animales muertos deben estar en el área de necropsia para luego ser incinerados o enterrados, etcétera.

El contagio de las cepas en el traslado de animales se evaluó a través de la efectividad de restricción de movimientos en el NAADSM, donde se midió la probabilidad de que exista una infección o propagación en el tiempo (días) a través de una función lineal Anexo 2.

Para el análisis de la transmisión de la cepa por vía aerógena se tomó en cuenta la probabilidad de contagio o brote en un radio de 1 km, la máxima distancia en la que puede propagarse el virus para las condiciones de Cuba y la distancia en la que están ubicadas las unidades avícolas en la región occidental se seleccionó como máximo 1.01 km. También se rodea el área en ángulos que está expuesta a riesgo (0 a 360°) y el tiempo que demora en propagarse el virus en el aire; para ello se seleccionó la función probabilística Exponencial con valor moderado de cinco días ya que la función Exponencial se utiliza para la modelación de tiempos de espera o tiempos de funcionamiento, hasta un suceso o evento de interés (Prieto, 2015).

Escenarios simulados para la vigilancia y el control de la IA (Detección, Rastreo, Zonificación y Destrucción)

Los procesos de vigilancia se enfocaron en el tiempo en que los hatos permanecen infectados. Para ello se representó el proceso de Detección basado en la apariencia o visibilidad de signos clínicos en la población avícola. Dos probabilidades influyen en la detección, la probabilidad en el tiempo de observar signos clínicos y la probabilidad en el tiempo de reportarlos una vez observados. Ambas distribuciones se describieron mediante una función lineal (x, y) y para cada tipo de producción se comportaron constantes. El resultado final de la detección es la interacción de estas dos probabilidades.

El Rastreo se basa en identificar hatos expuestos con alto factor de riesgo para contraer la enfermedad; como medida, las unidades infectadas se llevan a cuarentena para que no puedan propagar el virus. Mediante el rastreo se pueden

identificar las fuentes potenciales de infección y, posteriormente, las unidades detectadas pueden ser sacrificadas de forma prioritaria (NAADSM, 2013).

El rastreo se evaluó por el contacto directo e indirecto entre unidades que hayan tenido contacto con alguna fuente infectada, los días antes de la detección para rastrear los contactos y la probabilidad de éxito en el rastreo; valores independientes para cada tipo de producción. Además, se describió la demora en días que pueda capturar el rastreo a través de la función probabilística Exponencial con valor constante de tres días para todos los tipos de producción.

Se examinó la probabilidad de que los hatos infectados sean examinados por signos clínicos mediante el multiplicador de probabilidades de que sean rastreados al establecer el contacto directo e indirecto. Los valores se mantuvieron iguales para todos los tipos de producción, excepto los patos, ya que en esta especie la enfermedad se tarda en manifestarse, por lo que se extiende el tiempo en que los signos clínicos se logren hacer visibles; además, se considera que esta especie es cinco veces menos susceptible que el resto de las aves. También se evaluaron las pruebas de diagnóstico para el rastreo en los dos tipos de contactos, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas por niveles de unidad y la demora en obtener los resultados de las pruebas de diagnóstico; esta última se analizó a través de la distribución probabilística *BetaPERT*.

Las Zonas son regiones donde se establecen distintos niveles de vigilancia y control, a partir del radio en que se considera que la propagación de la enfermedad pueda ser más peligrosa, sin depender necesariamente del tipo de producción. Para esta investigación se analizó tres Zonas con niveles de riesgo Alto (3 km), Medio(5 km) y Bajo(10 km) según (OIE, 2016). Para cada tipo de producción se evaluó si la detección en las unidades infectadas y el rastreo de contacto directo e indirecto crearán o no un foco zonal, y para cada Zona el multiplicador de probabilidades de observar signos clínicos.

La Destrucción o sacrificio sanitario depende 100 % de la interacción humana y de la planificación establecidas en las políticas de control de brote. Para su representación se evaluó la demora en días de implementación del programa de

despoblación (1 día) y la capacidad de destrucción en el tiempo, identificando a cuántos días (x) cuántas unidades serán destruidas (y), mediante la función relacional ($x(1,2,3,7)$, $y(1,1,2,5)$). Se identificaron las unidades permitidas para la despoblación por tipo de producción; también como preferencia se les aplica el sacrificio sanitario a las unidades identificadas en el Rastreo y se estableció un nivel de prioridad en las razones de destrucción (Detección, Rastreo) y los tipos de producción por grado susceptibilidad (Pollos de ceba, Ponedoras, Inicio, Patos, Pavos).

Para la contabilidad de costo se estimó el costo por destrucción para cada tipo de producción. Las variables analizadas fueron: costo de la tasación por unidad, costo de la limpieza o desinfección por unidad, indemnización por animal, eutanasia por animal y eliminación de canales por animal.

El costo total de destrucción para cada unidad de un tipo de producción particular se calcula de la siguiente manera (NAADSM, 2013): $(\text{Costo de tasación} + \text{Costo de limpieza y desinfección}) + [(\text{Número de animales en la unidad}) \times (\text{Costo de eutanasia} + \text{Costo de indemnización} + \text{Costo de descarte})]$

El costo total de destrucción para cada tipo de producción se calcula así (NAADSM, 2013): $(\text{Número de unidades destruidas}) \times (\text{Costo de tasación} + \text{Costos de limpieza y desinfección}) + [(\text{Número total de animales destruidos}) \times (\text{Costo de eutanasia} + \text{Costos de indemnización} + \text{Costo de descarte})]$

También se valoró el costo por zona de vigilancia y, para cada una de las zonas definidas, se evaluó el precio de vigilancia del animal por cada unidad. El número de días que cada unidad, de un tipo de producción particular, que ha permanecido en una zona, se calcula de la siguiente manera (NAADSM, 2013):

$(\text{Días animal para una unidad en una zona}) = [(\text{Número de días que la unidad está en la zona}) \times (\text{Número de animales en esa unidad})]$

Para el tipo de producción, el número de días animal transcurrido en la zona es la suma del número de días animal para cada unidad de ese tipo en la zona:

$(\text{Días animal para un tipo de producción para una zona}) = \sum = n i 1$
(días animal por unidad en una zona)

Donde n es el número de unidades del ese tipo de producción en la zona.

El costo total de vigilancia de zona para el tipo de producción en la zona se calcula tal y como se muestra abajo:

(Costo de vigilancia de un tipo de producción en una zona) = [(Días animal para un tipo de producción para una zona) × (Costo de vigilancia en la zona, por animal de ese tipo de producción, por día)]

2.3. Simulación estocástica

La investigación tuvo el fin de evaluar los niveles de bioseguridad establecidos en cada una de las unidades avícolas. Se definieron tres niveles de bioseguridad a partir de la probabilidad de transmisión por contacto directo e indirecto que tienen las unidades de contagiarse con el virus. Las unidades con más bajo nivel de bioseguridad se identificaron con 95 % de probabilidad de transmisión de la enfermedad, para la bioseguridad media se tomó un valor de 50 % y 10 % para las granjas con altas medidas de bioseguridad (Figura 7). Se tuvieron en consideración, además, las condiciones que tienen las unidades avícolas en el occidente de Cuba.

The screenshot shows the 'Scenario parameters: Contact spread' window in the NAADSM software. The title bar is purple. The main window has a sidebar on the left titled 'Production type combinations' with a list: 'Ponedoras > Ponedoras' (selected), 'Patos > Patos', 'Pavos > Pavos', and 'Inicio > Ponedoras'. The main panel is titled 'Contact spread' and 'Ponedoras > Ponedoras'. It contains several sections:

- Model direct contact spread:**
 - ☒ Latent units can spread disease
 - ☒ Subclinical units can spread disease
 - ☐ Use fixed baseline contact rate
 - Mean baseline contact rate (recipient units/unit/day): 0.0234
 - Probability of infection transfer (if source positive) (0 to 1): 0.1
- Distance distribution of recipient units:**
 - dropdown: distancia contacto directo-indirecto
 - Buttons: Edit..., New..., Clear, Remove
 - Text: BetaPERT (1.00, 3.00, 5.00)
- Shipping delay:**
 - dropdown: demora en contacto
 - Buttons: Edit..., New..., Clear, Remove
 - Text: Point (0.00)
- Effect of movement controls on baseline contact rate, after detection in any production type (Note: this effect does not apply within zones: movement controls must be specified separately for each zone):**
 - ☒ (checked)

At the bottom, there are buttons: 'Apply to all', 'Copy...', 'Cancel', '< Back', 'Select...', 'Next >', and 'Finish'.

Fig. 7. Parametrización en el NAADSM de un escenario con una bioseguridad alta.

También se valoraron, dos niveles de restricción de movimiento, que se calcularon según la efectividad del traslado de las aves al exponerse al contacto directo e indirecto. Se definió en mayor efectividad de restricción de movimiento y menor efectividad, ambas descritas a través de una función lineal (x, y) de acuerdo a la probabilidad de transmisión del virus en el tiempo al ejecutarse el traslado (Anexo 2). La velocidad de detección de la enfermedad se tasó a partir de la probabilidad de observar signos clínicos y de reportarlos en el tiempo (días). Se evaluaron tres niveles de velocidad de detección: (i) rápido en siete días, (ii) moderado en 14 y (iii) lento en 21 días. Se identificaron tres zonas de riesgo: Riesgo alto, con un radio de 3 km, Riesgo moderado, 5 km y Riesgo bajo, 10 km.

Para proceder a la simulación del brote debe existir al menos una unidad en estado latente. Por tanto, se decidió analizar hasta tres granjas infectadas de forma simultánea, según la cantidad de unidades latentes al inicio; no se excedió de tres pues el virus siempre trae consigo altos índices de morbilidad, por lo que su difusión se detectaría de forma temprana. Se evaluaron tres formas de selección: (i) la selección aleatoria mediante el NAADSM, que permite insertar un número de granjas en estado latente; (ii) la selección por factor de riesgo, a partir de la ubicación geográfica (zona sur) ya que son las regiones donde hay un mayor asentamiento de las aves migratorias y la selección por proximidad entre unidades avícolas (contigüidad), se seleccionaron aquellas unidades contiguas a un radio de 5 km; así como (iii) la selección tendenciosa según tamaño poblacional (Alta, Media, Baja).

Los sitios de crianza de alto riesgo (contigüidad y zona sur) se seleccionaron mediante el Sistema de Información Geográfica QGIS (v. 2.18). El QGIS es un *software* libre de código abierto, multiplataforma, para el procesamiento de datos espaciales. Permite el manejo de datos vectoriales y ráster a través de librerías y base de datos. Posee una interfaz flexible, interoperable y posibilita el desarrollo de aplicaciones independientes (QGIS, 2015).

Para cada simulación se ejecutaron 1000 iteraciones. Se analizó tres réplicas con un total de 54 observaciones para los escenarios según selección índice. En total se procesaron **216** escenarios para representar diferentes situaciones probables ante la introducción del VIA.

Como cada estado y proceso se representó por funciones de densidad de probabilidad o lineales, acorde a diferentes variables y caracterización de períodos; el modelo teórico final se creó como la suma de todos estos procesos y acciones según el estado en que se evalúa.

2.4. Análisis de los resultados de las simulaciones

Se analizaron los resultados de las simulaciones de la selección aleatoria, por tamaño poblacional y de alto riesgo, para cada tipo de escenario:

Mejor escenario: Probabilidad baja de transmitir la enfermedad (bioseguridad alta), mayor restricción en el traslado de animales, y probabilidad alta de observar y reportar signos clínicos de forma oportuna (velocidad de detección rápida).

Escenario más probable: Mayor probabilidad de presentarse según las características y condiciones propias de Cuba, probabilidad media de transmitirse la enfermedad (bioseguridad media) y velocidad de detección moderada (14 días).

Peor escenario: Baja bioseguridad, restricción de movimiento menos efectiva y velocidad de detección lenta.

Para la comparación de la propagación de la enfermedad en estos escenarios según velocidad de detección y la comparación de entre los escenarios de alto riesgo, se contrastaron los intervalos de confianza con nivel de confianza 95%.

