

Efectividad de la vacunación en el control de la piscirickettsiosis en los salmones de cultivo en los sistemas de acuicultura comercial en Chile

Entregable 5.1: Realización de estudio en Prioridad de investigación 3

Preparado para Sernapesca
Octubre de 2018

Descargo de responsabilidad

Este informe es para el uso exclusivo del cliente y se considera como información confidencial. Si ha recibido una copia de este informe por error, por favor elimínela y notifique al remitente. Ausvet no entrega garantías de que la información contenida en este reporte sea correcta o esté completa y no será responsable por ninguna pérdida causada, ya sea por negligencia o por otras circunstancias, que surja del uso de esta información o de la confianza puesta en esta última.

© 2018 Ausvet Pty Ltd

Este trabajo está protegido por derecho de autor y, aparte de cualquier uso legítimo permitido según la *Ley sobre Derecho de Autor de 1968*, ninguna parte de él se puede reproducir sin la autorización por escrito de los editores, Ausvet Pty Ltd. Las solicitudes o consultas relacionadas con la reproducción y los derechos se deberían dirigir a Ausvet, a la siguiente dirección.

Ausvet
Level 1, 34 Thynne St, Bruce, ACT 2617 Australia
www.ausvet.com.au
ABN: 64 613 142 9
Contacto: Angus Cameron
angus@ausvet.com.au

Contenidos

Abreviaturas y siglas	vii
Resumen ejecutivo.....	1
1 Introducción.....	4
2 Métodos.....	6
2.1 Población de estudio y fuentes de datos	6
2.2 Diseño del estudio.....	7
2.2.1 Estudio observacional histórico usando datos generados por la industria.....	7
2.2.2 Hipótesis <i>a priori</i>	7
2.2.3 Exposición primaria: vacunación contra SRS.....	10
2.2.4 Medida de resultado de la efectividad de la vacunación.....	10
2.2.5 Otras variables explicativas.....	11
2.3 Análisis estadístico.....	11
2.3.1 Enfoque general.....	11
2.3.2 Promedio de modelos.....	12
2.3.3 Implementación de modelamiento multivariable.....	12
2.3.4 Tratamiento de datos desequilibrados.....	13
2.3.5 El supuesto de riesgos proporcionales.....	14
2.3.6 Medias marginales posteriores	14
3 Resultados.....	16
3.1 Escenario.....	16
3.2 Vacunaciones y estrategias de vacunas.....	16
3.2.1 Eventos de vacunación.....	16
3.2.2 Regímenes de vacunación.....	19
3.2.3 Cantidad de vacunaciones	20
3.3 Brotes de SRS y mortalidad atribuida a SRS.....	22
3.4 Factores de manejo y ambientales	25
3.5 Modelamiento multivariable de la tasa de mortalidad atribuida a SRS durante todo el ciclo de producción	27
3.5.1 Modelo del salmón del Atlántico	27
3.5.2 Modelo de la trucha arcoíris.....	30
3.5.3 Modelo del salmón Coho	32
3.5.4 Potencia explicativa y distribución de varianza.....	34
3.6 Modelamiento multivariable del tiempo hasta el primer brote de SRS	35
3.6.1 Modelo del salmón del Atlántico	35
3.6.2 Modelo de la trucha arcoíris.....	37
3.6.3 Modelo del salmón Coho	40
3.6.4 Diagnóstico del modelo.....	41
4 Discusión	42
4.1 Hallazgos clave del estudio.....	42
4.1.1 Efectividad de diferentes estrategias de vacunación, por especie	42
4.1.2 Implicancias de los resultados en términos de la selección de vacunas.....	44
4.1.3 Impacto de otros factores.....	45

4.1.4 Informe de decisiones de manejo.....	46
4.2 Fortalezas y limitaciones del estudio.....	47
4.2.1 Fortalezas.....	47
4.2.2 Desafíos y limitaciones.....	47
5 Direcciones futuras.....	50
5.1 Alternativas al diseño del estudio.....	50
5.2 Enfoques estadísticos alternativos.....	50
5.3 Garantizar datos equilibrados.....	51
5.4 Recomendaciones para el análisis futuro.....	51
6 Conclusión.....	52
7 Agradecimientos.....	53
Apéndice 1: variables usadas en el modelamiento multivariable.....	55
Apéndice 2: selección de modelos de tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo usando un enfoque de teoría de la información.....	58
Apéndice 3: selección de modelos de tiempo al primer brote de SRS usando un enfoque de teoría de la información.....	61
Referencias.....	64

Tablas

Tabla 1 Resumen de datos incluidos en el análisis, por empresa.....	16
Tabla 2 Frecuencia de eventos de vacunación contra SRS en la fase de agua dulce de la producción, por tipo de vacunación.....	17
Tabla 3 Frecuencia de los eventos de vacunación contra SRS en la fase de agua marina de la producción, por tipo de vacunación.....	17
Tabla 4 Frecuencia de los regímenes de vacunación contra SRS más comunes en la fase de agua dulce de la producción.....	19
Tabla 5 Frecuencia de los regímenes de vacunación contra SRS más comunes en la fase de agua marina de la producción.....	20
Tabla 6 Tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo (por 100 000 peces-semana en riesgo), por especie.....	23
Tabla 7 Estadísticas de resumen de la tasa de mortalidad de salmones jóvenes, tasa de mortalidad atribuida a otras causas infecciosas, días de tratamiento antibiótico y días de tratamiento piojicida.....	27
Tabla 8 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potenciación) de mortalidad atribuida a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones del salmón del Atlántico.....	28
Tabla 9 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potencia) de mortalidad en base a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones en trucha arcoíris.....	30
Tabla 10 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potenciación) de mortalidad atribuida a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones del salmón Coho.....	32

Tabla 11 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en salmón del Atlántico	35
Tabla 12 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en trucha arcoíris	38
Tabla 13 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en salmón Coho.....	40
Tabla 14 Resumen de los resultados del modelamiento multivariable para cada régimen de vacunación en agua dulce	42
Tabla 15 Comparación de resumen de estudios previos	47

Figuras

Figura 1 Cantidad de eventos de vacunación contra SRS en el tiempo (en relación con el comienzo de la fase de agua marina), por tipo de vacuna.....	18
Figura 2 Tiempo de los eventos de vacunación contra SRS, por tipo de vacunación	18
Figura 3 Tiempo de los eventos de vacunación contra SRS en agua marina, por tipo de vacunación	19
Figura 4 Frecuencia de diferentes regímenes de vacunación, por año de siembra.....	20
Figura 5 Cantidad total de vacunaciones contra SRS en la fase de agua dulce del ciclo de producción.....	21
Figura 6 Cantidad total de vacunaciones contra SRS en la fase de agua marina del ciclo de producción.....	22
Figura 7 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semana en riesgo), por especie, para ciclos que reportaron mortalidad por SRS diferente a cero	23
Figura 8 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el salmón del Atlántico en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina.....	24
Figura 9 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el salmón del Atlántico en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina.....	24
Figura 10 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en la trucha arcoíris en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina	25
Figura 11 Distribución del período (unidades térmicas acumuladas) desde la siembra al primer brote de SRS, por especie.....	25
Figura 12 Duración (unidades térmicas acumuladas) de la fase en agua marina del ciclo de producción, por especie.....	26
Figura 13 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo en el salmón del Atlántico	29
Figura 14 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo	31
Figura 15 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo en el salmón Coho.....	34
Figura 16 r^2 condicional por modelo y especie.....	34

Figura 17 Distribución de los coeficientes de partición de varianza por modelo y especie	35
Figura 18 Curvas de supervivencia ajustadas y comparación del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre el tiempo hasta el brote de SRS en el salmón del Atlántico	37
Figura 19 Curvas de supervivencia ajustadas y comparación del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre el tiempo hasta el brote de SRS en la trucha arcoíris	39

Abreviaturas y siglas

Abreviatura	Definición
AICc	criterio de información de Akaike corregido
CI	Intervalo de confianza
IQR	Rango intercuartílico
PGSA	Programa para la Gestión Sanitaria en la Acuicultura
PIISAC	<i>Plataforma Integrada de Investigación Sanitaria para la Acuicultura Chilena</i>
Sernapesca	Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura
SRS	Piscirickettsiosis

Resumen ejecutivo

Antecedentes y objetivos

En 2017, la piscirickettsiosis (SRS) dio cuenta de aproximadamente 70% de la mortalidad en el salmón del Atlántico de cultivo atribuida a causas infecciosas (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2018). El tratamiento contra SRS dio cuenta de casi el 95% de los fármacos antimicrobianos usados en la industria acuícola chilena (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2017). Es un problema importante relacionado con una enfermedad que hoy en día el gobierno chileno y la industria salmonera están abordando a través del Programa Para la Gestión Sanitaria en la Acuicultura (PGSA).

La vacunación es un elemento importante de la prevención y el control de muchas enfermedades bacterianas y virales. Aunque hay muchas vacunas contra SRS disponibles, la evidencia de la efectividad de las vacunas contra SRS en condiciones de terreno en Chile es muy limitada y hay un consenso general entre los gerentes de sanidad de peces de que la protección a largo plazo de la vacunación es limitada.

Este estudio es el tercero de una serie de estudios epidemiológicos para examinar los factores de riesgo de SRS y evaluar la efectividad de las intervenciones para controlar la enfermedad. Apunta a evaluar la efectividad de las estrategias de vacunación para controlar SRS en los salmones de cultivo en Chile. En el contexto de este estudio, la efectividad de las vacunas se definió como la habilidad de una vacuna para evitar los resultados de interés en condiciones de terreno del "mundo real". Los objetivos específicos de este estudio fueron 1) cuantificar la efectividad de diferentes estrategias de vacunación en la prevención de mortalidad atribuible a SRS y 2) entregar percepciones y recomendaciones para apoyar las decisiones de manejo sobre el uso de vacunas para el control de SRS.

Métodos

Este estudio se basó en el análisis de la salud de los peces y de datos de manejo generados por empresas salmoneras que operan en el sur de Chile durante el período entre 2004 y 2018. Al momento del análisis, 9 de 19 empresas eran participantes voluntarias de un programa de investigación que incluyó la integración de datos sanitarios y de manejo en una base de datos segura conocida como PIISAC (la *Plataforma Integrada de Investigación Sanitaria para la Acuicultura Chilena*). La base de datos PIISAC contiene datos detallados sobre las vacunaciones, mortalidad y una variedad de posibles factores de riesgo para SRS.

La población del estudio cubrió a todos los centros de agua marina y los ciclos de producción a nivel de jaula en los datos entregados por empresas que participan en el programa de investigación. La unidad de análisis fue el ciclo de producción a nivel de jaula y hubo registros completos y válidos disponibles desde 5 446 ciclos de producción a nivel de jaula desde 248 centros manejados por 7 empresas.

La vacunación como una "exposición" es altamente completa: hay muchas vacunas contra SRS registradas en Chile y se han administrado en diferentes combinaciones, secuencias, dosis, vías de administración y momentos durante las fases en agua dulce y en agua marina del ciclo de producción. Para estudiar los efectos de la vacunación en agua dulce y en agua marina contra SRS, nos enfocamos en el régimen de vacunación, definido como la combinación de los tipos de vacunas usadas, independiente de la cantidad general de eventos de vacunación, la secuencia o el tiempo relativo al comienzo de la fase de agua marina de la producción. También miramos el efecto de la cantidad total de las vacunaciones contra SRS usadas en las fases de agua dulce y de agua marina de la producción.

Usamos dos medidas de resultados para estimar la efectividad de la vacunación sobre la mortalidad atribuida a SRS. Primero, usamos la tasa de mortalidad atribuida a SRS a lo largo de un ciclo de producción completo. Esta es una medida económicamente relevante que refleja la frecuencia y la

severidad de los brotes de SRS a lo largo del ciclo. En segundo lugar, evaluamos el efecto de la vacunación en el tiempo (unidades térmicas acumuladas) desde la siembra hasta el primer brote de SRS.

Consistente con los principios de un enfoque de teoría de la información sobre las inferencias desde los datos y modelos estadísticos, identificamos (*a priori*) una serie de hipótesis biológicamente plausibles acerca de la asociación entre la vacunación y la mortalidad atribuida a SRS. Estas hipótesis se basaron en la literatura publicada, consultas con personal de la industria acuícola y otros expertos, y en estudios recientes realizados por Ausvet bajo el PGSA.

El análisis estadístico incluyó un componente descriptivo y un modelamiento multivariable. Se desarrollaron modelos de efectos mixtos lineales generalizados para obtener estimaciones de los coeficientes de tasa de mortalidad por SRS en grupos definidos por régimen de vacunación. Se desarrollaron modelos de riesgo proporcional de Cox para analizar el tiempo hasta el primer brote de SRS. Se desarrollaron modelos para cada una de las hipótesis *a priori* y se categorizaron en base a sus ponderaciones de Akaike. Se obtuvieron estimaciones de efecto (coeficientes de tasa y coeficientes de riesgo) después del promedio de modelo de todos los modelos soportados. Todos los análisis estadísticos se implementaron en el ambiente del software estadístico R.

Resultados

Hallazgos clave del estudio

Salmón del Atlántico

- La **vacuna pentavalente** (con o sin vacuna viva) y la **vacuna bacteriana trivalente** fueron más efectivas en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS de todo el ciclo que la vacuna subunitaria trivalente y la vacuna tetravalente.
- La **vacuna inyectable pentavalente** (con o sin vacuna viva) fue más efectiva en el retraso del tiempo hasta el primer brote que algunos de los otros regímenes de vacunación.
- La **vacunación en agua de mar** no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad o el tiempo hasta el primer brote.

Trucha arcoíris

- La **vacuna bacteriana bivalente** (con o sin vacuna viva) parece ser la vacuna más efectiva para la protección a corto y a largo plazo.
- La **vacuna subunitaria bivalente** fue igualmente efectiva en retrasar el tiempo al primer brote, pero menos efectiva en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo.

Salmón Coho

- No fue posible identificar ningún régimen de **vacunación en agua dulce** que tuviera un mejor desempeño que otro.
- La **vacunación en agua marina** no tuvo un efecto significativo.

Generalidades

- La **selección de régimen de vacunación** puede tener un impacto importante sobre la mortalidad por SRS. Por ejemplo, en el salmón del Atlántico, el mejor régimen de vacunación está asociado a una reducción de 60% en la tasa de mortalidad, comparada con el régimen de referencia, mientras que el peor puede aumentar la tasa de mortalidad tres o siete veces.
- No hubo evidencia de que la combinación de **vacuna viva** con una bacteriana mejorara la protección, comparado con la vacuna bacteriana sola.
- Las **vacunas subunitarias** parecen ser menos efectivas que las vacunas bacterianas en la reducción de la mortalidad general.

- No hay evidencia de que las **vacunas de alta valencia** sean menos efectivas (por ej., debido a una competencia antigénica)
- No se encontró que las **vacunas de "refuerzo" en el agua marina** tuvieran ningún efecto significativo sobre la mortalidad o el tiempo al primer brote.
- El régimen de vacunación usado parece ser más importante que la **cantidad de dosis** entregadas en el agua dulce.

Para mejorar el análisis

- **Aumentar la cantidad de empresas** participantes en la Plataforma de investigación ayudaría a abordar problemas de datos desequilibrados, permitiendo examinar más factores.
- **Registrar el nombre comercial** de cada vacuna usada, de manera rutinaria (en vez de una descripción genérica) permitiría comparar preparaciones y antígenos específicos.
- La **integración y vinculación de datos de vacunación** desde otras empresas importantes de producción de salmones jóvenes en agua dulce aumentaría la potencia del análisis (2 de 9 empresas se omitieron desde el análisis debido a la falta de estos datos).

Discusión y conclusiones

La gran cantidad de datos disponibles en la Plataforma de investigación PIISAC, que incluye muchas empresas, centros, años y factores de riesgo, ha permitido una evaluación sustancialmente más compleja del efecto de la vacunación contra SRS de lo que había sido posible hasta ahora. El modelamiento multivariable, con la inclusión de numerosos factores de riesgo, ha producido percepciones acerca del efecto verdadero de la vacunación y ha producido resultados con un alto grado de validez interna.

Aunque la Plataforma de investigación PIISAC permite que se realicen estudios epidemiológicos de este tipo de manera mucho más rápida y eficiente que muchos estudios observacionales o pruebas controladas clásicos, la implementación de los análisis y la interpretación de resultados presentan algunos desafíos.

Algunos de estos desafíos se relacionan con los datos, como datos faltantes o inválidos, datos desequilibrados (consulte la sección 2.3.4) y mala clasificación de la causa de mortalidad. Otros desafíos se relacionan con elecciones sobre el diseño del estudio y la implementación de análisis estadísticos cuando los datos son inherentemente complejos. Quizás lo que es más importante, hay desafíos en la identificación de asociaciones reales e importantes, biológica y económicamente, y patrones de la enfermedad entre las variaciones que ocurren en un sistema biológico complejo y dinámico: puede ser difícil detectar "señales" claras desde datos relativamente "ruidosos".

Estos desafíos, y las formas en que se pueden abordar, se describen en las secciones 4.2 y 5 de este informe. Aunque la complejidad en el sistema biológico se mantendrá, puede ser posible mejorar la potencia de estudios futuros aumentando la cantidad de empresas participantes de la Plataforma de investigación PIISAC, registrando detalles (producto y fabricante) de cada vacuna usada e integrando los datos de la producción en agua dulce con los datos de producción en agua marina.

Estos desafíos no reducen la validez o la utilidad de los resultados de este estudio. Sin embargo, resaltan el hecho de que la ocurrencia de SRS se ve influenciada por múltiples factores, algunos de los cuales aún no se han identificado. Nuestros análisis sugieren que algunos regímenes de vacunación funcionan sustancialmente mejor que otros en algunas especies, pero mucha de la variación de SRS no se explica por diferencias en el estado de vacunación. La selección de los regímenes de vacunación con mejor desempeño debería, en general, mejorar el control de SRS, pero otros factores seguirán causando una variabilidad sustancial en la ocurrencia de SRS. Dada la importancia económica de SRS en la industria acuícola salmonera chilena, definitivamente valdría la pena tener investigaciones en mayor profundidad sobre los factores de riesgo y las intervenciones.

1 Introducción

En 2017, la piscirickettsiosis (SRS) dio cuenta de aproximadamente 70% de la mortalidad en salmón del Atlántico de cultivo, atribuida a causas infecciosas (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2018) y el tratamiento contra SRS dio cuenta de casi el 95% de los fármacos antimicrobianos usados en la industria acuícola chilena (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2017). En base a informes mensuales por parte de la industria acuícola salmoneera, la cantidad de fármacos antimicrobianos usados en la acuicultura del salmón en Chile en 2017 fue equivalente a 394 toneladas de ingrediente activo; esto es igual a aproximadamente 500 grs. de medicamento antimicrobiano por tonelada de biomasa cosechada (Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2017). Aunque esta fue la tasa de uso más baja en cinco años, es sustancialmente mayor a los ~0,02–0,39 grs. por tonelada usados en la producción salmoneera de Escocia y Noruega (Watts et al., 2017).

Además del tratamiento con fármacos antimicrobianos, las medidas para evitar y controlar SRS incluyeron la reducción del estrés de los peces, el examen del stock de siembra y la vacunación (Evensen, 2016). Actualmente, hay 32 vacunas contra SRS registradas para su uso en Chile (Servicio Agrícola y Ganadero, 2017). La mayoría de estas son vacunas que contienen bacterias (bacteria de *P. salmonis* muerta) como componente activo, mientras que algunas se basan en subunidades proteicas o bacterias vivas atenuadas. Las vacunas contra SRS pueden ser mono, bi, tri, tetra o pentavalentes en diferentes combinaciones con componentes activos para la protección contra *Vibrio ordalii*, *Aeromonas salmonicida atípica*, necrosis pancreática infecciosa (IPN) y anemia infecciosa del salmón (ISA). La mayoría de las vacunas contra SRS se administran mediante una inyección intraperitoneal, mientras que hay varias que se administran oralmente en el alimento o mediante baños de inmersión. Las vacunas se pueden administrar en las fases de agua dulce y de agua marina ("en crecimiento") del ciclo de producción.

Aunque hay muchas vacunas disponibles, la evidencia de la efectividad de las vacunas contra SRS en condiciones de terreno en Chile es muy limitada y hay un consenso general entre los gerentes de sanidad de peces de que la protección a largo plazo de la vacunación es limitada. Algunas estrategias de vacunación en agua dulce pueden ser razonablemente efectivas en la prolongación del tiempo hasta el primer brote de SRS (Jakob et al., 2014; Tobar et al., 2011), pero en la ausencia de vacunaciones de refuerzo, la susceptibilidad ante SRS parece aumentar y pueden ocurrir brotes severos de SRS más adelante en el ciclo de producción. Un estudio reciente sugirió que se requieren refuerzos orales sucesivos para mantener la protección a largo plazo (I. Tobar et al., 2015).

Este estudio es el tercero de una serie de estudios epidemiológicos para examinar los factores de riesgo de SRS y evaluar la efectividad de las intervenciones para controlar la enfermedad. Apunta a abordar las brechas en el conocimiento acerca de la efectividad de la vacunación contra SRS en condiciones de terreno en Chile y entregar a los gerentes de sanidad de peces la evidencia y percepciones para apoyar sus decisiones sobre si usar las vacunas, cuándo y cómo hacerlo.

Objetivo general

Evaluar la efectividad¹ de las estrategias de vacunación para controlar SRS en salmónes de cultivo en Chile.

¹ La **efectividad** de la vacuna se refiere a la habilidad de una vacuna para evitar los resultados de interés en condiciones de terreno del "mundo real": esto difiere de la **eficacia** de la vacuna, que se refiere a una reducción porcentual en la incidencia de la enfermedad en un grupo vacunado, comparado con un grupo sin vacunar bajo condiciones óptimas y controladas.

Objetivos específicos

1. Cuantificar la efectividad de diferentes estrategias de vacunación en la prevención de mortalidad atribuida a SRS.
2. Entregar percepciones y recomendaciones para apoyar las decisiones de manejo acerca del uso de vacunas para controlar SRS.

2 Métodos

2.1 Población de estudio y fuentes de datos

Este estudio se realizó en la industria acuícola salmonera comercial del sur de Chile. Al momento del estudio, 19 empresas cultivaban salmón del Atlántico (*Salmo salar*), salmón Coho (*Oncorhynchus kisutch*) y trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) en las regiones de Los Lagos, Aysén y Magallanes. De estas 19 empresas, 9 empresas grandes fueron participantes voluntarias de un programa de investigación que incluyó la integración de datos sanitarios y de manejo en una plataforma de investigación segura, diseñada para soportar estudios epidemiológicos. La base de datos integrada, la *Plataforma Integrada de Investigación Sanitaria para la Acuicultura Chilena* (PIISAC), contiene un respaldo completo de los datos de sanidad y producción relevantes desde los sistemas de manejo de datos de cada empresa participante (FishTalk®, Mercatus® o Controlfam®) y se actualiza semanalmente.

Los datos detallados sobre vacunación, mortalidad y una variedad de posibles factores de riesgo se extrajeron desde las tablas relevantes de los sistemas de manejo de datos de cada empresa, que se integraron para formar un solo conjunto de datos. Los valores ilógicos o biológicamente implausibles se eliminaron del conjunto de datos en el punto de la integración.