Para medir el impacto económico de un brote de IAAP en el occidente de Cuba, se utilizó el componente de contabilidad de costo que posee el NAADSM. Se seleccionó el escenario aleatorio, ya que en los escenarios por selección tendenciosa los sitios de crianza infectados inicialmente no varían para las distintas combinaciones y, por tanto, el tipo de selección influye de forma directa en los resultados de los costos, ya que cada propósito productivo tiene un valor

devengado. Se analizó los resultados de las simulaciones para el mejor, el más probable y el peor escenario que se pueda presentar.

Para el análisis estadístico de los resultados de las simulaciones se utilizó el server R (v. 3.5.0) y IDE de desarrollo RStudio (v.1.1.447). El server R es un software libre y de código abierto, diseñado para el análisis estadístico de los datos, disponible para plataformas en Windows, Unix, Linux, MacOS. Tiene una comunidad de desarrollo amplia, lo que enriquece su desarrollo. Mediante su uso se puede realizar innumerables técnicas estadísticas y gráficas. Se basa en el lenguaje de programación R, lenguaje bien desarrollado, simple y efectivo, orientado a objetos, facilita la edición de funciones y su implementación. Como característica importante posee una lista extensa de librerías que enriquecen sus múltiples aplicaciones, lo que lo convierte en una de las herramientas más potentes y robustas que existen en la actualidad. Posee librerías que soportan la conexión con gestores de base de datos y permite además realizar consultas interactivas, tratamiento con ficheros, etcétera (Mirabal *et al.*, 2010).

Para discernir la probabilidad de asociación entre las medidas establecidas para controlar el virus y los sitios de crianza que pueden verse infectados en un brote de la IAAP, indistintamente, se realizó un modelo lineal general con distribución binomial negativa. Se analizaron las salidas del modelo para los escenarios aleatorios, por tamaño poblacional y de alto riesgo con la finalidad, fundamentalmente, de evaluar la influencia de las medidas de bioseguridad sobre la probabilidad de transmisión de la enfermedad una vez infectado el animal, efectividad de restricción de movimiento evaluado como la probabilidad de que la enfermedad no se transmita en función del tiempo al realizar el movimiento de rebaño y velocidad de detección vista como la probabilidad de observar signos clínicos y reportarlos en función del tiempo.

Este modelo no requiere el cumplimiento del supuesto de homogeneidad de varianza y permite la sobredispersión de los datos (Alcaide, 2015). Para este análisis se construyó como variable dependiente el porcentaje de incremento en

cuanto a : $\frac{V_f - V_i}{V_f}$; V_f es el número de granjas infectadas al final del brote y V_i número de granjas infectadas inicialmente (3 unidades).

De igual manera se evaluó la probabilidad de permanencia o ausencia de unidades en estado latente como consecuencia directa a las medidas de control y detección. Para esto, se realizó la regresión logística binaria múltiple con el interés de estimar la relación entre los factores y el efecto en la mitigación del brote. Se construyó la variable dicotómica Latente con valores iguales a uno en casos positivos e iguales a cero en casos negativos. Bajo los siguientes supuestos (i) la función de la regresión es no lineal, (ii) sigue un comportamiento binomial, por lo que invalida el supuesto de normalidad (iii) la varianza de la variable dicotómica no es constante.

En ambos estudios, se identificaron como variables explicativas o factores de estudio: el nivel de bioseguridad, la restricción de movimiento y la velocidad de detección; variables cualitativas categóricas.

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Modelo estocástico de IAAP

Se creó el modelo teórico a partir de la suma de los procesos que intervienen en el posible brote de IAAP (Figura 8).

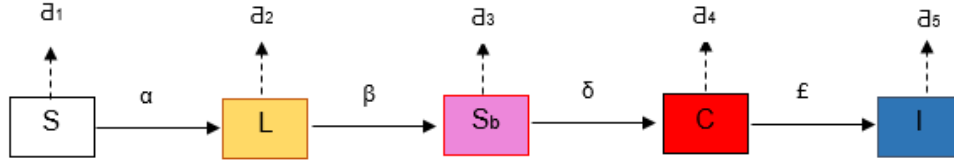


Fig. 8. Modelo estocástico de la simulación del brote de IAAP.

Las ecuaciones diferenciales determinísticas que representan el modelo son las siguientes:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha LS - d_1 S \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = \alpha SL - d_2 L - \beta L \quad (2)$$

$$\frac{dS_b}{dt} = \beta S_b L - d_3 S_b - \delta S_b \quad (3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \delta S_b C - d_4 C - \epsilon C \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = \epsilon CI - d_5 I - \pi I \quad (5)$$

De estas ecuaciones se describe el modelo estocástico:

$$\frac{dS}{dt} = - \sum f_i(n, \theta, \mu, \lambda, \varphi, \Delta, \Phi, \kappa) LiS - S \left(\sum f_i(\rho, h, \tau, \xi, \psi) + dcY \right) \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = - Li + \sum f_i(n, \theta, \mu, \lambda, \varphi, \Delta, \Phi) S Lk - S \left(\sum f_i(\rho, h, \tau, \xi, \psi) + dcY - \beta L \right) \quad (2)$$

$$\frac{dS_b}{dt} = - \beta S - S_b \left(\sum f_i(\rho, h, \tau, \xi, \psi) + dcY \right) - \delta S_b \quad (3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \delta S_b - C \left(\sum f_i(\rho, h, \tau, \xi, \psi) + dcY \right) - \epsilon C \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon C - I \left(\sum f_i(\rho, \mathfrak{h}, \tau, \xi, \psi) + dc\mathbb{Y} \right) - \pi I \quad (5)$$

Tabla 3. Descripción de parámetros que intervienen en el modelo

Variables	Definición
S	Susceptible(estado)
L	Latente(estado)
Sb	Subclínico
C	Clínico
I	Inmune
α	$\mathfrak{n}$, tasa de frecuencia de contacto ∂ , probabilidad de transmisión de infección μ , restricciones de movimiento λ , demora en el contacto φ , distribución de las distancias Δ , probabilidad de contagio por vía aerógena Φ , máxima distancia del brote en km κ , demora en la propagación del virus
$\vec{a}_i$ $i:1..5$	ρ , probabilidad de observar signos clínicos $\mathfrak{h}$, probabilidad de reportar signos clínicos τ , días antes de la detección (directo e indirecto) ξ , probabilidad de rastrear el suceso ψ , demora en el rastreo d , demora previa para iniciar programa de destrucción c , capacidad de destrucción $\mathbb{Y}$, prioridad de destrucción
β	Tiempo de latencia
δ	Tiempo del estado subclínica
ε	Tiempo del estado clínica
π	Tiempo del estado inmune

Los parámetros analizados para conformar el modelo determinístico se determinaron en función de cada uno de los procesos, que con los valores reales se buscó la distribución probabilística más adecuada para representar el modelo.

3.2. Evaluación de los resultados de las simulaciones

3.2.1. Evaluación de las simulaciones del peor escenario, escenario esperado y el mejor escenario. Contabilidad de costos directos

En el mejor escenario por **selección aleatoria**, se encontró que el brote no excedió de las granjas infectadas inicialmente. La detección ocurrió a los siete días de iniciar la infección y la primera destrucción a los nueve días, con una duración del brote de 10 días, por lo que la enfermedad se detuvo a tiempo, antes de ocasionar mayores estragos. No obstante, se reportó 24170 animales muertos, de ellos, 9374 del tipo de producción Ponedoras (Figura 9).

En el escenario más probable la duración del brote fue de 18 días, con un incremento de dos unidades infectadas con respecto a las iniciales y una pérdida estimada de aves de 91946, casi cuatro veces mayor que el mejor escenario. Las curvas epidémicas evidenciaron el mayor número de animales infectados se ubicaron en el percentil 95 (Figura 10).

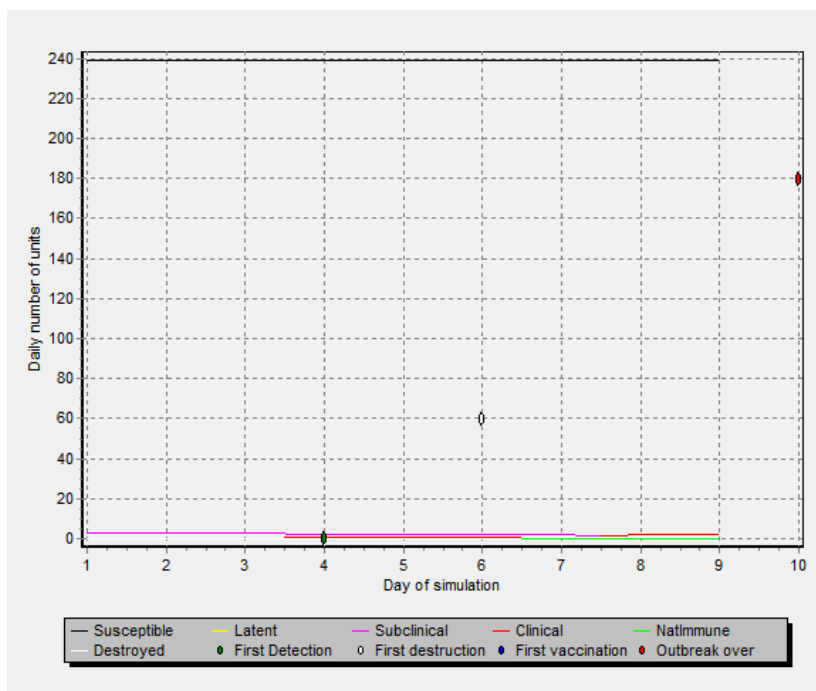


Fig. 9. Estados diarios del brote para el mejor escenario ante la IAAP por selección aleatoria en el NAADSM.

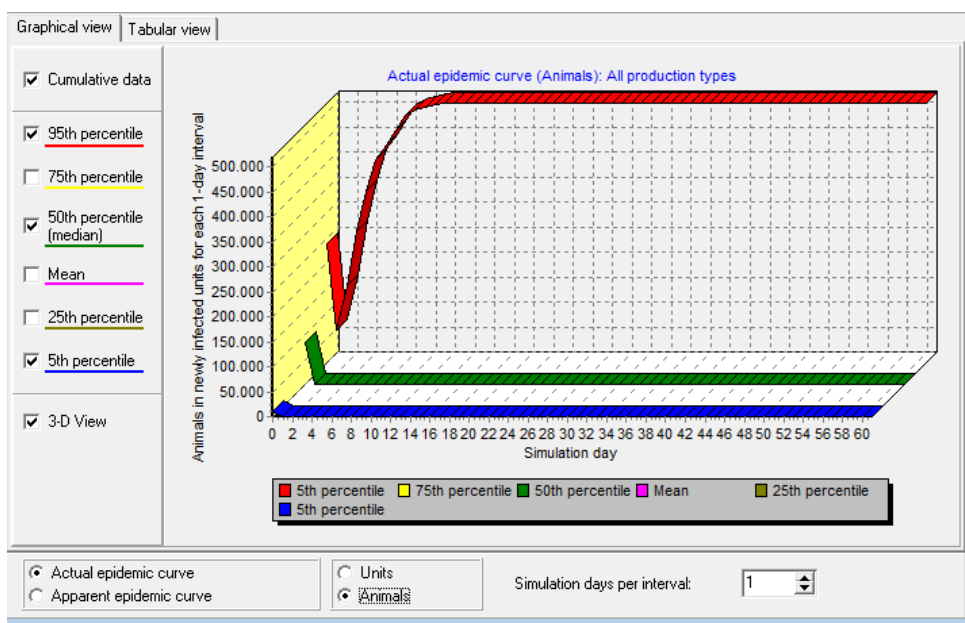


Fig. 10. Curvas epidémicas para el escenario más probable ante la IAAP por selección aleatoria en el NAADSM.

Para el peor escenario las pérdidas fueron casi 20 veces mayores a las que ocurrieron en el mejor escenario con un total 479 840 animales muertos. El brote duró hasta 60 días. En la mayoría de las granjas la duración del brote osciló entre 25 y 35 días, tres veces más que en el mejor escenario (Figura 11).