Identificación de ciclos de producción a nivel de jaula

Asignamos un identificador único a cada ciclo de producción en agua marina a nivel de jaula. La duración del ciclo de producción se definió por la primera fecha de siembra y la última fecha de cosecha para un grupo de peces cultivados en una sola jaula en agua marina. Consecuentemente, un "ciclo de producción" se refiere a un grupo de peces a nivel de jaula, en vez de un centro marino (aunque las jaulas dentro de un centro normalmente se siembran dentro de un período de tres meses y hay un período de barbecho a nivel de centro que sigue a la cosecha). Se consideró que un ciclo de producción es válido si la duración fue de al menos 6 meses y el peso promedio del pez (salmón joven) al momento de la siembra fue de menos de 500 gramos: estos criterios garantizaron que las jaulas que contienen stock de reproducción no se incluyeran erróneamente en el análisis.

Vinculación de registros de vacunación en agua dulce y ciclos de producción a nivel de jaula (agua marina).

Cuando fue posible, los registros de vacunación administrada durante la fase de producción en agua dulce se vincularon a ciclos de producción únicos en agua marina. Si no hubo registros de vacunaciones en agua dulce disponibles en la base de datos PIISAC para un ciclo de producción dado, entonces ese ciclo se excluyó del análisis en base que este representa datos faltantes (los gerentes de sanidad de peces y de producción de la industria dicen que todos los peces reciben vacunas contra SRS al menos una vez durante la fase de agua dulce).

Identificación de diferentes eventos de vacunación

La exploración inicial de los registros de vacunación mostró que los peces que pertenecen al mismo "grupo de peces" fueron vacunados con la misma vacuna en múltiples fechas: se supone que esto refleja que lotes más pequeños de peces se vacunaron en un día dado, de forma que el grupo completo de peces se vacunó durante un período dado. Cuando peces identificados con el mismo nombre de grupo de peces se vacunaron en agua dulce con un solo tipo de vacuna por múltiples días, y la brecha entre las fechas consecutivas de vacunación fue menor a 60 días, asumimos que esto constituye un solo evento de vacunación (o sea, asumimos que cada pez se vacunó solo una vez). Si la brecha fue igual o mayor a 60 días, asumimos que los peces individuales se vacunaron una segunda vez con la misma vacuna. En el caso de vacunas administradas en agua marina, asumimos que los peces se vacunaron una segunda vez si la brecha fue igual o mayor a 30 días. Estos valores (30 y 60 días) se seleccionaron como valores de corte sensatos basados en la exploración inicial de datos.

Clasificación de vacunas contra SRS por tipo de vacuna

Los registros desde las bases de datos de las empresas incluyeron 57 nombres únicos para las vacunaciones, que contienen un componente activo contra SRS. Algunos de estos nombres identificaron una vacuna específica (por ej., "Alpha Ject 5-1"), mientras que otros eran más genéricos (por ej., "vacuna inyectable SRS"). Se creó una variable para "tipo de vacuna", consistente del componente de la vacuna (monovalente, bivalente, etc.) y la vía de administración (inyectable, inmersión u oral). Las vacunas subunitarias y vivas contra SRS se clasificaron por separado (por ej., "monovalente viva inyectable"), dado el interés en conocer si la efectividad de estas vacunas difiere de las vacunas bacterianas.

2.2 Diseño del estudio

2.2.1 Estudio observacional histórico usando datos generados por la industria

Este es un estudio observacional retrospectivo ("histórico") usando datos generados por la industria. Grupos de peces únicos a nivel de jaula se clasificaron en base a su estado de vacunación contra SRS y los resultados relevantes se midieron a lo largo del ciclo de producción. Comparamos la incidencia de mortalidad atribuible a SRS y el tiempo hasta el primer brote en ciclos de producción definidos por su estado de vacunación contra SRS. Esto caracteriza al estudio como un estudio de cohorte simple retrospectivo o longitudinal, en la base de que el estado de exposición se determinó después de que los sujetos se hubieron incluido en el estudio.

La población del estudio cubrió a todos los centros de agua marina y los ciclos de producción a nivel de jaula en los datos entregados por empresas que participan en la plataforma de investigación.

La unidad de análisis fue el ciclo de producción a nivel de jaula. El diseño del estudio requirió lo siguiente:

- que todos los peces en una jaula tuvieran el mismo historial de vacunación
- que el origen de los peces en cada jaula fuera conocido
- que los registros de vacunaciones contra SRS en los datos de agua dulce estuvieran disponibles para cada ciclo de producción a nivel de producción.

Como se mencionó en la sección 2.1, los ciclos de producción sin registros de vacunación en agua dulce se excluyeron del análisis.

2.2.2 Hipótesis *a priori*

Consistente con los principios de un enfoque de teoría de la información sobre las inferencias desde los datos y modelos estadísticos (Burnham and Anderson, 2002), identificamos (*a priori*) una serie de hipótesis biológicamente plausible acerca de la asociación entre la vacunación y la mortalidad atribuida a SRS. Estas hipótesis se basaron en la literatura publicada, consultas con personal de la industria acuícola y otros expertos, y en estudios recientes realizados por Ausvet bajo el Programa para la Gestión Sanitaria en la Acuicultura.

A continuación, se entrega la lista completa de hipótesis *a priori*, con notas acerca de a) el origen de la hipótesis, y b) si es que se puede abordar en este estudio.

Grupo de hipótesis 1 - factores de vacuna

1. Las vacunas inyectables administradas en agua dulce previenen brotes iniciales temprano en la fase en agua marina, pero una inmunidad decreciente derivada de la vacuna deja a los peces más susceptibles a brotes durante las etapas posteriores del ciclo de producción.
 - a. observación desde el personal de la industria y literatura publicada (Maisey et al., 2017; Tobar et al., 2011)

- b. abordada mediante la evaluación de los efectos de la vacunación sobre el tiempo hasta el primer brote de SRS (una medida de protección inicial) y de la mortalidad por SRS del ciclo completo
- 2. La mayoría de las vacunas bacterianas disponibles comercialmente no tienen un efecto significativo sobre la reducción de mortalidades bajo condiciones reales en terreno.
 - a. informadas en Maisey et al., 2017 y consistentes con las observaciones de parte del personal e la industria acerca de la efectividad variable (a menudo, mala) de la vacunación
 - b. abordada mediante la evaluación de la efectividad de diferentes tipos de vacunas, incluyendo vacunas bacterianas, vivas y subunitarias
- 3. Las vacunas inyectables son más efectivas porque las vacunas orales son susceptibles a degradación en el tracto digestivo del pez.
 - a. biológicamente plausible y sugerido por Maisey et al., 2017
 - b. abordada mediante la evaluación de la efectividad de diferentes tipos de vacunas, incluyendo las orales, inyectables y por inmersión
- 4. La vacunación en agua dulce seguida por un refuerzo inyectable (intraperitoneal) con una vacuna coadyuvante de base oleosa es el único régimen que produce una protección duradera.
 - a. sugerido por Maisey et al., 2017
 - b. abordado (en principio) al evaluar diferentes regímenes de vacunación, incluyendo regímenes que consisten en refuerzos inyectables, pero dependiente de que tales regímenes se apliquen a algunos ciclos de producción
- 5. Las vacunas son más efectivas si tienen una coincidencia cercana con las cepas en terreno de *P. salmonis*
 - a. biológicamente plausible desde los primeros principios, pero hay evidencia publicada limitada
 - b. imposible de abordar en este estudio debido a que los datos de las empresas fueron, en muchos casos, insuficientes para determinar la vacuna específica utilizada
- 6. La vacunación es más efectiva cuando la administra vacunadores capacitados
 - a. sugerido por personal de la industria
 - b. imposible de abordar debido a una falta de datos que identifique al vacunador.

Grupo de hipótesis 2 - factores nivel-peces

- 7. La vacunación es más efectiva en salmones jóvenes de mayor calidad.
 - a. sugerido por personal de la industria
 - b. abordado parcialmente mediante la inclusión de un sustituto para la calidad de salmones jóvenes como una covariable en el análisis
- 8. La vacunación es más efectiva si el peso de los árboles jóvenes al momento de la siembra es mayor.

- a. sugerido por personal de la industria
 - b. abordado parcialmente mediante la inclusión del peso de salmones jóvenes como una covariable del análisis
9. La vacunación es menos efectiva si existe una coinfección con otros patógenos.
- a. biológicamente plausible y consistente con estudios recientes que muestran que la coinfección reduce la efectividad de la vacunación (Figuroa et al., 2017; Lhorente et al., 2014)
 - b. los efectos directos de la coinfección sobre marcadores de inmunidad ante SRS no se abordaron en este estudio; abordado parcialmente mediante la inclusión de tasa de mortalidad atribuible a otras causas infecciosas como covariable en el análisis.
10. Infestación con caligus anula el efecto protector de la vacuna.
- a. demostrado en estudios recientes (Figuroa et al., 2017; Lhorente et al., 2014)
 - b. abordado parcialmente mediante la inclusión de la cantidad de tratamientos piojicidas como un sustituto para la carga de caligus como una covariable en el análisis
11. Inmunidad y respuesta inmune a la vacunación varían con la variación genética para la resistencia ante SRS.
- a. soportado por investigación publicada (Yáñez et al., 2013)
 - b. no abordado debido a una falta de datos sobre las características genéticas de los grupos de peces.

Grupo de hipótesis 3 - factores de manejo

12. Las vacunas orales de refuerzo durante la fase de agua marina prolongan la protección inmune y reducen la mortalidad más adelante en el ciclo de producción.
- a. sugerido por investigación previa (Tobar et al., 2015)
 - b. abordado mediante la inclusión de regímenes de vacunación ("refuerzos") en agua marina en el análisis
13. La protección inmune es mejorada y/o prolongada con el aumento de la cantidad de vacunaciones administradas durante la fase en agua dulce.
- a. biológicamente plausible, dado que los estímulos inmunes repetidos pueden resultar en niveles mayores y/o más prolongados de inmunidad
 - b. abordado por análisis basado en la cantidad total de vacunaciones administradas durante las fases de agua dulce.

Grupo de hipótesis 4 - factores ambientales

14. La efectividad de las vacunaciones se reduce con niveles mayores de estrés asociados con la depredación, niveles bajos de oxígeno disuelto, alta temperatura del mar, baños de tratamientos piojicidas y densidad de biomasa en el agua marina.
- a. biológicamente plausible desde el primer principio; numerosos estudios demuestran el efecto de algunos factores ambientales sobre la salud de los peces

- b. abordado parcialmente mediante la inclusión de factores ambientales clave como covariables en el análisis, cuando hubo datos adecuados disponibles.
15. La efectividad de la vacunación en agua dulce se asocia con la fuente del agua en el centro de agua dulce (lago, estuario, recirculación)
- a. sugerido por personal de la industria
 - b. imposible de abordar debido a los datos limitados sobre los factores de riesgo en agua dulce y la habilidad de vincular grupos únicos de peces a un criadero específico.

2.2.3 Exposición primaria: vacunación contra SRS

Para evaluar la efectividad de la vacunación contra SRS sobre la mortalidad, necesitamos definir "vacunación" como exposición primaria. Esto no es simple, dado que se usan muchas vacunas diferentes, en variadas combinaciones y tiempos, tanto en las fases de agua dulce como de agua marina de un ciclo de producción.

En este estudio, creamos varias variables de exposición categóricas para examinar la asociación entre "vacunación contra SRS" y mortalidad de varias maneras.

1. **Régimen de vacuna de agua dulce:** la combinación de tipos de vacuna contra SRS usados en la fase de agua dulce de producción, independiente de la cantidad general de eventos de vacunación, la secuencia o el tiempo relativo al comienzo de la fase de agua dulce de la producción.
2. **Régimen de vacuna en agua marina:** la combinación de vacunas contra SRS usada en la fase de agua marina del ciclo de producción, independiente de la cantidad general de eventos de vacunación, la secuencia o el tiempo relativo al comienzo de la fase de agua marina de la producción.
3. **Cantidad de vacunaciones de agua dulce:** la cantidad total de diferentes eventos de vacunación contra SRS durante la fase de agua dulce de la producción, independiente del tipo de vacuna. Algunas categorías se agruparon cuando la cantidad de observaciones por grupo fue pequeña.
4. **Cantidad de vacunaciones ("refuerzo") en agua marina:** la cantidad total de eventos de vacunación contra SRS diferentes durante la fase de agua marina de la producción, independiente del tipo de vacuna. Algunas categorías se agruparon cuando la cantidad de observaciones por grupo fue pequeña.

2.2.4 Medida de resultado de la efectividad de la vacunación

La vacunación pretender prevenir la transmisión de enfermedades y reducir la severidad (impacto) de la enfermedad si ocurre la transmisión. Usamos dos medidas de resultados para estimar el efecto de la vacunación sobre la mortalidad atribuida a SRS.

1. **Mortalidad total atribuida a SRS durante el ciclo de producción:** tasa de mortalidad atribuida a SRS por 100 000 semanas-pezu en riesgo a lo largo del ciclo de producción completo. Esta es una medida económicamente relevante que refleja la frecuencia y la severidad de los brotes de SRS a lo largo del ciclo. Sin embargo, esto se ve influenciado por muchos otros factores, y no indica los cambios en la tasa de mortalidad que pueden ocurrir durante el ciclo de producción (por ej., a medida que la inmunidad derivada de la vacuna se desarrolla y disminuye).
2. **Tiempo al primer brote de SRS:** tiempo (unidades térmicas acumuladas) desde la siembra hasta el primer brote de SRS. Consistente con un estudio anterior sobre la efectividad del tratamiento

antimicrobiano contra SRS, definimos el inicio de un brote de SRS como el primer día de un período de 3 semanas durante el que el riesgo de mortalidad semanal atribuido a SRS, a nivel de jaula, fue mayor a 0,05% cuando se promedió a lo largo de esas 3 semanas consecutivas.

2.2.5 Otras variables explicativas

Otros factores que se pueden asociar con la mortalidad por SRS se identificaron desde estudios anteriores realizados por Ausvet y con resultados publicados desde otros grupos de investigación. Dados los resultados de interés en este estudio, nos enfocamos en las variables explicativas que no dependen del tiempo o para las que es razonable calcular una medida de resumen para el ciclo de producción completo y para el tiempo entre la siembra y el primer brote de SRS. Estas variables incluyeron factores a nivel de pez, factores de manejo, factores ambientales y factores espaciales. En el Apéndice 1 se entrega una lista completa de las variables explicativas y sus definiciones.

Factores a nivel de pez

Se desarrollaron modelos independientes para cada especie, debido a diferencias importantes en la biología y el manejo entre las tres especies. Los factores a nivel de pez en los modelos incluyeron el peso de los salmones jóvenes al momento de la siembra y la mortalidad debido a otras causas infecciosas. La mortalidad inicial de salmones jóvenes durante las primeras 4 semanas desde la siembra se incluyó como sustituto para la calidad de los salmones jóvenes.

Factores de manejo

El año y la temporada de siembra se incluyeron para dar cuenta de tendencias temporales importantes. El uso de antimicrobianos se incluyó en el análisis de la tasa de mortalidad, pero no se consideró en el análisis de supervivencia porque no podemos suponer que haya una secuencia temporal biológicamente relevante entre el tratamiento antibiótico y el primer brote de SRS. La cantidad de días de tratamiento piojicida se incluyó como un sustituto para la carga de caligus y porque los tratamientos piojicidas se han asociado ellos mismos con una mayor mortalidad por SRS. Al momento del análisis, no hubo un método aceptado para resumir la carga de caligus para un ciclo de producción completo.

Factores ambientales

La longitud y la latitud del centro se incluyeron para dar cuenta de efectos espaciales. Se calculó la temperatura promedio del agua marina y la concentración del oxígeno disuelto. La región no se pudo incluir en los modelos debido a la cantidad relativamente pequeña de empresas y ciclos en la región de Magallanes y a la naturaleza desequilibrada (y colineal) de los datos con respecto a esta variable. Sin embargo, el efecto de la región, en parte se da cuenta gracias a la latitud.

2.3 Análisis estadístico

2.3.1 Enfoque general

Evaluamos la efectividad de la vacunación de dos formas: la reducción de la tasa de mortalidad atribuida a SRS durante el ciclo completo (inmunidad del ciclo completo) y el retraso en el tiempo hasta el primer brote (inmunidad a corto plazo). Por ende, para cada especie (salmón del Atlántico, trucha arcoíris y salmón Coho), se realizaron dos análisis sobre los datos del ciclo de producción.

El primer análisis se enfocó en la tasa de mortalidad atribuida a SRS durante la producción completa, aplicando un modelo lineal de efectos mixtos a las tasas transformadas logarítmicamente. Este enfoque permite una facilidad en el cálculo de los coeficientes de tasa, a la vez que permite dar cuenta de la variación entre barrio y centros para efectos aleatorios anidados. Se incluyó un factor de empresa como un efecto fijo en el modelo, en vez de como un efecto aleatorio de clasificación cruzada, ya que hubo un máximo de cinco empresas involucradas en la producción de una sola especie de salmón. La región administrativa (Los Lagos, Aysén, Magallanes) se excluyó, ya que fue altamente colineal con la empresa y con la especie y se modeló, en parte, con el término lineal para latitud geográfica.

El segundo análisis consideró la función de supervivencia en el tiempo (unidades térmicas acumuladas) desde la siembra hasta el primer brote de SRS, siendo los brotes definidos según lo establecido en la sección 2.2.4. El estimador de Kaplan-Meier de la función de supervivencia (Kaplan y Meier, 1958) se puede usar para describir la respuesta de la mortalidad atribuida a SRS para diferentes regímenes de vacunas, y el modelo de riesgo proporcional de Cox para calcular el coeficiente de riesgo de los diferentes regímenes de vacunas después de dar cuenta de otros factores de riesgo (o sea, factores de nivel de pez, factores de manejo y factores ambientales).

2.3.2 Promedio de modelos

Se definió una serie de modelos cada vez más complejos, por bloques de factores de riesgo correspondientes a las hipótesis *a priori* (o sea, factores de vacuna, nivel de pez, manejo y ambientales). Combinaciones de estos bloques se agregaron a un modelo mínimo que consistió solo de los efectos aleatorios sin las exposiciones primarias (o sea, centro anidado dentro de barrio, y empresa como efecto fijo). Un modelo máximo incluyendo los cuatro bloques de hipótesis llevó a una cantidad total de modelos considerados de 16. Consistente con un enfoque de teoría de la información hacia la inferencia multimodal (Burnham y Anderson, 2002), estos modelos se clasificaron según su ponderación de Akaike calculada desde su criterio de información de Akaike corregido (AICc) (Akaike, 1974). Las ponderaciones de Akaike reflejan el grado al que cada modelo cuenta con soporte de los datos, y así entrega una clasificación de las hipótesis *a priori* consideradas.

Las inferencias se basaron en un promedio de modelos de todos los modelos con ponderación de Akaike diferente a cero: los coeficientes finales promediados del modelo son un promedio ponderado de cada uno de los modelos soportados, en base a las ponderaciones de Akaike de cada modelo. Los errores estándar entregados por cada modelo con ponderación positiva se agruparon e inflaron para un posible sesgo de predicción (p. 162, Burnham y Anderson, 2012).

Los modelos correspondientes a hipótesis individuales (o sea, consistentes de un modelo mínimo más una variable adicional) y los modelos donde la variable del régimen de vacunación se reemplazó con un conteo de la cantidad de aplicaciones de vacunas, también se incluyeron dentro del marco de trabajo. Estos modelos tuvieron una clasificación muy mala en comparación con otros modelos (se les asignó una ponderación de Akaike de cero). Así, estos modelos no contribuyeron al promedio del modelo y no se presentan en la sección de resultados.

El promedio de modelos de Burnham y Anderson (2012) se aplicó al modelamiento de efectos mixtos lineales y al de riesgo proporcional de Cox.

2.3.3 Implementación de modelamiento multivariable

Los análisis estadísticos se realizaron usando el ambiente del software estadístico R (R Core Team, 2018). Los análisis de supervivencia y los gráficos ajustados de Kaplan-Meier se crearon en R con los paquetes *survival* (Therneau, 2015; Therneau y Grambsch, 2000), *ggplot2* (Wickham, 2009) y *GGally* (Schloerke et al., 2018) y *survminer* (Kassambara y Kosinski, 2018). Los riesgos proporcionales de Cox se modelaron con la función *coxph* en el paquete "survival", con efectos aleatorios del barrio y el centro como "clústers" (grupos). Esta agrupación es equivalente al modelamiento de términos de debilidad de efecto aleatorio bajo un enfoque de ecuación de estimación generalizada ante la estimación del modelo (Therneau y Grambsch, 2000). Se probaron otras funciones que incorporan efectos aleatorios anidados (por ej., *coxme*; Therneau, 2018), pero fracasaron en converger consistentemente a estimaciones estables a lo largo de todos los modelos. El modelamiento de efectos mixtos lineales de la tasa de mortalidad del ciclo de producción se realizó con el paquete *lmer* (Bates et al., 2015).

Tanto los modelos de efectos mixtos lineales como los de riesgo proporcional de Cox se aplicaron por separado a cada especie. Siguiendo las consideraciones de la naturaleza desequilibrada de los datos, como se describe en la sección 2.3.4 más adelante, los datos desde los ciclos de producción que se incluyeron antes del 1 de enero de 2010 se omitieron del análisis.

Para ambos conjuntos de análisis, se reportaron estimaciones de modelo como coeficientes relativos a un grupo de referencia. Los modelos de efectos mixtos lineales produjeron estimaciones del coeficiente de tasa de mortalidad atribuida a SRS, dado que la predicción lineal se aplicó a la tasa de mortalidad logarítmica durante todo el ciclo de producción. El modelo de riesgo proporcional de Cox produjo estimaciones del coeficiente de riesgo. Estos coeficientes se calculan como los coeficientes exponenciales de los modelos respectivos. Las asociaciones entre el factor de riesgo y el resultado son positivas (o sea, aumento de la tasa de mortalidad o riesgo) si el coeficiente es mayor a 1 y son negativas si el coeficiente está entre 0 y 1.

2.3.4 Tratamiento de datos desequilibrados

Los datos para varios de los regímenes de vacunas fueron desequilibrados, o sea, la cantidad de observaciones en cada categoría de una variable fue altamente desigual. Por ejemplo, algunos regímenes de vacunas se aplicaron solo en una empresa o se administraron solo durante un año. El impacto potencial de los datos desequilibrados es reducir la "identificabilidad" del modelo (nuestra capacidad de realizar inferencias de él), y hacer que sea difícil separar los diferentes efectos para empresa, año y vacuna sobre la mortalidad atribuida a SRS (en el análisis del modelo lineal) o del tiempo al primer brote (en el análisis de supervivencia). Esta falta de identificabilidad de parámetros resulta en estimaciones de parámetros altamente inestables, según lo indican grandes errores estándar de las estimaciones. La falta de identificabilidad de parámetros, a su vez, arriesga una mala interpretación de la importancia de cada factor de riesgo en su asociación con la mortalidad atribuida a SRS.