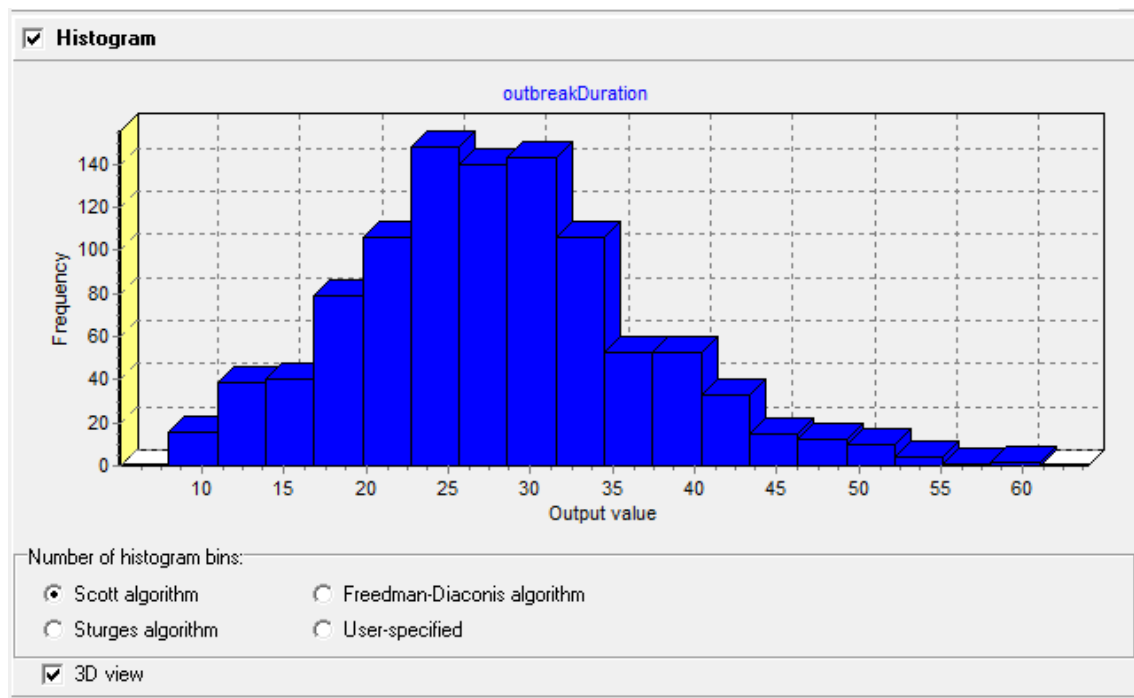


Fig. 11. Salida estadística del NAADSM con el histograma de la duración del brote.

En los escenarios por **tamaño poblacional** se evaluó cuál de los niveles puede causar mayores afectaciones en caso de que ocurra un brote (Figura 12). Se encontró que hubo mayores pérdidas de aves en las unidades con volumen poblacional alto; sin embargo, en cuanto a unidades destruidas y unidades infectadas no se aprecian diferencias entre los distintos escenarios. Este resultado evidencia la importancia y la particularidad que se le debe dar a las granjas con un número considerable de aves de corral. Un brote de IAAP en al menos una de las granjas con un tamaño poblacional alto, implica pérdidas significativas de animales, con repercusión directa para la economía y el consumo de la población cubana.

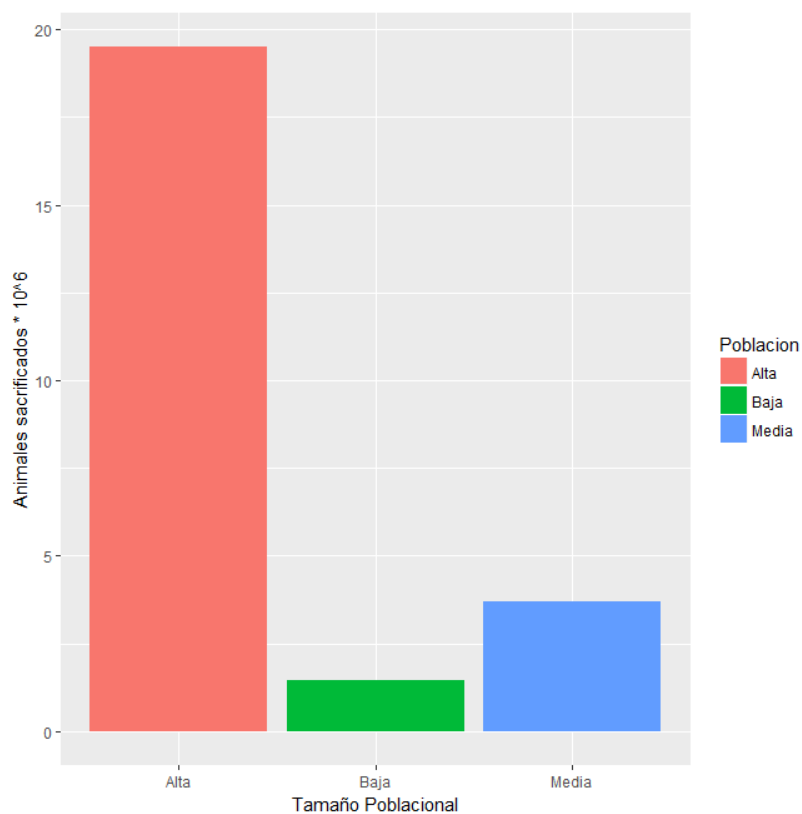


Fig. 12. Cantidad de animales sacrificados para los distintos niveles de tamaño poblacional.

Se analizó entonces los escenarios con un tamaño poblacional alto y se evidenció que, para el peor escenario la velocidad de detección fue tan tardía (21 días) que persistieron unidades en estado latente, no se eliminaron las granjas infectadas a pesar de que el primer principio de control ante la IAAP es el sacrificio sanitario, al menor indicio o exposición de la enfermedad (Figura 13). Para el escenario más probable se obtuvieron resultados similares al peor escenario en cuanto al número de unidades sin destruir, lo que indica que la velocidad de detección debe ser inferior a 7 días y es un factor significativo para la mitigación del brote. También, las diferencias entre estos escenarios en cuanto al comportamiento del virus evidencian que el tamaño poblacional por sí solo no es un factor de riesgo representativo (Stevenson *et al.*, 2013).

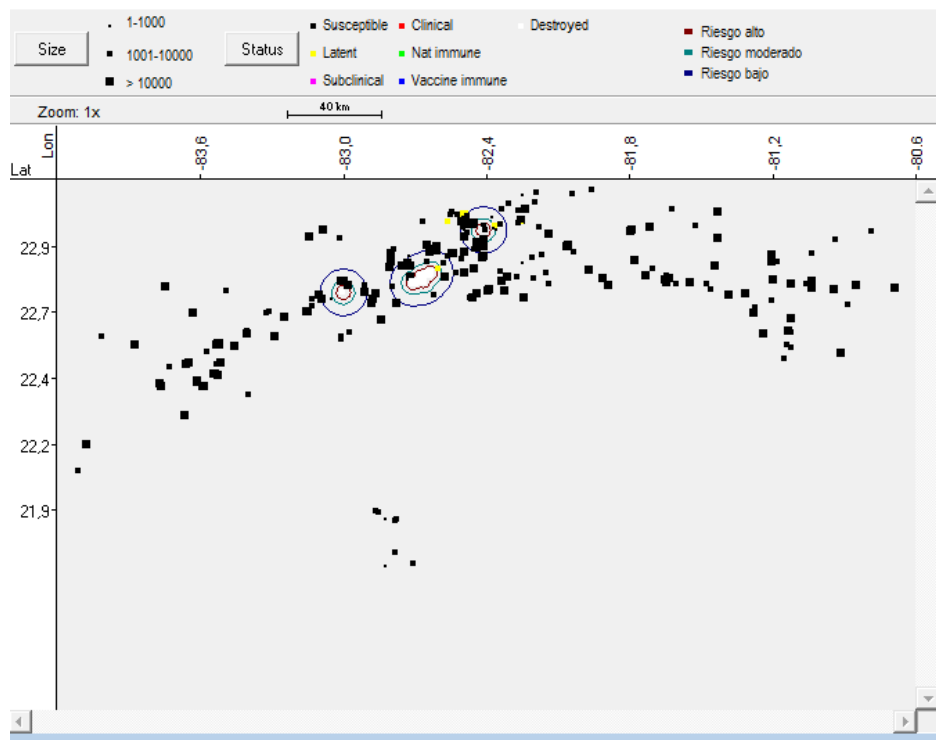


Fig.13. Resultados espaciales del brote en el peor escenario con los estados infecciosos del virus en el NAADSM.

Para respaldar estos resultados se analizó el intervalo de confianza de la velocidad de detección respecto a la cantidad de unidades que permanecieron en período de latencia (Figura 14). Se comprobó que no se aprecian diferencias significativas entre la velocidad de detección lenta y moderada con respecto a las unidades latentes. Sin embargo, la detección rápida implicó una disminución significativa de unidades en estado latente.

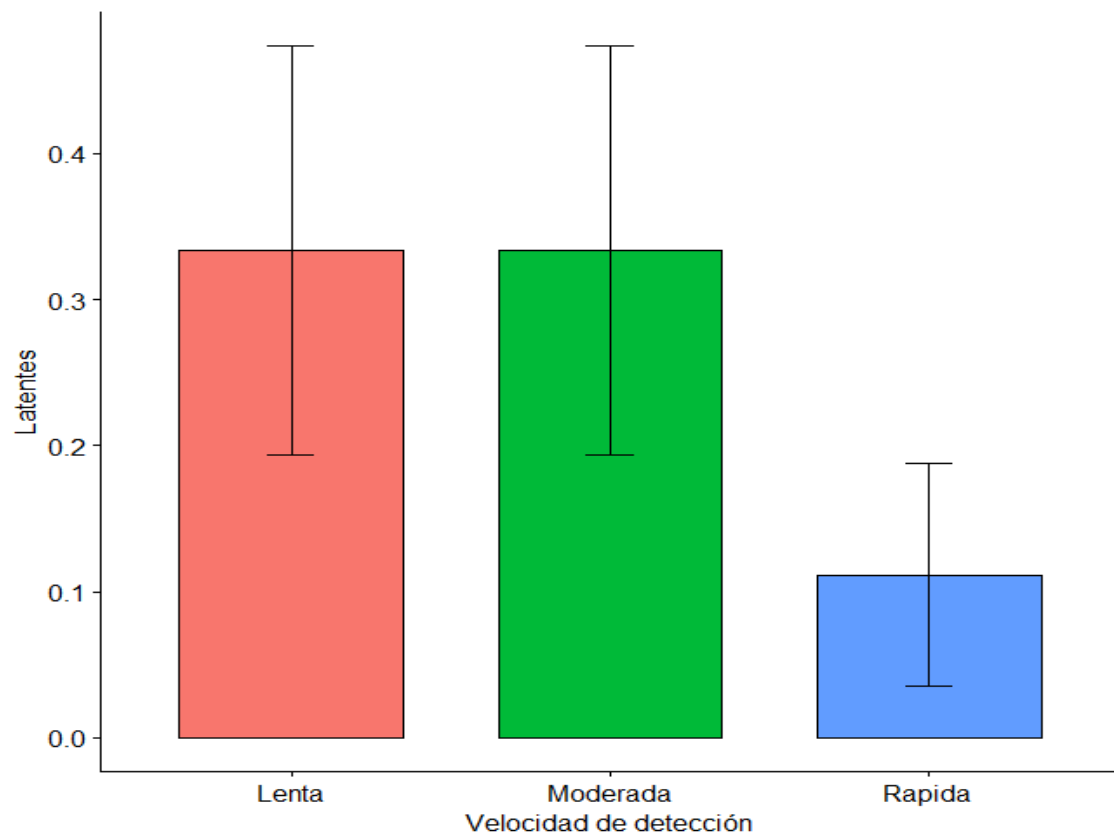


Fig. 14. Destrucción de sitios de crianza avícolas para los distintos niveles de velocidad de detección.

En los **escenarios de alto riesgo** hubo una mayor propagación del virus en las unidades contiguas (Figura 15). En este gráfico se evidencia la divergencia entre los dos escenarios respecto a la propagación de la enfermedad. Probablemente porque el virus tiene una capacidad alta de difusión de aproximadamente 1 km, aunque puede diseminarse con poca probabilidad de éxito hasta 10 km. Se evidenció una mayor probabilidad de difusión en unidades contiguas, este hecho convierte a las granjas contiguas en regiones prioritarias para el desarrollo de resiliencia. Lo que demanda priorizar la bioseguridad y los esfuerzos de vigilancia en estas áreas, para reducir el riesgo de difusión y asegurar la alerta rápida y la respuesta oportuna.