Hay tres estrategias principales disponibles para abordar datos desequilibrados. La primera estrategia es reducir la naturaleza desequilibrada de los datos filtrando la porción de los datos que es más desequilibrada. Esta estrategia se implementó dentro de este estudio mediante lo siguiente:

1. los datos anteriores a 2010 se excluyeron del análisis ya que eran más desequilibrados en cuanto a las empresas, años y régimen de vacunas que los posteriores a 2010
2. las vacunas en agua marina se convirtieron a variables binarias (o sea, una vacuna se aplicó o no se aplicó) ya que algunos regímenes de vacunas en agua marina se aplicaron escasamente
3. se incluyó una variable de vacuna en agua marina binaria solo para el salmón del Atlántico y el salmón Coho, y no para la trucha arcoíris, ya que las vacunas en agua marina se usaron muy esporádicamente en la trucha arcoíris.

Filtrar los datos que son más desequilibrados que el resto de los datos apunta a reducir el impacto de los datos desequilibrados sobre el análisis, a la vez que se retiene la mayoría de los datos. En este estudio, parecía razonable excluir una cantidad relativamente pequeña de datos históricos (anteriores a 2010) para entregar un análisis más robusto y creíble del resto de los datos.

Una segunda estrategia para abordar los datos desequilibrados es aplicar modelos de efectos mixtos. Se pueden usar componentes aleatorios para representar algunos factores de riesgo (por ej., barrio y centro), expresando la variación entre los valores del factor de riesgo como un parámetro disperso. En primer lugar, esto da cuenta de la escala de correlación dentro del grupo. Además, los diferentes tamaños de muestras en los datos desequilibrados que soportan cada valor de factor de riesgo, en la práctica, son reemplazados por la distribución de efecto aleatorio descrita por el parámetro de dispersión, lo que lleva a estimaciones de parámetros más estabilizadas (Bates et al., 2015). Esto aplica claramente al barrio y al centro como efectos aleatorios. Sin embargo, empresa se trató como un efecto fijo ya que solo unas pocas empresas cultivan cada especie individual. Los datos desequilibrados, y por ende las estimaciones inestables del coeficiente de tasa y el coeficiente de riesgo, permanecen donde sea que los regímenes se aplicaran solo en una o dos empresas. Note que el enfoque de ecuación de estimación generalizado para especificar clústers se aplicó en el análisis de supervivencia, en vez de términos de debilidad a efectos aleatorios del modelo bajo un enfoque de verosimilitud máxima, ya que se argumenta que produce estimaciones de parámetros más robustas a lo largo del modelo (por ej., Heagerty y Zeger, 2000).

La tercera estrategia es generalizar la regresión, aplicando términos de suavizado paramétrico o agregando términos de interacción para describir una mayor complejidad en los datos. Por ejemplo, implementar una

regresión suavizada a lo largo de los años en los que comienzan ciclos de producción no será tan susceptible a los datos desequilibrados como una variable categórica de año, ya que los valores de factor de riesgo múltiple, en esta instancia, son reemplazados por un componente de modelo dimensional más bajo (o sea, en este caso, el suavizado).

Sin embargo, una estrategia de suavizado no funciona en todos los casos. Para la fecha de inicio del ciclo de producción, el suavizado tiene sentido ya que hubo muchos ciclos de producción dispersos en el tiempo. Por ende, el soporte de los datos para tal suavizado puede considerarse como suficiente. En contraste, aplicar un suavizado a cada régimen de vacuna tendría un mal soporte por parte de los datos para una cantidad de vacunas. Por ejemplo, el régimen de vacunación en agua dulce #11 ("monovalente_x") se administró solo en 2010 en el conjunto de datos filtrado a 2010 en adelante. Por ende, un suavizado a lo largo del tiempo para cada vacunación en agua dulce arrojará solo resultados sin sentido, ya que no hay datos para soportar ese suavizado. Por razones similares, también se han omitido interacciones de mayor nivel desde el modelamiento (por ej., entre medidas de calidad de salmones jóvenes y régimen de vacunación). Por ende, al mantener los modelos lo más simples posibles para cada factor de riesgo individual (o sea, aplicando solo términos lineales), se puede retener una aproximación razonable de la asociación de diferentes factores de riesgo sobre la mortalidad atribuida a SRS.

2.3.5 El supuesto de riesgos proporcionales

La necesidad de retener el ahorro del modelo cuando los regímenes de vacuna fueron muy desequilibrados a lo largo de los otros factores de riesgo afecta a los modelos que apuntalan el supuesto de riesgos proporcionales del modelamiento del análisis de supervivencia. Esto se debe a que el supuesto de riesgos proporcionales, donde el coeficiente de riesgo es constante a lo largo de todas las duraciones del ciclo de producción (medidas en unidades térmicas acumuladas), no fue adecuado para los términos lineales aplicados en el modelo. Además de considerar las interacciones entre los diferentes factores de riesgo, el modelo de riesgos proporcionales de Cox aplicado en este estudio se extendería idealmente para permitir la interacción entre unidades térmicas acumuladas (o sea, la medición de tiempo) y los factores de riesgo (Allison, 2010).

Sin embargo, esta extensión del modelo de Cox fue poco práctica desde una perspectiva de modelamiento, debido a la gran cantidad de cofactores, la naturaleza desequilibrada de los datos y el consecuente efecto sobre la convergencia del modelo y la identificabilidad del parámetro. Por ende, los coeficientes de riesgo estimados a través del modelo de Cox se deberían tratar más cualitativamente, en vez de cuantitativamente, en tanto a que los términos del modelo con un coeficiente de riesgo estimado menor se asocian con un mayor tiempo al primer brote de SRS que los términos del modelo con un coeficiente de riesgo estimado más alto.

Algunos autores consideran que una violación del supuesto de riesgos proporcionales no causa problemas serios ya que, en principio, una estimación de parámetro se puede interpretar como el "efecto promedio" de una covariable sobre todos los períodos de tiempo, a pesar de que el parámetro sea, en realidad, variable en el tiempo (por ej., Allison, 2010). Sin embargo, la recomendación general en la literatura ha sido modificar el modelo de Cox para permitir interacciones de los términos del modelo con el factor de tiempo (por ej., Kleinbaum y Klein, 2010). Una revisión del supuesto de riesgos proporcionales mide la correlación entre los residuales de Schonfeld escalados del modelo y el tiempo para que cada término del modelo se prueba en cuanto a su independencia entre los residuales y el tiempo (Grambsch y Therneau, 1994).

2.3.6 Medias marginales posteriores

Las medias marginales posteriores son un método para obtener predicciones desde un modelo y para promediar aquellas predicciones de forma de comunicar los efectos primarios de una variable explicativa dentro de un modelo. Las medias marginales son relevantes para los modelos complejos con muchos términos de modelo, y para datos observacionales que puedan estar desequilibrados a lo largo de diferentes valores de términos del modelo. En este estudio, las medias marginales posteriores se aplican tanto al modelamiento de efectos mixtos de la tasa de mortalidad por SRS como a curvas de Kaplan-

Meier ajustadas condicionalmente, derivadas desde el modelo de riesgos proporcionales de Cox en el análisis de supervivencia.

Para el modelamiento de efectos mixtos lineales (sección 3.5), las medias marginales posteriores entregan un método para la comparación por pares entre los niveles factoriales de una variable explicativa promediada a lo largo de los valores del otro fijo y los términos de efecto aleatorio en el modelo (Lenth, 2018). Los errores estándar de las diferencias entre dos medias, luego, se ajustan según corresponda al modelo de Tukey para dar cuenta del hecho de que se están realizando múltiples comparaciones por pares. Además, como las medias posteriores se construyen en la escala de predictor lineal, los intervalos de confianza para los efectos principales en la escala de respuesta también se pueden construir.

Sin embargo, más allá de calcular curvas de Kaplan-Meier ajustadas, no hay consenso sobre cómo implementar múltiples comparaciones para modelos de análisis de supervivencia. Consecuentemente, para los modelos de supervivencia (sección 3.6), el régimen de referencia se "rotó" para considerar, a su vez, cada régimen como régimen de referencia. Los coeficientes de riesgo se obtuvieron mediante el promedio multimodelo de modelos soportados y comparados con cada re-referencia del régimen. Este método no corrige el problema de comparación múltiple y, por ende, no entrega una indicación conservadora de la significancia de las comparaciones por pares. Sin embargo, las comparaciones resultantes pueden aún ser informativas.

3 Resultados

3.1 Escenario

Al momento del análisis, la plataforma de investigación PIISAC contenía los datos sobre 18 083 ciclos de producción a nivel de jaula desde nueve empresas. Estos registros van desde 2004 a septiembre de 2018.

De estos 18 084 ciclos de producción, 4 729 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión para las extensiones de ciclo de producción (mínimo de 182 días) y/o peso promedio de salmones jóvenes (<500 g). De los 13 355 ciclos potencialmente disponibles para el análisis, se excluyeron 4 934 debido a que no había registros de vacunación disponibles en la base de datos PIISAC y se excluyeron otros 2 975 ciclos (incluyendo a todos los ciclos de dos empresas) porque no se contó con registros de vacunaciones en agua dulce (esto se considera como no plausible).

El conjunto de datos usado para el trabajo descriptivo (secciones 3.1 a 3.4) incluyó 5 446 ciclos de producción completos a nivel de jaula desde 7 empresas desde el período de agosto de 2004 a septiembre de 2018 (Tabla 1). Este conjunto de datos incluyó 3 639 ciclos de salmón del Atlántico, 1 556 ciclos de trucha arcoíris y 251 ciclos de salmón Coho.

Como se describe en la sección 2.3.4, los datos para ciclos de producción que fueron sembrados antes del 1 de enero de 2010 se omitieron del conjunto de datos usado en el modelamiento estadístico (secciones 3.5 y 3.6). Para el modelamiento estadístico, hubo datos disponibles para el salmón del Atlántico para ciclos de producción que comenzaron entre el 16/01/2010 y el 31/01/2018 (3 267 ciclos), para trucha arcoíris entre 03/01/2010 y 01/04/2017 (1 280 ciclos) y entre 11/02/2013 y 10/03/2018 para salmón Coho (251 ciclos).

Tabla 1 Resumen de datos incluidos en el análisis, por empresa

Empresa	Cantidad de centros incluidos	Cantidad de ciclos de producción a nivel de jaula incluidos
1	26	988
2	36	1 853
3	101	1 198
4	56	1 072
5	13	189
6	4	30
7	12	116
Total	248	5 446

3.2 Vacunaciones y estrategias de vacunas

3.2.1 Eventos de vacunación

Los datos desde bases de datos de empresas contenían 57 nombres únicos de vacunas que contienen un componente activo contra SRS. No hubo información consistente disponible sobre la marca y la formulación. Los 57 nombres se clasificaron según la composición y la rutina de administración en uno de 15 tipos de vacunación. La frecuencia de eventos de vacunación distintos por tipo de vacunación en agua dulce y en agua marina se muestra en Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente. La mayoría de las vacunas

usadas en la fase de agua dulce de la producción se administran mediante inyección, mientras que las vacunaciones orales de "refuerzo" predominan durante la fase de agua marina.

Tabla 2 Frecuencia de eventos de vacunación contra SRS en la fase de agua dulce de la producción, por tipo de vacunación

Tipo de vacunación	Conteo de eventos de vacunación
inyectable pentavalente	3 821
inyectable bivalente	1 273
inyectable trivalente	795
inyectable subunitaria bivalente	618
inyectable viva monovalente	608
inyectable subunitaria trivalente	406
monovalente_x	340
inyectable tetravalente	263
inyectable monovalente	213
inyectable subunitaria tetravalente	187
bivalente_x	163
inmersión monovalente	92
oral monovalente	69
inyectable subunitaria monovalente	16

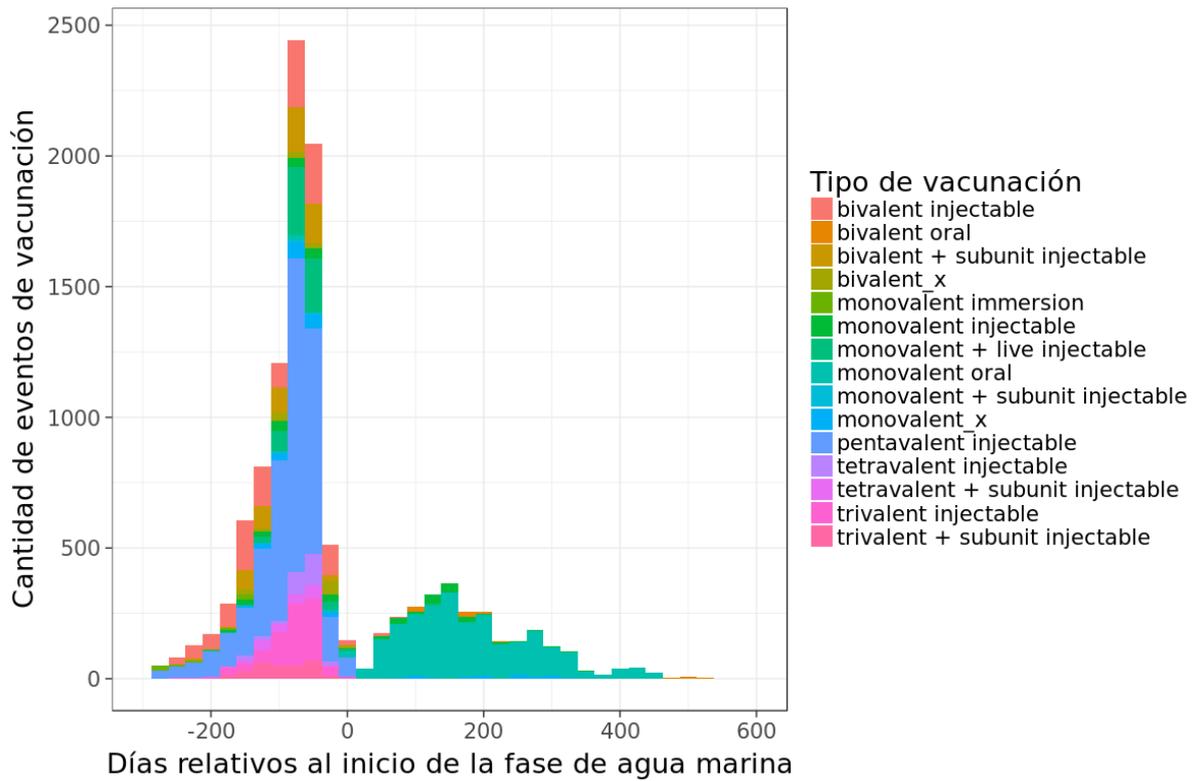
Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

Tabla 3 Frecuencia de los eventos de vacunación contra SRS en la fase de agua marina de la producción, por tipo de vacunación

Tipo de vacunación	Conteo de eventos de vacunación
oral monovalente	2 467
inyectable monovalente	152
monovalente_x	79
oral bivalente	73
inyectable viva monovalente	16
inyectable bivalente	14
inyectable pentavalente	3
inyectable trivalente	2
bivalente_x	1

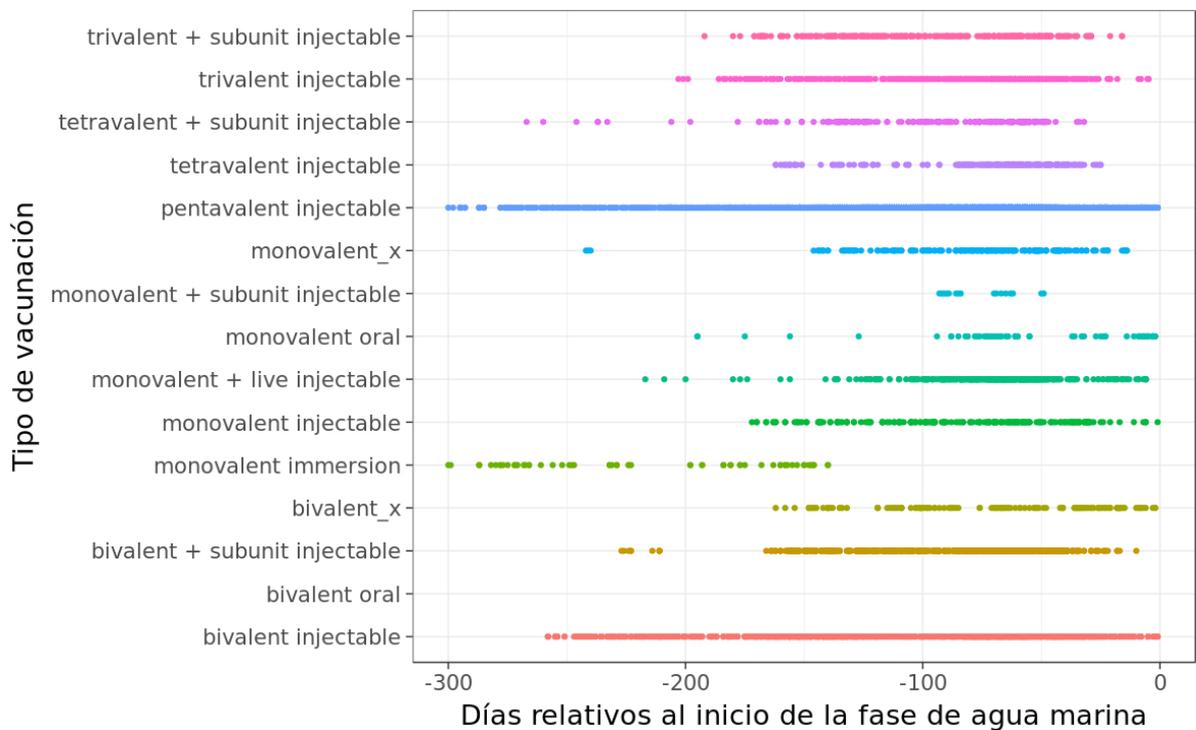
Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

El tiempo de los eventos de vacunación en relación con el comienzo de la fase de agua marina de la producción es altamente variable a lo largo de la industria (Figura 1, Figura 2, Figura 3).



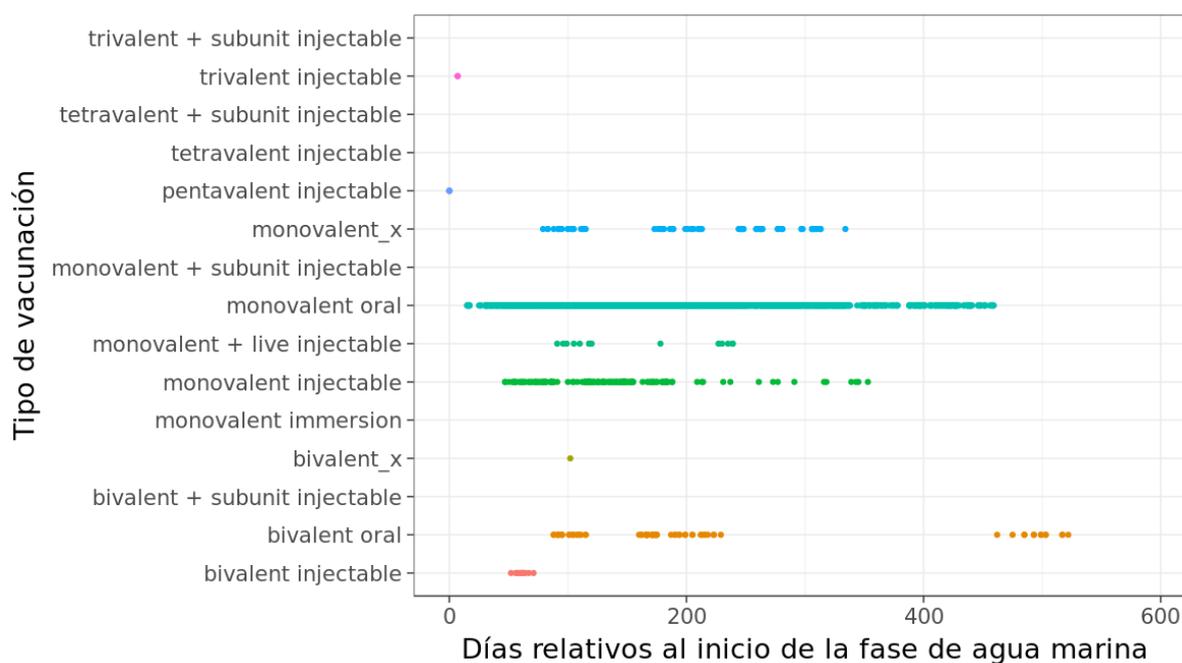
Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

Figura 1 Cantidad de eventos de vacunación contra SRS en el tiempo (en relación con el comienzo de la fase de agua marina), por tipo de vacuna



Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

Figura 2 Tiempo de los eventos de vacunación contra SRS, por tipo de vacunación



Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

Figura 3 Tiempo de los eventos de vacunación contra SRS en agua marina, por tipo de vacunación

3.2.2 Regímenes de vacunación

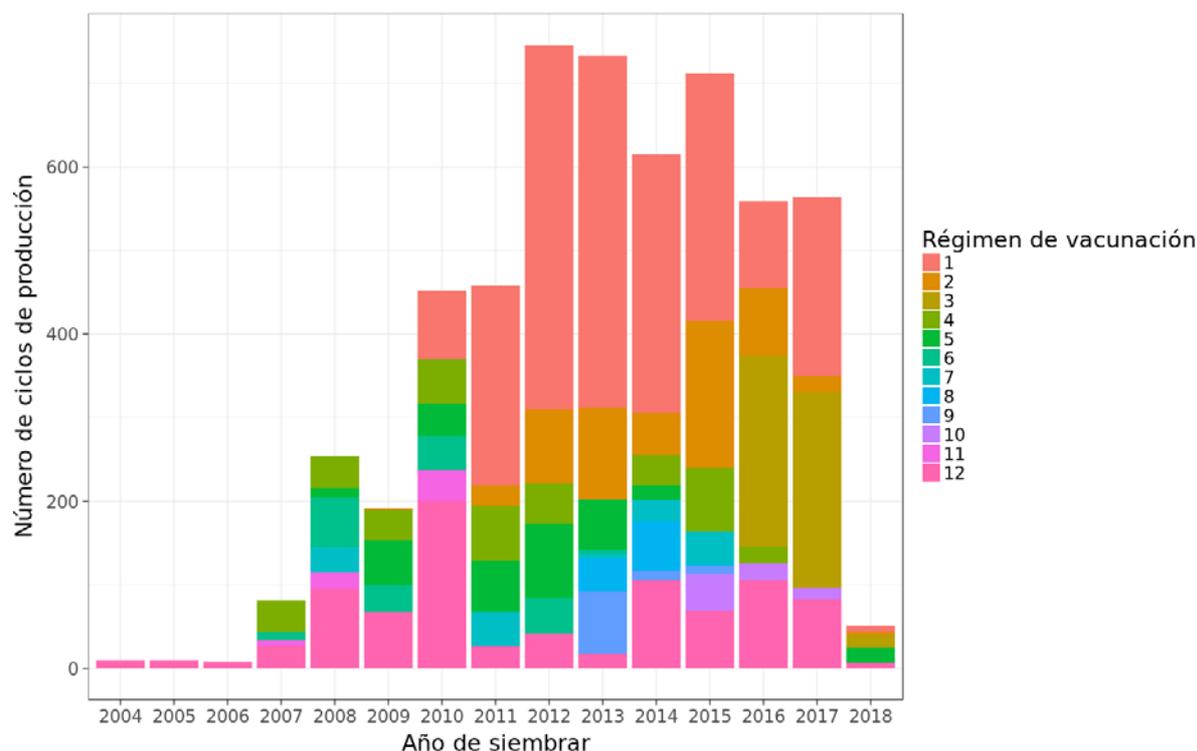
Los regímenes de vacunación se definen por la combinación de tipos de vacunación administrados, independiente de la cantidad total de vacunaciones, la secuencia o el tiempo. En agua dulce, el régimen más común constó solo de vacunas inyectables pentavalentes. La mayoría de los otros regímenes populares en agua dulce consistió en un solo tipo de vacuna inyectable y tres de los 11 regímenes más populares constó de dos tipos de vacunas (Tabla 4).