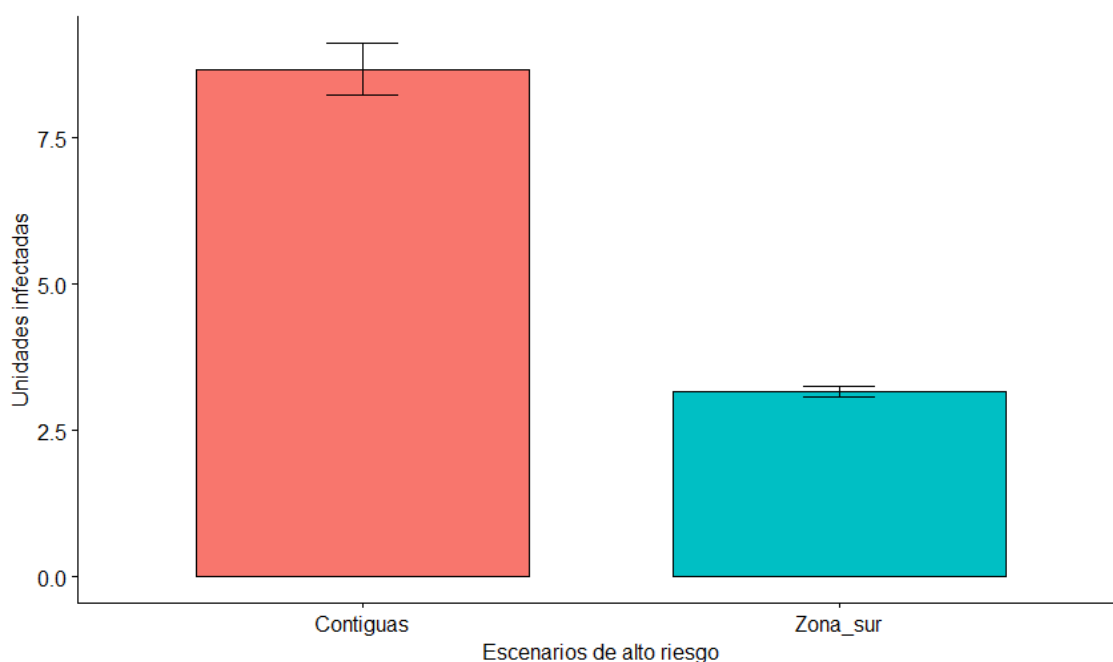
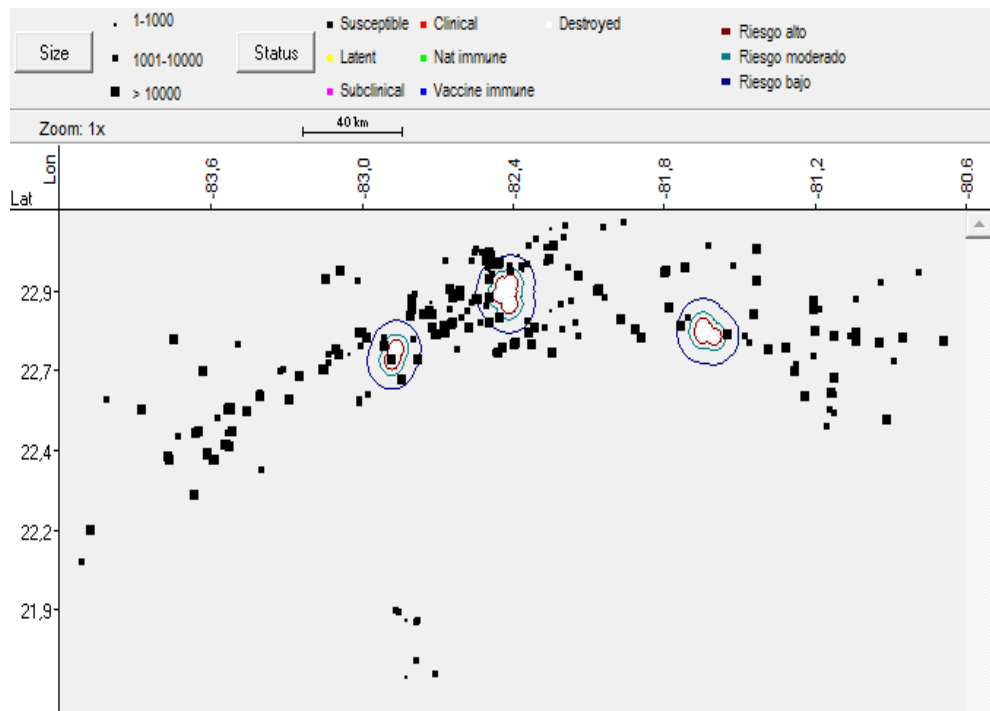
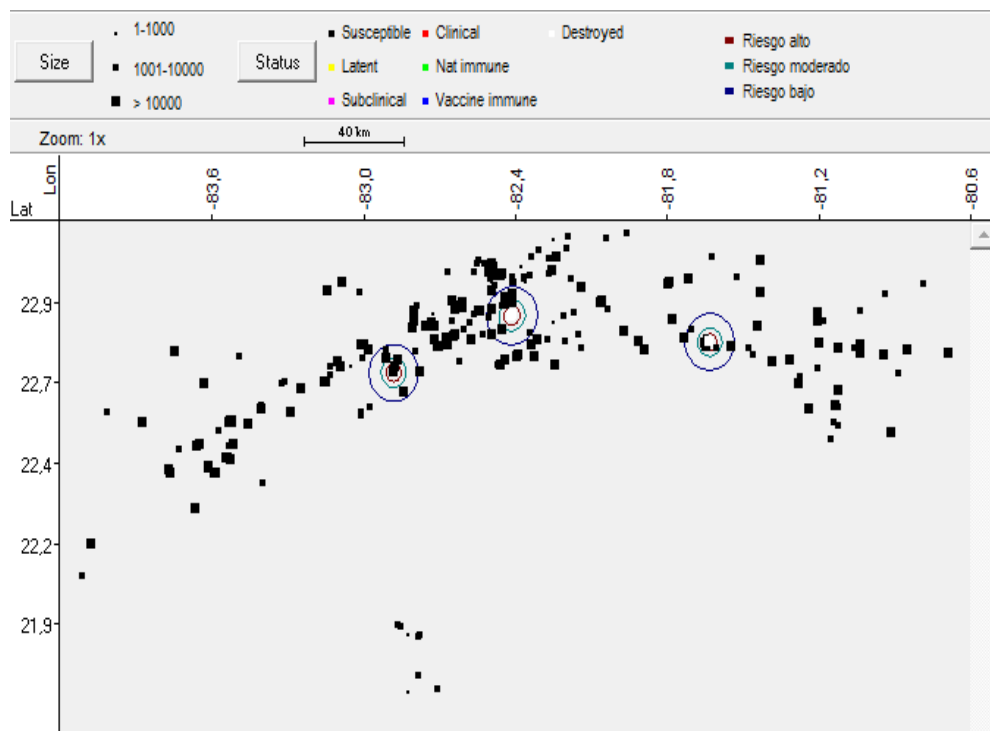


Fig. 15. Propagación de la IAAP en las unidades avícolas para los distintos niveles de alto riesgo.

En los escenarios por contigüidad el peor escenario (Figura 16a) tuvo 22 veces más animales infectados respecto al mejor escenario (Figura 16b). Este se deriva, probablemente, por la capacidad alta de diseminación de la enfermedad por vía aerógena atendiendo a la dirección del viento en las zonas seleccionadas y la poca distancia que existe entre las granjas. El escenario más probable tuvo dos veces más sitios de crianza destruidos respecto al mejor escenario. Por tanto, si hay menor restricción de medidas en el traslado de animales y bajas medidas de bioseguridad, la probabilidad de transmitirse la enfermedad es mayor.



(a)



(b)

Fig. 16. Resultados espaciales de las simulaciones para el mejor y el peor escenario en el NAADSM.

En la zona sur, rica en zonas bajas y humedales que sirve de asentamiento a aves silvestres, reservorio del virus (Alfonso *et al.*, 2016) y por consiguiente, se supone mayor riesgo de introducción; los resultados de las simulaciones tuvieron valores similares. Tanto la cantidad de unidades infectadas, las unidades destruidas y los animales infectados para el peor escenario fueron semejantes estos valores con respecto al mejor escenario, esto podría ser porque los sitios de crianza seleccionados son sitios de crianza aisladas y, por tanto, con menor probabilidad de diseminar la infección.

De los escenarios por **selección tendenciosa** resultaron significativos en pérdidas las unidades avícolas con un tamaño poblacional alto y las unidades con una proximidad menor de 5 km (contiguas). Por ello se decidió comparar en cuál de estas simulaciones sería más preocupante la introducción del virus en cuanto a la propagación de la infección. Se evidenció que la diseminación de la IAAP fue mayor para escenarios con unidades próximas (Figura 17). Por tanto, las áreas con alta contigüidad de granjas, deben ser priorizados para la inversión de recursos destinados a la bioseguridad y la alerta temprana ante la introducción del virus. Decisiones de esta naturaleza propiciarían, reducir el riesgo de introducción del agente en poblaciones de aves de corral e incluso, en caso de su introducción, detectarlo de forma rápida e iniciar una respuesta oportuna ante la difusión.

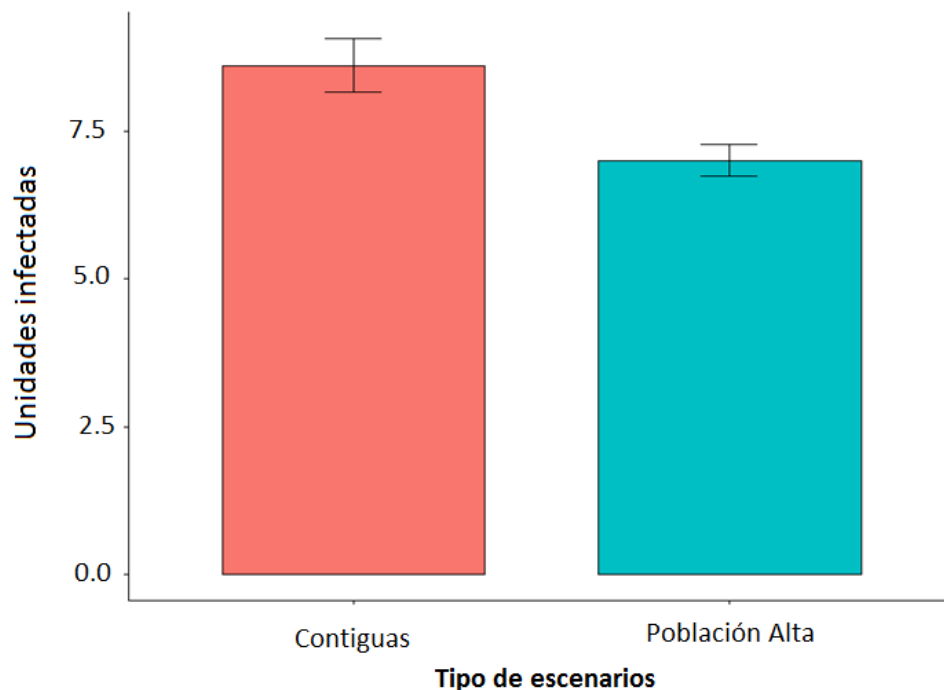
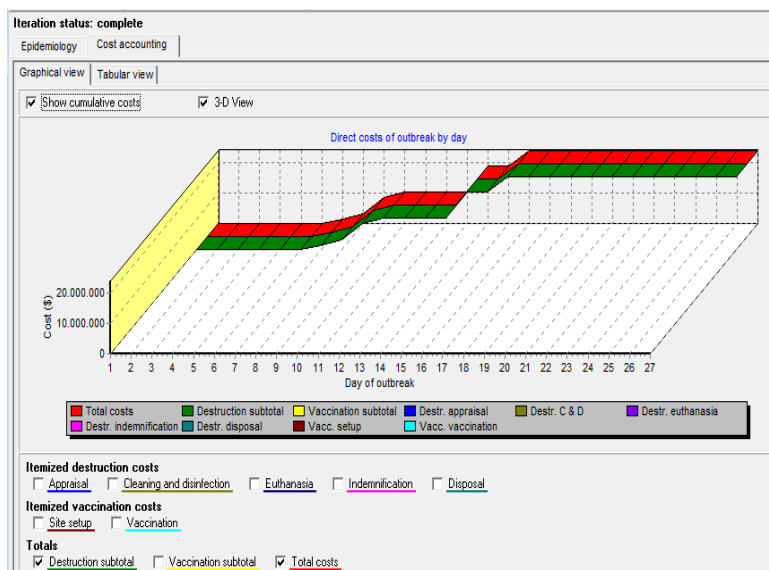