Tabla 4 Frecuencia de los regímenes de vacunación contra SRS más comunes en la fase de agua dulce de la producción

ID de régimen	Régimen de vacunación	Cantidad de ciclos de producción
1	inyectable pentavalente	2 109
2	inyectable bivalente	554
3	inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente	479
4	inyectable trivalente	411
5	inyectable subunitaria bivalente	350
6	inyectable subunitaria trivalente	191
7	inyectable tetravalente	140
8	inyectable bivalente + inyectable monovalente	101
9	bivalente_x	96
10	inyectable bivalente + inyectable viva monovalente	80
11	monovalente_x	63
12	otros regímenes	872

Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

En 2016 ocurrió un cambio notorio con la introducción de una vacuna inyectable viva monovalente. La combinación de esta con una vacuna inyectable pentavalente (régimen de agua dulce #3) ha sido la vacunación en agua dulce más popular desde 2016 (Figura 4).



Regímenes de vacunación en agua dulce: 1 = inyectable pentavalente; 2 = inyectable bivalente; 3 = inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente; 4 = inyectable trivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 7 = inyectable tetravalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 9 = bivalente_x; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 11 monovalente_x; 12 = otro.

Figura 4 Frecuencia de diferentes regímenes de vacunación, por año de siembra

La mayoría (78%) de los ciclos de producción no recibió vacunaciones de "refuerzo" durante la fase de agua marina. De los ciclos que fueron vacunados en agua marina, el régimen predominante constó solo de vacunas orales monovalentes (Tabla 5).

Tabla 5 Frecuencia de los regímenes de vacunación contra SRS más comunes en la fase de agua marina de la producción

Cantidad	Régimen de vacunación	Cantidad de ciclos de producción
0	sin vacunaciones en agua marina	4 240
1	oral monovalente	1 017
2	oral bivalente	40
3	monovalente_x	38
4	otros regímenes	111

Nota: el sufijo _x indica que no fue posible verificar la vía de administración

3.2.3 Cantidad de vacunaciones

Según nuestra definición de un evento de vacunación distintivo (según se describe en la sección 2.1), la mayoría de los peces de todas las especies recibió una o dos vacunaciones contra SRS durante la fase de agua dulce de la producción (Figura 5). De los 5 446 ciclos de producción incluidos en el análisis, solo 533

(10%) recibieron 3 vacunaciones y 188 (3%) recibieron 4 vacunaciones. Un ciclo de salmón Coho pareció haber recibido 5 vacunaciones contra SRS en agua dulce.

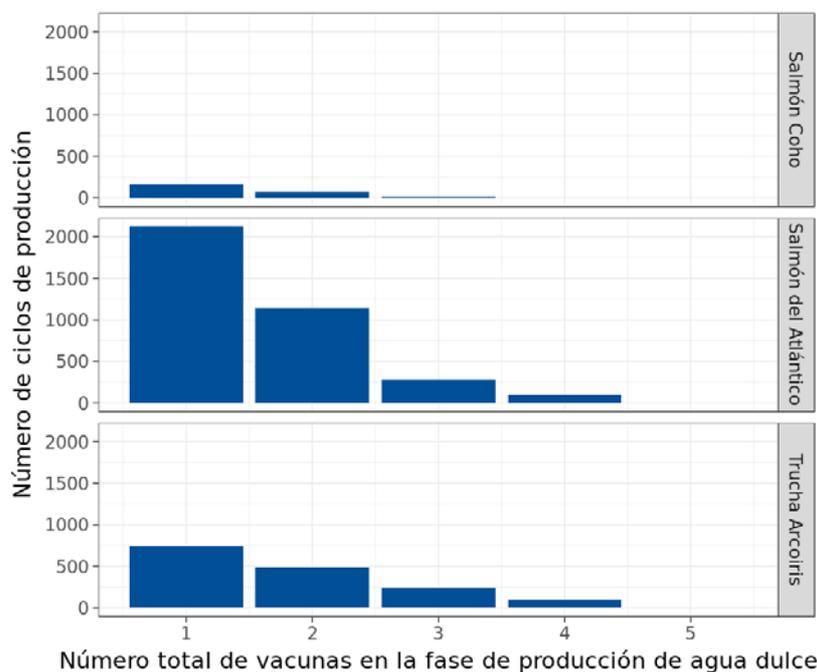


Figura 5 Cantidad total de vacunaciones contra SRS en la fase de agua dulce del ciclo de producción

La mayoría (78%) de los ciclos de producción en todas las especies no fue vacunada contra SRS durante la fase de agua marina de la producción (Figura 6). La proporción de ciclos que recibió al menos una vacunación de "refuerzo" contra SRS en agua marina fue mayor en el salmón del Atlántico (28%), seguida con el salmón Coho (22%) y la trucha arcoíris (9%). Debido al bajo número de ciclos de salmón del Atlántico que recibieron cuatro vacunaciones en agua marina (13 ciclos, todos del mismo centro marino), los agrupamos en el análisis con ciclos que recibieron tres vacunaciones en agua marina. De manera similar, agrupamos 16 ciclos de trucha arcoíris que recibieron dos vacunaciones en agua marina con ciclos que recibieron una vacunación en agua marina.

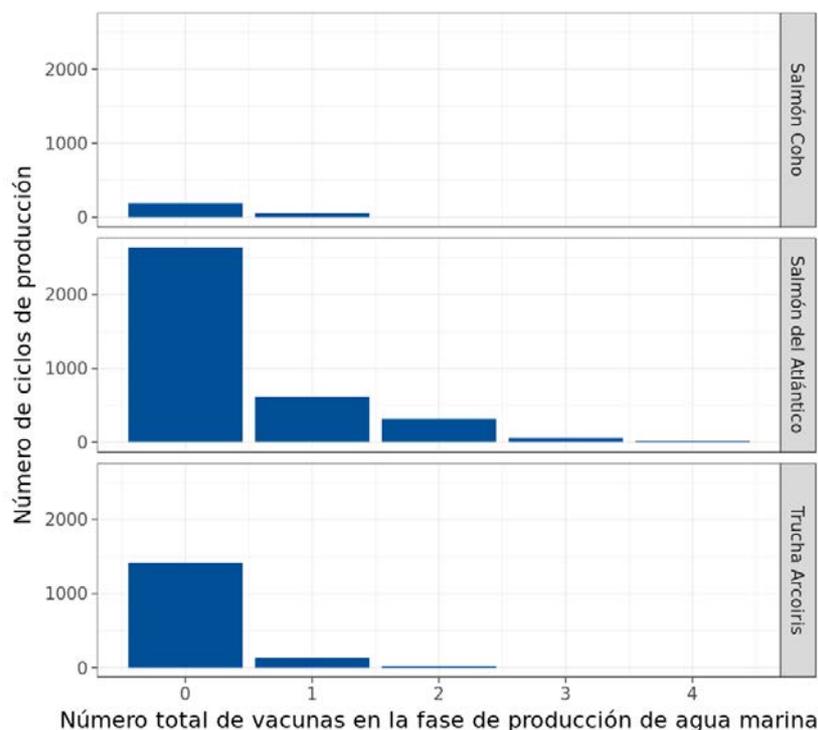


Figura 6 Cantidad total de vacunaciones contra SRS en la fase de agua marina del ciclo de producción

3.3 Brotes de SRS y mortalidad atribuida a SRS

La tasa de mortalidad atribuida a SRS varió entre especies. En todas las especies, la distribución de la tasa de mortalidad fue altamente asimétrica en dirección positiva. SRS fue menos severa en el salmón Coho, con 44 (18%) de ciclos que no reportaron mortalidad atribuida a SRS y una tasa mediana de mortalidad por SRS a lo largo de todos los ciclos de 0,32 por cada 100 000 peces-semanas en riesgo. En el salmón del Atlántico, 331 (9%) de los ciclos reportaron no tener mortalidad por SRS y la tasa mediana de mortalidad por SRS fue 6,96 por cada 100 000 peces-semanas en riesgo. En la trucha arcoíris, 193 (12%) de los ciclos reportaron no tener mortalidad por SRS y la tasa mediana de mortalidad por SRS fue 59,94 por cada 100 000 peces-semanas en riesgo. Las estadísticas de resumen de las tasas de mortalidad atribuidas a SRS se muestran en Tabla 6 y se presentan gráficamente (en escala logarítmica) en Figura 7.

Tabla 6 Tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo (por 100 000 peces-semana en riesgo), por especie

Especie	Mín.	1° cuartil	Mediana	Media	3° cuartil	Máx.
Salmón Coho			0,32	4,24	3,82	72,55
Salmón del Atlántico			6,96	23,53	24,54	942,40
Trucha arcoíris			59,94	147,70	208,00	3 600,00

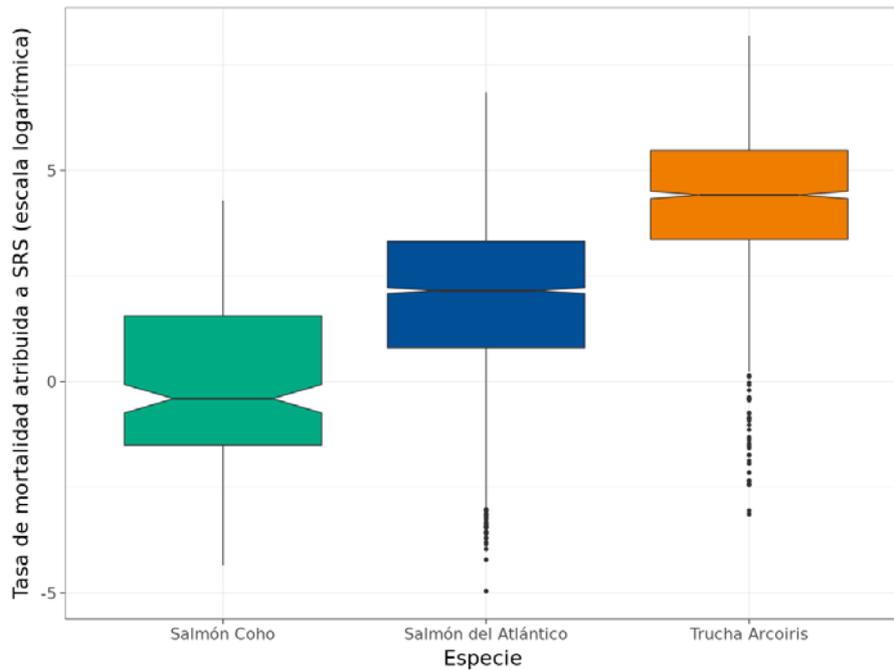


Figura 7 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semana en riesgo), por especie, para ciclos que reportaron mortalidad por SRS diferente a cero

En el salmón del Atlántico, la tasa de mortalidad atribuida a SRS fue mayor (mediana 10,4; media 83,4 por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el tercer semestre de producción (366-548 días después de la siembra), que corresponde al período cuando la mayoría (74%) de los ciclos se cosechó (Figura 8).