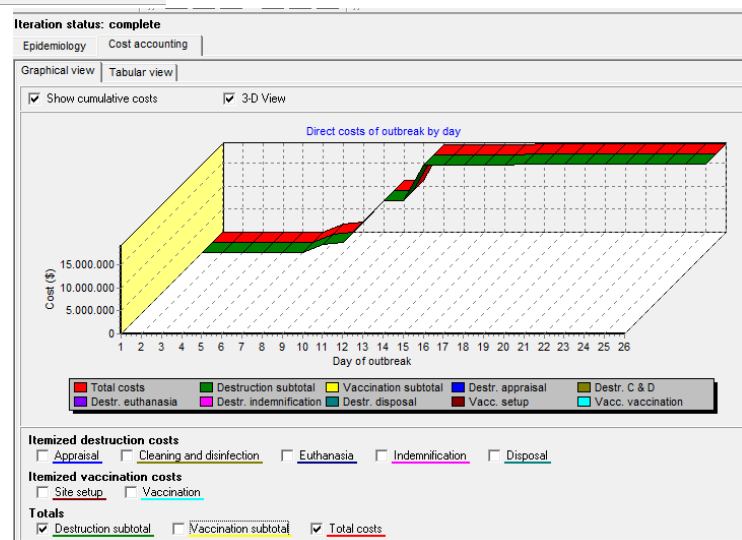
Fig. 17. Escenarios significativos por selección infecciosa que influyen en la propagación del brote.

El análisis de **contabilidad de costos** de los escenarios aleatorios muestra los costos directos incurridos en cada día del brote para el peor escenario (Figura 18a). Los costos totales y subtotales aumentaron entre los días 7 y 10, asociados al período en que ocurrió la primera destrucción de unidades. Hasta el día 16 los costos aumentaron gradualmente y luego permanecieron constantes, con una pérdida estimada de 37 036 175.40 CUP en 27 días de duración del brote.

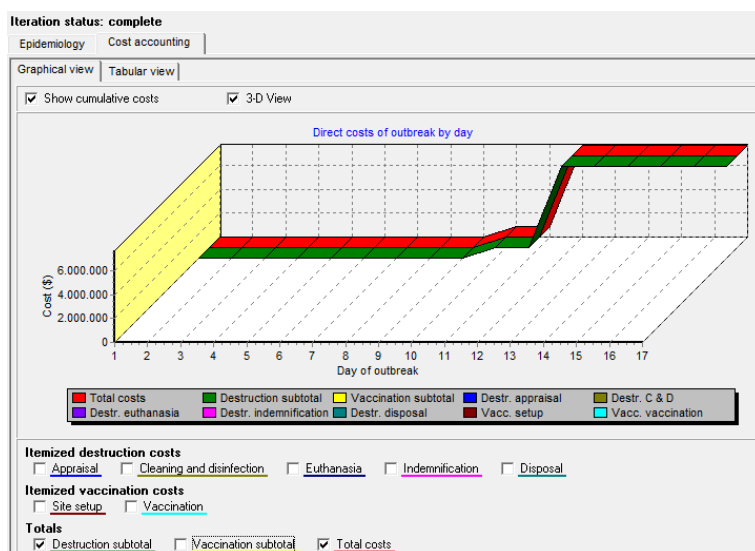
La contabilidad de costos para el escenario esperado (Figura 18b) arrojó una elevación de valores entre los días 7 y 10; luego en el día 12, tuvo un aumento de costos para, finalmente, en el día 17 las pérdidas se estabilizaron al incurrir en un total de costos y subtotales de 4 380 240 CUP con una duración del brote de 18 días. Este escenario alcanzó menos pérdidas económicas respecto al anterior, con una proporción de 8 veces menor.



(a)



(b)



(c)

Fig. 18. Contabilidad de costos diarios extraídos del NAADSM para los diferentes escenarios.

Por último, las pérdidas económicas en el mejor escenario fueron casi 11 veces menores (3 479 961.61 CUP) respecto al escenario con bajas medidas de control, mientras con relación al escenario más probable, fueron 1,25 veces menor (Figura 18c). Esto reveló una tendencia a que las pérdidas dejaran de ser significativas en la medida que la bioseguridad y velocidad de detección fueron relativamente buenas.

Sin embargo, cuando las diferencias entre cada uno de los entornos pueden ser grandes, un brote de IAAP puede alcanzar magnitud de desastres y en el caso de Cuba por la importancia del consumo del huevo pudiera tener implicaciones sociales por su efecto en la seguridad alimentaria. En países afectados por esta enfermedad se han registrado pérdidas que alcanzan cifras millonarias, lo que lo posiciona en un estado de crisis, con repercusiones en la producción avícola; sin tomar en cuenta a los avicultores, que se vería afectada su fuente principal de ingresos (FAO, 2019).

Las pérdidas económicas por el VIA varían en dependencia de la virulencia de la cepa, la especie del ave infectada, número de sitios de crianza involucrados, métodos de control usados y rapidez de implementación del control o estrategias de erradicación (Buscaglia, 2004) . Las dimensiones sociales y económicas ante un brote de IAAP, deben ser consideradas para la planificación y el establecimiento de estrategias y programas de lucha. Ya que, la propagación de esta enfermedad puede producir efectos a largo plazo en la sostenibilidad del sector avícola y sectores relacionados (FAO, 2019).

3.2.2. Incidencia de medidas de control en el incremento de la infección por IAAP

Los escenarios seleccionados aleatoriamente mostraron que el tipo de producción Ponedoras, en comparación con el resto de las aves sacrificadas, alcanzaron valores superiores con 89.46 % de animales muertos. Este dato coincide con el propósito productivo que predomina en los sitios de crianza avícolas del occidente de Cuba con un 79 % de predominio en esta región

(Figura 19); por tanto, las gallinas ponedoras son más expuestas a contraer y a propagar el virus.

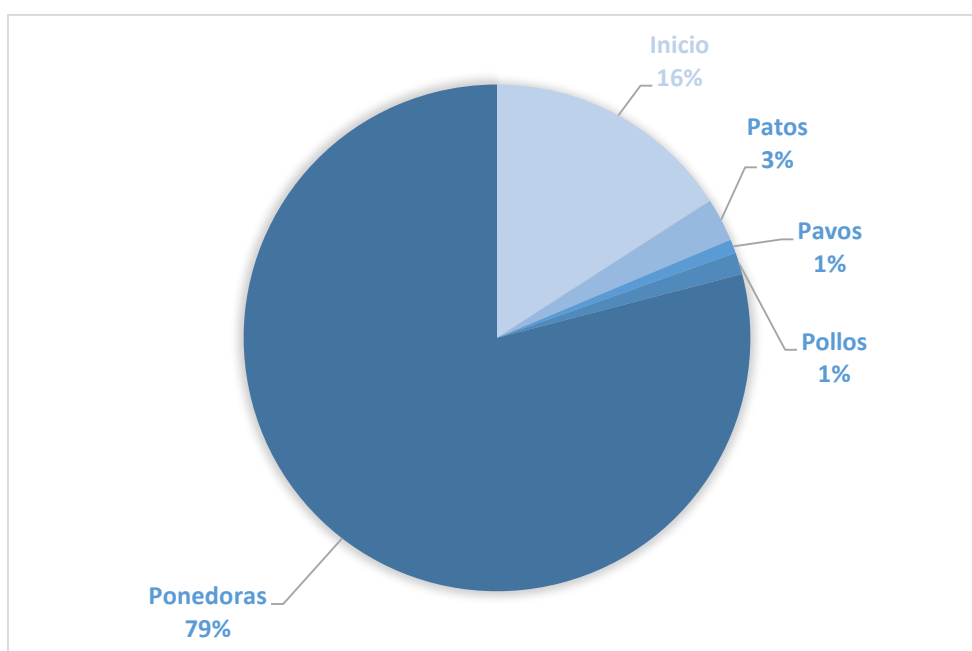


Fig.19. Distribución poblacional de la producción avícola por propósito productivo en la región occidental.

El hecho de que el mayor número de pérdidas sea en este tipo de producción, podría poner a Cuba en un estado crítico, al ser la producción de huevos una de las principales fuentes de consumo de la población. El huevo constituye un componente fundamental en la dieta de la población cubana, por ser un producto altamente nutritivo y de bajo costo, lo cual lo convierte en un producto prioritario.

En los escenarios aleatorios el modelo lineal general con distribución binomial negativa arrojó que la bioseguridad y la restricción de movimiento son los factores que afectan con un 99 % de confianza, el incremento de la infección (Tabla 4). La interacción entre los factores bioseguridad y restricción de movimiento en la difusión del VIA fue significativa para 95 % de confianza.

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo se realizó la prueba de mínimos cuadrados a los residuales. Se halló que para un nivel de confianza de 99 % el modelo se ajusta de acuerdo a los valores observados con los valores predichos.

Tabla 4. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en el incremento de la infección

Factor	z valor	Pr(> z)
Velocidad	0,5229	0,6995
Bioseguridad	3,7652	8,32e-05 ***
Movimiento	3,5401	0,0002 ***
Velocidad : Bioseguridad	1,7104	0,9564
Velocidad: Movimiento	1,6073	0,9460
Bioseguridad : Movimiento	2,5689	0,0051 **
Velocidad :Bioseguridad: Movimiento	1,2679	0,1024

Aunque considerar que todos los sitios de crianza del occidente de Cuba tienen la misma probabilidad de introducción del virus (aleatoriedad), no sería la vigilancia costo-efectiva más viable (Alfonso *et al.*, 2016); estos escenarios ayudaron a evidenciar que ante la amenaza constante del VIA, se debe enfatizar la importancia de alcanzar una bioseguridad alta con el fin de controlar o mitigar el riesgo de difusión del agente causal. También, Ssematimba *et al.*(2013) informaron que las medidas de bioseguridad deficientes fueron la razón principal para la propagación continua de la IAAP H7N7 en la población avícola holandesa, durante el momento en que los planes de contingencia estaban en su lugar como un medio para terminar el brote.

Escenarios por tamaño poblacional

El modelo binomial se aplicó a los escenarios con un tamaño poblacional alto, por ser el escenario más preocupante en cuanto a la magnitud de pérdidas que acarrearía la ocurrencia de un brote en estas zonas. Se utilizaron las mismas variables que en los escenarios aleatorios.

Para estos escenarios la velocidad de detección fue el factor más significativo, con un 95 % de nivel de confianza (Tabla 6). Esto evidencia la importancia de una velocidad de detección oportuna para disminuir el riesgo de propagación del VIA ante su eventual incursión. Por consiguiente, para estos escenarios la estrategia más efectiva sería fortalecer las medidas de detección de temprana ante la incursión del agente causal. Este modelo ofreció una bondad de ajuste de 95 % de confianza según la prueba de mínimos cuadrados con un $p=0,045$.

Tabla 6. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en el incremento de la infección

Factor	z valor	Pr(> z)
Velocidad	1,7636	0,0389 *
Bioseguridad	1,2345	0,1085
Movimiento	0,0866	0,5345
Velocidad : Bioseguridad	0,7128	0,2380
Velocidad: Movimiento	2,5181	0,9941
Bioseguridad : Movimiento	0,6523	0,7429
Velocidad : Bioseguridad : Movimiento	1,6576	0,9513

Análisis de escenarios por alto factor de riesgo

Finalmente se compararon los escenarios con factor de riesgo por su ubicación geográfica (zona sur) y por sitios de crianza próximas. Se analizaron las diferencias de las unidades infectadas entre los dos tipos de escenarios (Figura 21). En este gráfico se revela la divergencia entre los dos escenarios respecto a la propagación de la enfermedad. Fue mayor la probabilidad de difusión en unidades contiguas, probablemente porque la capacidad de difusión disminuye de 1 a 10 km. Este resultado demanda priorizar la bioseguridad y los esfuerzos de vigilancia en áreas con alta contigüidad de granjas, para reducir el riesgo de difusión y asegurar la alerta rápida y la respuesta oportuna.

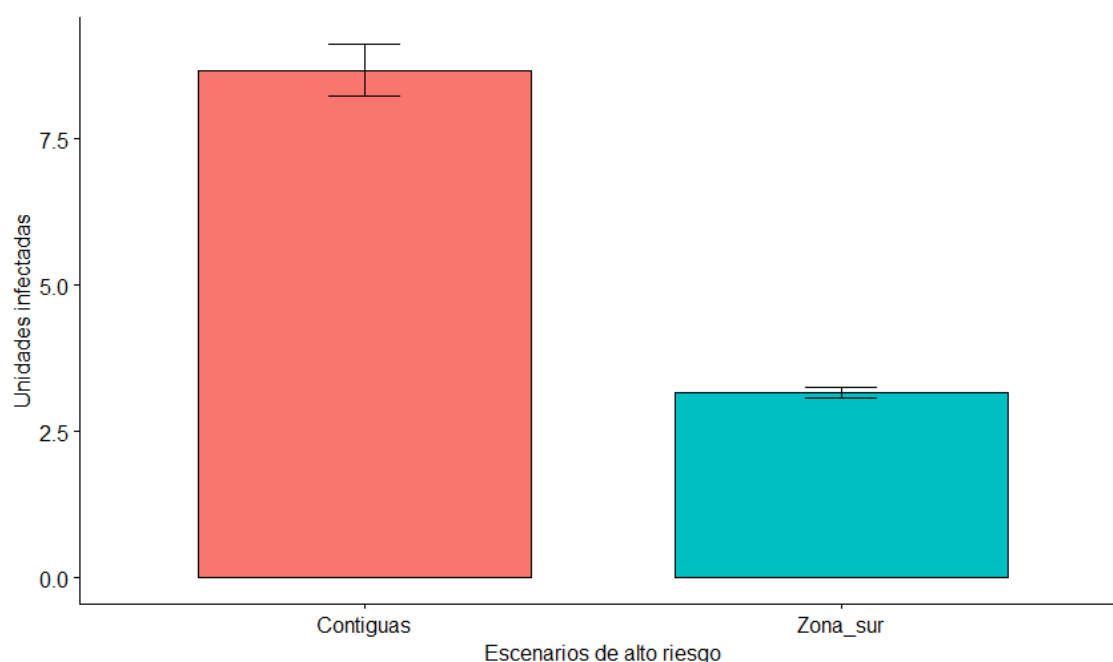


Fig. 21. Propagación de la IAAP en las unidades avícolas para los distintos niveles de alto riesgo.

Por tanto, se seleccionó para el análisis de regresión los resultados de las simulaciones con el criterio de infección inicial de granjas próximas. El modelo señaló que la bioseguridad y la restricción de movimiento fueron significativas para un 99 y 95 % de nivel de confianza, respectivamente (Tabla 7). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en los escenarios aleatorios que manifiestan la implicación en la difusión del virus que ocasionaría una bioseguridad baja en los sitios de crianza y menos medidas de control en el traslado de animales. Este modelo tuvo una bondad de ajuste de 0,94 (R^2).

Tabla 7. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en el incremento de la infección

Factor	z valor	Pr(> z)
Velocidad	0,8819	0,1889
Bioseguridad	5,0203	2,579e-07 ***
Movimiento	3,0216	0,001257 **
Velocidad : Bioseguridad	0,9471	0,8282
Velocidad : Movimiento	0,8257	0,7955
Bioseguridad : Movimiento	0,1188	0,1188
Velocidad : Bioseguridad : Movimiento	0,2596	0,3976

Para la mayoría de estos escenarios la bioseguridad y el traslado de animales fue significativa en la propagación del brote. Este resultado se asemeja al que obtuvieron Lewis *et al.* (2015) donde señalaron a la restricción de movimiento como factor de riesgo más representativo del modelo, seguido de la bioseguridad. El movimiento de aves de corral puede asociarse a la causa de casi todos los brotes de gripe aviar, abono de aves de corral, derivados de estas aves y traslado accidental de material infectado, como heces de las aves, paja de los nidos o tierra en vehículos, equipo, jaulas o cartones para huevos, ropa y calzado. Esta actividad sin reglamentar es una de las vías más importante de propagación del virus (FAO, 2016). En conjunto con una bioseguridad baja puede ser catastrófico para la producción avícola y la seguridad alimentaria.

3.2.3. Evaluación de la asociación de la persistencia del virus con las medidas de detección y control.

El análisis de la regresión logística binaria múltiple en los escenarios aleatorios evidenció que la bioseguridad baja fue significativa con un nivel de confianza de 95 % (Tabla 8). Los escenarios con bioseguridad alta y media tuvieron el 11,11 % de casos positivos latentes, en contraste la bioseguridad baja tuvo un 88,9 % del total de casos positivos. Estos resultados se apoyan en los intervalos de confianza de la Figura 22. Se demuestra que las medidas de bioseguridad constituyen una importante barrera para la diseminación del VIA en las granjas avícolas (EFSA, 2008).

Tabla 8. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en la persistencia de la infección en escenarios aleatorios

Variables independientes	Estimación	z valor	Pr (> z)
Intercepción	-3,042e+00	-2,380	0,0173 *
Velocidad moderada	-1,055e+00	-0,990	0,3220
Velocidad rápida	-4,715e-01	-0,482	0,6298
Bioseguridad baja	2,527e+00	2,154	0,0312 *
Bioseguridad moderada	-3,374e-16	0	1
Movimiento menor	1,043e+00	1,201	0,2297

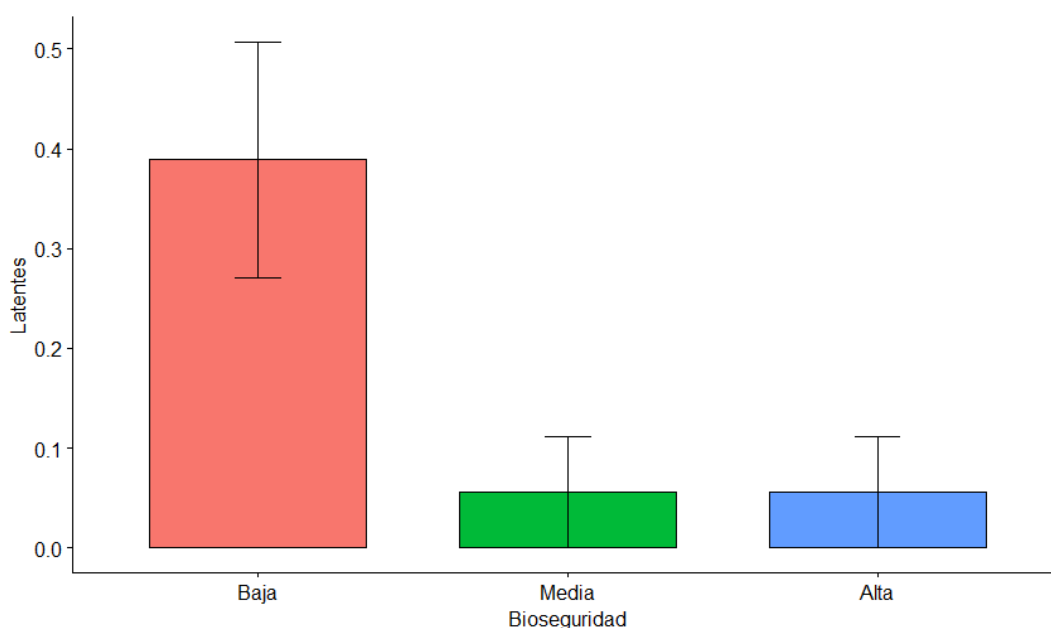


Fig. 22. Casos positivos latentes afectados por los niveles de bioseguridad.

Para los escenarios con un tamaño poblacional alto, se evidenció que la velocidad de detección rápida está negativamente relacionada con las unidades que permanecieron latentes, y fue significativa con un nivel de confianza de 90 % (Tabla 9); esto se traduce, que, para una velocidad de detección inferior a siete días hay menos incidencia de animales en estado de incubación del virus. Las simulaciones que mostraron unidades latentes el 80 % ocurrieron para una velocidad de detección lenta, el 20 % para una velocidad moderada y 0 % en escenarios con velocidad de detección oportuna (inferior a 7 días). Este resultado es significativo ya que demuestra la importancia de una alerta temprana ante la introducción del virus, y aún más, porque la detección del agente patógeno depende 100 % de la capacidad y la reacción humana ante la manifestación de signos clínicos del VIA.

Las interacciones entre la bioseguridad baja y la velocidad de detección lenta, y la bioseguridad moderada y la velocidad de detección moderada, fueron negativamente significativas para un nivel de confianza de 95 % y una bondad de ajuste del modelo binario de 0.86 (R^2). En contraste las interacciones con la restricción de movimiento no influyeron en la persistencia del virus.

Tabla 9. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en la persistencia de la infección en escenarios por tamaño poblacional alto.

Variables independientes	Estimación	t valor	Pr (> t)
Intercepción	3,889e-01	1,40	0,187
Velocidad moderada	5,551e-17	0	1
Velocidad rápida	-5,000e-01	-1,80	0,097 .
Bioseguridad baja	5,526e-17	0	1
Bioseguridad moderada	-4,985e-17	0	1
Movimiento menor	2,222e-01	0,98	0,347

Posteriormente, los escenarios por selección de sitios de crianza contiguos evidenciaron que la bioseguridad baja fue estadísticamente significativa en las unidades infectadas para un nivel de confianza de 95 % y muestra una relación positiva, o sea, a medidas de bioseguridad bajas hay un mayor número de unidades que no lograron controlar el brote. Por otro lado, la velocidad de detección rápida también resultó significativa (90 % de nivel de confianza) pero con una relación negativa, es decir, a una velocidad de detección de siete días hay más probabilidad de mitigar el brote sin causar mayores estragos. La restricción de movimiento afectó en la persistencia de casos positivos. Sin embargo, la interacción entre los tres factores no fue significativa para ninguna de las combinaciones posibles (Tabla 10).

Tabla 10. Influencia de factores bioseguridad, velocidad y restricción de movimiento en la persistencia de la infección

Variables	Estimación	z valor	Pr(> z)
Intercepción	-1,7950	-2,077	0,0378
Velocidad moderada	-0,8582	-1,114	0,2655
Velocidad rápida	-1,5262	-1,844	0,0652 .
Bioseguridad baja	1,8876	2,171	0,0299 *
Bioseguridad media	1,3448	1,557	0,1196
Movimiento menor	1,4085	2,092	0,0364 *

En la mayoría de los escenarios según tipo de selección resultó significativa la velocidad de detección y la bioseguridad. La velocidad de detección depende en gran medida de estrategias de diagnóstico (Perera *et al.*, 2011) y normas que

deben abarcar la vigilancia, la notificación internacional obligatoria de las cepas de alta y baja patogenicidad y la inocuidad de los productos avícolas (Organismo Andino de Salud y Convenio Hipólito Unanue, 2006). Como apoyo a la detección oportuna, las altas medidas de bioseguridad ayudan a prevenir una mayor difusión del virus.

Cuando el brote de IAAP es inevitable, los resultados del escenario con altas medidas de bioseguridad, restricciones de movimiento de animales efectivas y rápida velocidad de detección, evidencian lo decisivo que pueden resultar los procedimientos de avicultores y personal asociado ante esta situación. El impacto negativo de la propagación de esta enfermedad, se puede traducir en efectos sociales y económicos tangibles. Puede influir en el turismo, el comercio internacional, la ecología, la producción de aves, huevos, etcétera (González, 2006). De ahí la importancia de establecer medidas preventivas y políticas de control efectivas, que limiten o al menos mitiguen, la diseminación del virus.

CONCLUSIONES

La mayor magnitud de difusión e impacto de la influenza aviar altamente patógena en el occidente de Cuba, estuvo relacionada con su potencial presentación en zonas con granjas en estrecha contigüidad, lo cual demanda priorizar la bioseguridad y los esfuerzos de vigilancia en estas áreas, para reducir los riesgos de introducción y difusión, así como asegurar la alerta rápida y la respuesta oportuna.

La simulación de la demora en la velocidad de detección del brote de IAAP en 14 y 21 días, aumentó en 20 y 80 % respectivamente el número de unidades en estado infeccioso y confirma la importancia de sensibilizar a los avicultores en la notificación rápida para reducir el riesgo de difusión y endemismo de la enfermedad.

El peor escenario dado por la combinación de mayor probabilidad de diseminar el virus (baja bioseguridad), mayor probabilidad de transmisión en el traslado de animales (restricción de movimiento menos efectiva) y baja probabilidad de observar y reportar signos clínicos (velocidad de detección lenta), tuvo 11 veces más pérdidas económicas y 20 veces más animales sacrificados que el escenario con políticas de control y detección efectivas.

RECOMENDACIONES

Extender la aplicación del modelo de simulación a toda Cuba y considerar, además, la influenza aviar de baja patogenicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ✓ Agudelo-Gómez, D.A., Cerón-Muñoz M, M.F., Restrepo L, L.F., 2007. Modelación de funciones de crecimiento aplicadas a la producción animal. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias 20.
- ✓ Alcaide, M., 2015. Modelo de regresión binomial negativa. Universidad de Sevilla, Facultad de Matemáticas, Departamento de estadísticas e investigación operativa.
- ✓ Alfonso, P., Miranda, E.F., Al, E., 2016. Perfeccionamiento del sistema de vigilancia activa de la influenza aviar basado en el análisis de riesgo de su introducción al país. An. Academia de Ciencias de Cuba 6.
- ✓ Arikan, F., 2009. WEB GIS BASED ANIMAL DISEASES SURVEILLANCE SYSTEM [WWW Document]. URL <https://etd.lib.metu.edu.tr/upload/12610466/index.pdf> (accessed 7.19.17).
- ✓ Aven, T., 2012. The risk concept—historical and recent development trends. Reliab. Eng. Syst. Saf. 99, 33–44.
- ✓ Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., 2017. Gripe aviar [WWW Document]. URL <https://medlineplus.gov/spanish/birdflu.html> (accessed 11.27.17).
- ✓ Buscaglia, C., 2004. Influenza aviar. InVet 6, no. 1.
- ✓ Buscaglia, C., Espinosa, C., Terrera, M.V., De Benedetti, R., 2007. Avian influenza surveillance in backyard poultry of Argentina. Avian Dis. 51, 467–469.
- ✓ CDC, 2017a. Información sobre la influenza aviar [WWW Document]. Cent. Dis. Control Prev. URL <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/avianflu/index.htm> (accessed 8.29.17).
- ✓ CDC, 2017b. Influenza aviar en las aves | Influenza aviar (gripe) [WWW Document]. URL <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/avianflu/avian-in-birds.htm> (accessed 11.27.17).
- ✓ CDC, 2017c. Conferencia de prensa nacional lanza la campaña de vacunación contra la influenza 2017-2018 | Influenza (gripe) estacional | CDC [WWW Document]. URL <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/news/2017-flu-vaccination-campaign.htm> (accessed 11.29.17).

- ✓ Cerón, A., Ortiz, M.R., Álvarez, D., Palmer, G.H., Cordón-Rosales, C., 2016. Local disease concepts relevant to the design of a community-based surveillance program for influenza in rural Guatemala. *Int. J. Equity Health* 15, 69. <https://doi.org/10.1186/s12939-016-0359-z>
- ✓ CFSPH, IICAB, 2014. Avian Influenza.
- ✓ Chang, C.-F., King, C.-C., Wan, C.-H., Chang, Y.-C., Chan, T.-C., David Lee, C.-C., Chou, P.-H.B., Li, Z.-R.T., Li, Y.-T., Tseng, T.-J., Lee, P.-F., Chang, C.-H., 2016. Lessons from the Largest Epidemic of Avian Influenza Viruses in Taiwan, 2015. *Avian Dis.* 60, 156–171. <https://doi.org/10.1637/11168-051915-Reg>
- ✓ Chikhani, A.S., 2016. Tema I. Conceptos Básicos de Modelos Matemáticos - chikhani/modelosmatematicos [WWW Document]. URL <https://sites.google.com/site/chikhanimodelosmatematicos/programa/tema-1-conceptos-basicos-de-modelos-matematicos> (accessed 4.12.17).
- ✓ Chong, N.S., Tchuente, J.M., Smith, R.J., 2014. A mathematical model of avian influenza with half-saturated incidence. *Theory Biosci.* 133, 23–38.
- ✓ EFSA, 2008. Animal health and welfare aspects of avian influenza and the risk of its introduction into the EU poultry holdings-scientific opinion of the Panel on Animal Health and Welfare. *Eur. J. Plant Pathol.* 6, 715.
- ✓ Ehlers, M., Möller, M., Marangon, S., Ferre, N., 2003. The Use of Geographic Information System (GIS) in the Frame of the Contingency Plan Implemented During the 1999–2001 Avian Influenza (AI) Epidemic in Italy. *Avian Dis.* 47, 1010–1014. <https://doi.org/10.1637/0005-2086-47.s3.1010>
- ✓ FAO, 2019. Influenza Aviar: Socio-economía, Spanish [WWW Document]. URL http://www.fao.org/avianflu/es/socialeconomics_es.html (accessed 1.23.19).
- ✓ FAO, 2016. Influenza Aviar: Preguntas y respuestas: La realidad de la Influenza Aviar [WWW Document]. URL http://www.fao.org/avianflu/es/qanda_es.html (accessed 11.30.18).
- ✓ FAO, 1991. Directrices para reforzar los servicios de sanidad animal en los países en desarrollo [WWW Document]. URL <http://www.fao.org/docrep/U2200S/u2200s02.htm> (accessed 7.17.17).
- ✓ Ferrer, E., Alfonso, P., Ippoliti, C., Abeledo, M., Calistri, P., Blanco, P., Conte, A., Sánchez, B., Fonseca, O., Percedo, M., Pérez, A., Fernández, O.,

- Giovannini, A., 2014. Development of an active risk-based surveillance strategy for avian influenza in Cuba. *Prev. Vet. Med.* 116, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.05.012>
- ✓ Flores, U., Rivera, A., Sanchez, J., 2014. Uso del Modelo Norte Americano de Dispersión de Enfermedades – NAADSM, para la Simulación de Brotes de Fiebre Aftosa en el Perú, en Base al Movimiento de Bovinos – Perulactea. URL <http://www.perulactea.com/2014/05/01/uso-del-modelo-norte-americano-de-dispersion-de-enfermedades-naadsm-para-la-simulacion-de-brotes-de-fiebre-aftosa-en-el-peru-en-base-al-movimiento-de-bovinos/> (accessed 4.24.18).
 - ✓ Fuller, T., Havers, F., Xu, C., Fang, L.-Q., Cao, W.-C., Shu, Y., Widdowson, M.-A., Smith, T.B., 2014. Identifying areas with a high risk of human infection with the avian influenza A (H7N9) virus in East Asia. *J. Infect.* 69, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.03.006>
 - ✓ Garduño, F.S., 2002. Clásicos de la biología matemática. Siglo XXI.
 - ✓ González, A., Acosta Cruz, M., Mugica Valdés, L., Jiménez Reyes, A., García-Lau, I., 2016. Variación temporal del ensamble de aves acuáticas de Las Salinas, Ciénaga de Zapata, Cuba, durante el periodo 2012-2013. *Cuban J. Biol. Sci. Cuba. Ciencias Biológicas* 5.
 - ✓ González, G.G., 2006. La influenza aviar. Insistencia mediática, alarma social y efectos socio-económicos. *Monogr. Real Acad. Nac. Farm.*
 - ✓ González, N., Teresa, M., Ledesma Moreno, J., Pozo Sánchez, F., Casas Flecha, I., Pérez-Breña, P., 2010. Gripe pandémica H1N1 (2009): experiencia de la Red de Laboratorios de Gripe del Sistema de Vigilancia de la Gripe en España (SVGE). *Rev. Esp. Salud Pública* 84, 481–495.
 - ✓ Goot, J. a. V.D., Jong, M.C.M.D., Koch, G., Boven, M.V., 2003. Comparison of the transmission characteristics of low and high pathogenicity avian influenza A virus (H5N2). *Epidemiology. Infect.* 131, 1003–1013. <https://doi.org/10.1017/S0950268803001067>
 - ✓ Hagenaars, T.J., Fischer, E.A.J., Jansen, C.A., Rebel, J.M.J., Spekreijse, D., Vervelde, L., Backer, J.A., de Jong, M.C.M., Koets, A.P., 2016. Modelling the innate immune response against avian influenza virus in chicken. *PLoS One* 11, e0157816.

- ✓ Herrerías, R., Pérez, E., 2004. Estimación de una distribución beta como modelo para su utilización en el método Pert. *CyTA* 1191–1191.
- ✓ Hidalgo, I.A., 2014. Caracterización y comparación de la cronología de llegada de las aves migratorias de primavera a isla fuerte, en el caribe colombiano. *Facultad de Ciencias*.
- ✓ Hincapié, D., Ospina, J.F., 2006. Aplicación del teorema del umbral estocástico de Whittle a un brote de varicela. *Rev. Saúde Pública* 40, 656–662.
- ✓ Hongquan, W., Daniel R., P., 2005. Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses - ScienceDirect [WWW Document]. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682205007324> (accessed 6.19.18).
- ✓ Lewis, N., Dorjee, S., Dubé, C., VanLeeuwen, J., Sanchez, J., 2015. Assessment of Effectiveness of Control Strategies Against Simulated Outbreaks of Highly Pathogenic Avian Influenza in Ontario, Canada. *Transbound. Emerg. Dis.* 64, 938–950. <https://doi.org/10.1111/tbed.12461>
- ✓ Li, X.-L., Liu, K., Yao, H.-W., Sun, Y., Chen, W.-J., Sun, R.-X., de Vlas, S.J., Fang, L.-Q., Cao, W.-C., 2015. Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 in Mainland China. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 12, 5026–5045. <https://doi.org/10.3390/ijerph120505026>
- ✓ Lisovski, S., van Dijk, J.G., Klinkenberg, D., Nolet, B.A., Fouchier, R.A., Klaassen, M., 2018. The roles of migratory and resident birds in local avian influenza infection dynamics. *J. Appl. Ecol.*
- ✓ Martin, S.W., Meek, A.H., TARAZONA VILA, J., Willeberg, P., 1997. *Epidemiología Veterinaria: principios y métodos*. Acribia,.
- ✓ Mazo, M.J.M., 2011. MODELOS: Modelos Epidemiológicos “Marco teórico.” MODELOS. URL <http://modelosepidemiologicos.blogspot.com/2011/12/modelos-epidemiologicos-marco-teorico.html> (accessed 6.11.18).
- ✓ Mirabal, M., Robaina, M., Uranga, R., 2010. R: una herramienta poco difundida y muy útil para la investigación clínica. *Rev. Cuba. Investig. Bioméd.* 29, 302–308.
- ✓ Mosterín, J., 2013. *Sobre el concepto de modelo*. Barcelona.

- ✓ Muller, S., Mutel, C., Lesage, P., Samson, R., 2018. Effects of Distribution Choice on the Modeling of Life Cycle Inventory Uncertainty: An Assessment on the Ecoinvent v2. 2 Database. *J. Ind. Ecol.* 22, 300–313.
- ✓ Murray, J.D., 2002. *Mathematical biology. I*, volume 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York.
- ✓ NAADSM, 2013. NAADSM » An application for epidemiologic simulation modeling of livestock diseases [WWW Document]. URL <http://www.naadsm.org/about> (accessed 7.12.18).
- ✓ OIE, 2018. OIE Situation Report for Highly Pathogenic Avian Influenza.
- ✓ OIE, 2016. Portal sobre la Influenza Aviar: OIE - World Organization for Animal Health [WWW Document]. URL <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/web-portal-sobre-la-influenza-aviar/> (accessed 9.4.17).
- ✓ ONEI, 2018. Oficina Nacional de Estadísticas. Cuba [WWW Document]. ONEI. URL <http://www.one.cu/> (accessed 11.30.18).
- ✓ Organismo Andino de Salud, Convenio Hipólito Unanue, 2006. Plan andino de preparación y respuesta a una pandemia de influenza.
- ✓ Patyk, K.A., Helm, J., Martin, M.K., Forde-Folle, K.N., Olea-Popelka, F.J., Hokanson, J.E., Fingerlin, T., Reeves, A., 2013. An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. *Prev. Vet. Med.* 110, 510–524. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.01.003>
- ✓ Pepin, K.M., Spackman, E., Brown, J.D., Pablonia, K.L., Garber, L.P., Weaver, J.T., Kennedy, D.A., Patyk, K.A., Huyvaert, K.P., Miller, R.S., 2014. Using quantitative disease dynamics as a tool for guiding response to avian influenza in poultry in the United States of America. *Prev. Vet. Med.* 113, 376–397.
- ✓ Perera, C.L., Díaz de Arce, H., Pérez, L.J., 2011. ACTUALIZACIÓN Y PERSPECTIVAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR. *Rev. Salud Anim.* 33, 01–07.
- ✓ Pliego, E.C., 2011. *Modelos Epidemiológicos de Enfermedades Virales Infecciosas*.
- ✓ Pradas, R., Antoñanzas, F., Mar, J., 2009. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones

- diferenciales - ScienceDirect [WWW Document]. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911109002349> (accessed 6.25.18).
- ✓ Prieto, A.F., 2015. Distribuciones de probabilidad. UNIVERSIDAD DE CUNDINAMARCA, FACULTAD DE INGENIERIA, PROGRAMA DE INGENIERIA INDUSTRIAL, SEDE SOACHA, CUNDINAMARCA, COLOMBIA.
 - ✓ Prosser, D.J., Hungerford, L.L., Erwin, R.M., Ottinger, M.A., Takekawa, J.Y., Newman, S.H., Xiao, X., Ellis, E.C., 2015. Spatial Modeling of Wild Bird Risk Factors for Highly Pathogenic A(H5N1) Avian Influenza Virus Transmission. *Avian Dis.* 60, 329–336. <https://doi.org/10.1637/11125-050615-Reg>
 - ✓ QGIS, A., 2015. Free and open source geographic information system. Open Source Geospatial Found. Proj.
 - ✓ Reeves, A., Talbert, M., Salman, M.D., Hill, A.E., 2013. Development of a stochastic, individual-based modeling framework for within-unit transmission of highly infectious animal diseases.
 - ✓ Rincón, L., 2012. Introducción a los procesos estocásticos. Ciudad México Universidad Nacional Autónoma México.
 - ✓ Rodríguez, M., Maté, V., 2017. La gripe aviar obliga a sacrificar más de 24.000 patos en Cataluña. *El País*.
 - ✓ Rondón, J., Icochea, E., González, A., González, R., 2013. Vigilancia dirigida de influenza aviar en aves silvestres usando patos domésticos (*Carina moschata*) como centinelas.
 - ✓ Rozo, E.A., 2014. Modelo. Pontificada Universidad Javeriana.
 - ✓ Sánchez, Y., 2014. Avicultura cubana con estilo propio [WWW Document]. CUBAHORA. URL <http://www.cubahora.cu/economia/avicultura-cubana-con-estilo-propio> (accessed 2.5.19).
 - ✓ Sanz, I., 2016. Modelos epidemiológicos basados en ecuaciones diferenciales.
 - ✓ Sesento, L., 2012. CONCEPTO DE MODELO [WWW Document]. URL http://www.eumed.net/tesis-doctorales/2012/lsg/concepto_modelo.html (accessed 4.12.17).

- ✓ Soler, Y., Cárdenas, M.P., Aguirre, R., Ramírez, W., Flores, A., 2017. Vigilancia epidemiológica asistida por los Sistemas de Información Geográfica. REDVET Rev. Electrónica Vet. 18, 1–14.
- ✓ Ssematimba, A., Hagenaars, T.J., de Wit, J.J., Ruiterkamp, F., Fabri, T.H., Stegeman, J.A., de Jong, M.C.M., 2013. Avian influenza transmission risks: analysis of biosecurity measures and contact structure in Dutch poultry farming. Prev. Vet. Med. 109, 106–115.
- ✓ Stevenson, M.A., Sanson, R.L., Stern, M.W., O’Leary, B.D., Sujau, M., Moles-Benfell, N., Morris, R.S., 2013. InterSpread Plus: a spatial and stochastic simulation model of disease in animal populations. Prev. Vet. Med. 109, 10–24.
- ✓ Swayne, D.E., Beck, J.R., 2005. Experimental Study to Determine if Low-Pathogenicity and High-Pathogenicity Avian Influenza Viruses Can Be Present in Chicken Breast and Thigh Meat Following Intranasal Virus Inoculation. Avian Dis. 49, 81–85. <https://doi.org/10.1637/7260-081104R>
- ✓ Torres, V., Ortiz, J., 2005. Aplicaciones de la modelación y simulación a la producción y alimentación... Revista Cubana de Ciencias Agrícolas 39, 397–406.
- ✓ Valle, M., 2017. Gripe aviar: ¿Qué efectos puede provocar esta enfermedad? [WWW Document]. www.ahoranoticias.cl. URL <http://www.ahoranoticias.cl/noticias/nacional/187561-brote-de-gripe-aviar-que-efectos-puedes-provocar-esta-enfermedad.html> (accessed 9.4.17).
- ✓ Vázquez, K.R., Monzón, M., Hernández, J.L., 2011. Modelo “SIR” para epidemias: Persistencia en el tiempo y nuevos retos en la era de la Informática y las pandemias. [WWW Document]. URL http://www.rcim.sld.cu/revista_13/articulos_hm/modelosir.htm (accessed 4.24.18).
- ✓ Velazquez, S.J., 2016. Modelos epidemiológicos [WWW Document]. prezi.com. URL https://prezi.com/k2xiska_y2st/modelos-epidemiologicos/ (accessed 6.11.18).
- ✓ Vet+i, 2017. La sanidad animal [WWW Document]. URL http://www.vetmasi.es/plataforma-tecnologica-espanola-de-sanidad-animal/espanol/la-sanidad-animal_20_1_ap.html (accessed 7.17.17).

- ✓ Webb, C.T., Ferrari, M., Lindström, T., Carpenter, T., Dürr, S., Garner, G., Jewell, C., Stevenson, M., Ward, M.P., Werkman, M., Backer, J., Tildesley, M., 2017. Ensemble modelling and structured decision-making to support Emergency Disease Management. *Prev. Vet. Med.* 138, 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.01.003>
- ✓ Wong, K.Y.C., 2015. A mathematical model for the spread of H5N1 avian influenza in Indonesia.
- ✓ Xing, Y., Song, L., Sun, G.-Q., Jin, Z., Zhang, J., 2017. Assessing reappearance factors of H7N9 avian influenza in China. *Appl. Math. Comput.* 309, 192–204. <https://doi.org/10.1016/j.amc.2017.04.007>
- ✓ Zarate, L.A., 2012. Modelación de Enfermedades Infecciosas con Información Geográfica.

ANEXOS

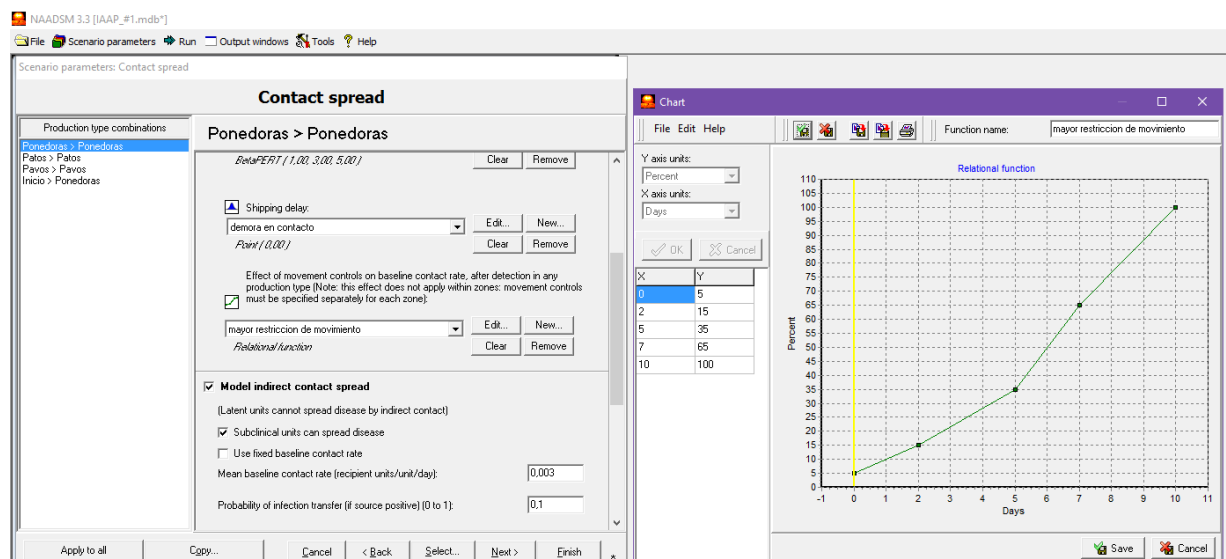
Anexo 1

Combinaciones definidas como probabilidad de contacto según tipo de producción, hallados por la función de *Poisson*.

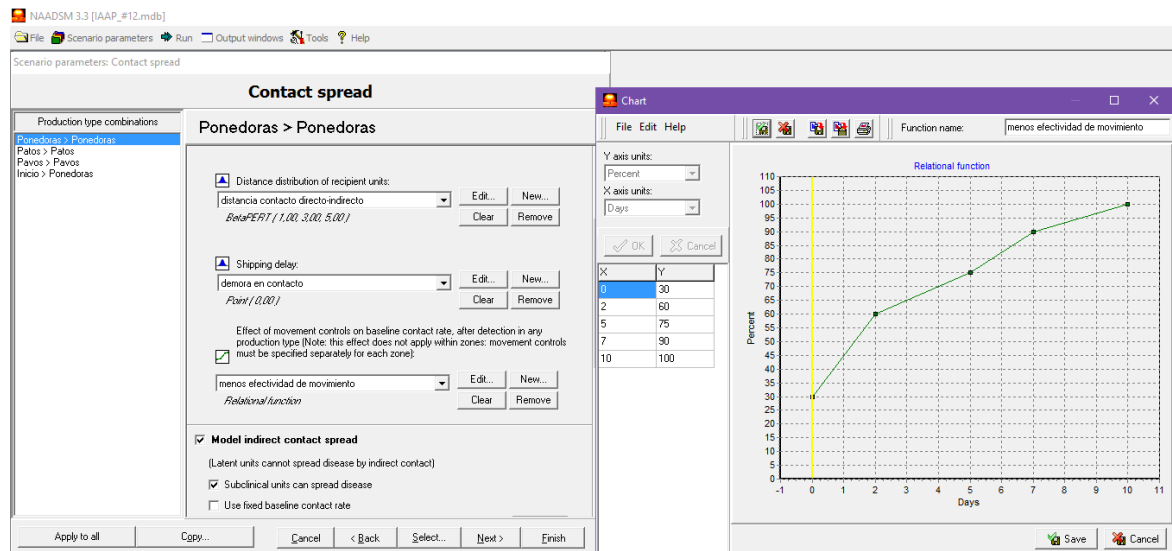
Combinaciones de Tipo de producción	Tasa de contacto directo	Tasa de contacto indirecto
Ponedoras-Ponedoras	0,0234	0,005
Inicio-Ponedoras	0,0079	0,003
Patos-Patos	0,003	0,004
Pavos-Pavos	0,003	0,004

Anexo 2

Restricciones de movimiento de la IAAP a partir de datos tomados de Lewis et al. (2015)



Parametrización en el NAADSM de la restricción de movimiento más efectiva



Parametrización en el NAADSM de la restricción de movimiento menos efectivo