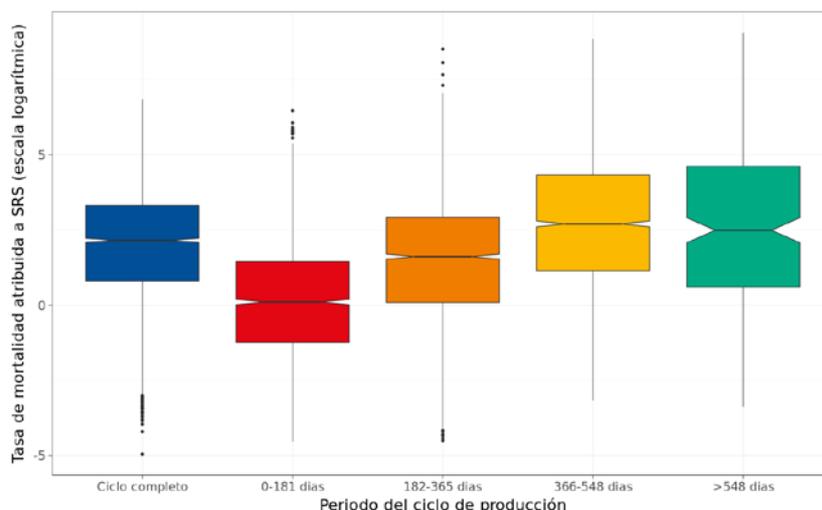


Figura 8 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el salmón del Atlántico en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina

En el salmón Coho, la mortalidad atribuida a SRS fue mayor (mediana 0,75; media 11,5 por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el segundo semestre de producción (182-365 días después de la siembra), que también corresponde al período cuando la mayoría (99%) de los ciclos se cosechó (Figura 9).

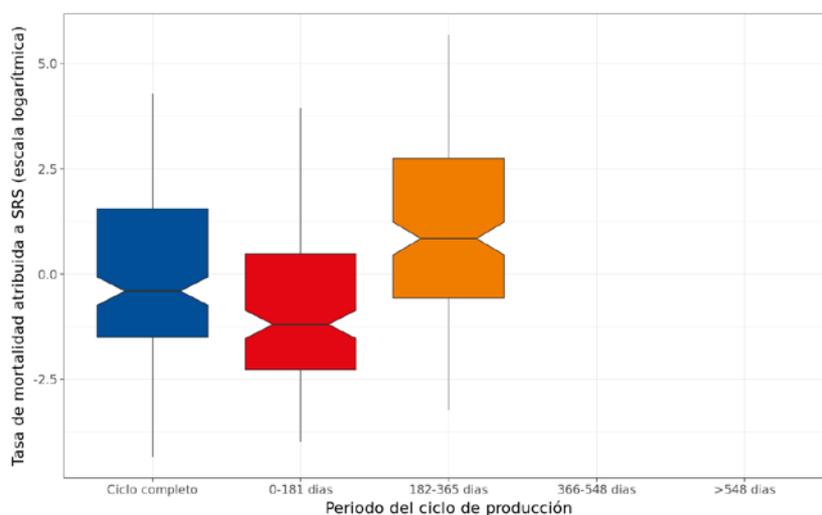


Figura 9 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en el salmón del Atlántico en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina

En la trucha arcoíris, al igual que en el salmón Coho, la tasa más alta de mortalidad atribuida a SRS (mediana 129,3; media 357 por 100 000 peces-semanas en riesgo) ocurrió durante el segundo semestre de producción (182-365 días después de la siembra), que también corresponde al período cuando la mayoría (86%) de los ciclos se cosechó (Figura 10).

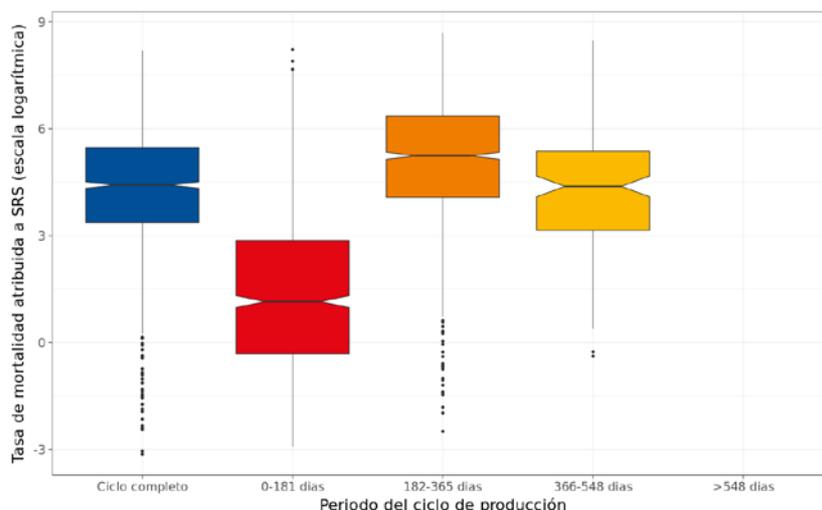


Figura 10 Tasa de mortalidad atribuida a SRS logarítmica (por 100 000 peces-semanas en riesgo) en la trucha arcoíris en diferentes períodos del ciclo de producción en agua marina

Al menos un brote de SRS (consulte la definición en la sección 2.2.4) ocurrió en 58% de los ciclos del salmón del Atlántico, 20% de los ciclos del salmón Coho y 84% de los ciclos de trucha arcoíris. El tiempo al primer brote, relacionado con la siembra, fue bastante variable dentro de las especies, con una mediana de 206 días (2 334 unidades térmicas acumuladas) en la trucha arcoíris, 226 días (2 530 unidades térmicas acumuladas) en el Coho y 318 días (3 594 unidades térmicas acumuladas) en el salmón del Atlántico (Figura 11).

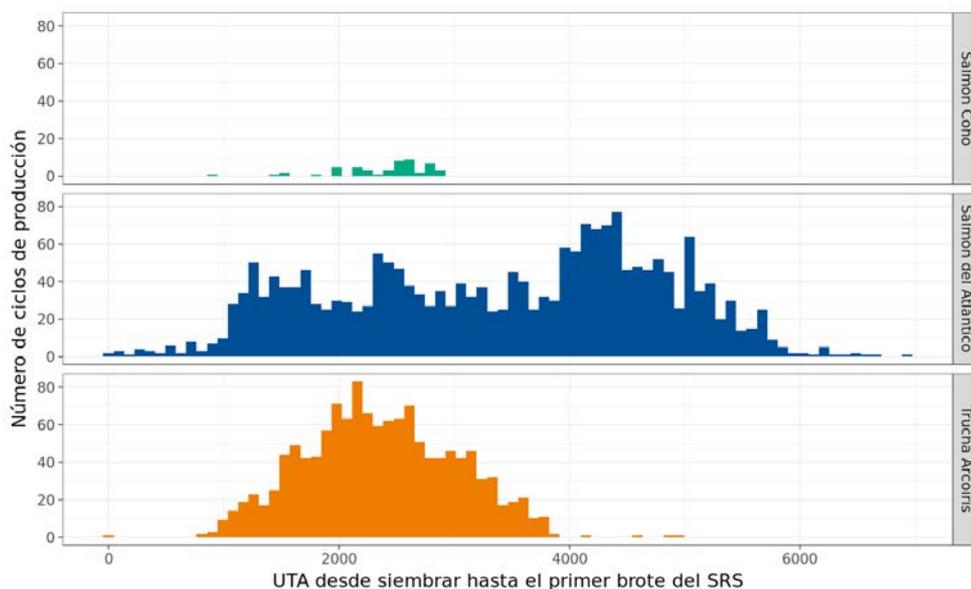


Figura 11 Distribución del período (unidades térmicas acumuladas) desde la siembra al primer brote de SRS, por especie

3.4 Factores de manejo y ambientales

La duración mediana del ciclo de producción en agua marina en el salmón del Atlántico fue de 5 348 unidades térmicas acumuladas (rango intercuartil [IQR] 4 759-5 776) o 472 días (IQR 422-515). Para el salmón Coho, la mediana de duración del ciclo de producción en agua marina fue 2 995 unidades térmicas acumuladas (IQR 2 712-3 253) o 262 días (IQR 242-279) y para la trucha arcoíris, la mediana de duración fue de 3 647 unidades térmicas acumuladas (IQR 3 337-3 945) o 325 días (IQR 298-346)(Figura 12).

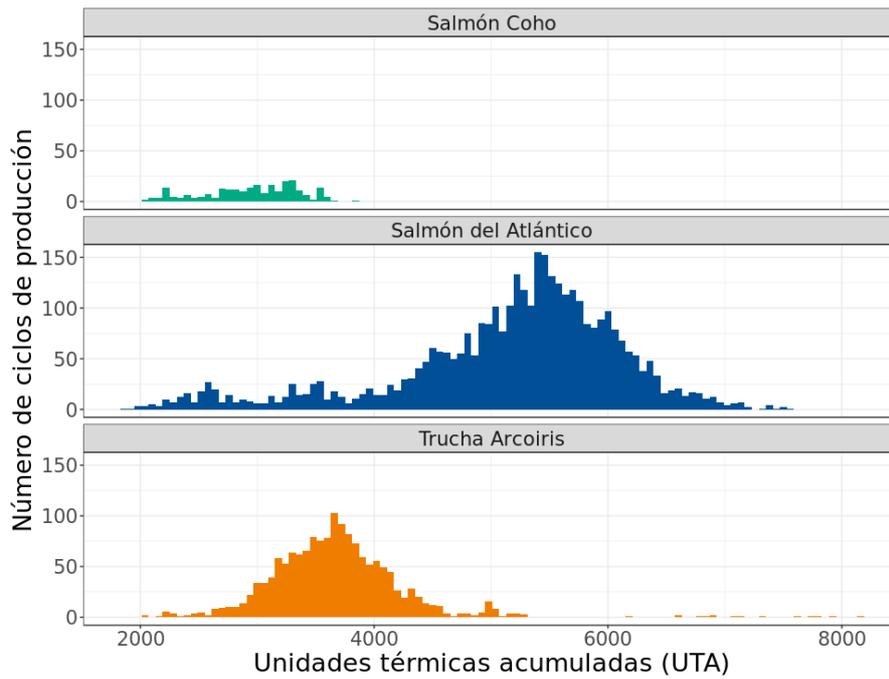


Figura 12 Duración (unidades térmicas acumuladas) de la fase en agua marina del ciclo de producción, por especie

La mediana de peso de salmónes jóvenes al momento de la siembra fue 134g (IQR 107-182) para el salmón del Atlántico, 239g (IQR 167-332) para el salmón Coho y 154g (IQR 139-190) para la trucha arcoíris.

La distribución de cuatro variables directa o indirectamente vinculadas al manejo se presenta en Tabla 7.

Tabla 7 Estadísticas de resumen de la tasa de mortalidad de salmones jóvenes, tasa de mortalidad atribuida a otras causas infecciosas, días de tratamiento antibiótico y días de tratamiento piojicida

Variable	Especie	Mín.	1° cuartil	Mediana	Media	3° cuartil	Máx.
Tasa de mortalidad salmones jóvenes*	Salmón Coho				0	10	
	Salmón del Atlántico			0	0	20	0
	Trucha arcoíris			0	0	20	0
Tasa de mortalidad: otras causas infecciosas	Salmón Coho					6	8
	Salmón del Atlántico					5	
	Trucha arcoíris					4	8
Días de tratamiento antibiótico	Salmón Coho					2	0
	Salmón del Atlántico					6	15
	Trucha arcoíris					3	9
Días de tratamiento piojicida	Salmón Coho					5	
	Salmón del Atlántico					14	7
	Trucha arcoíris					2	0

*Tasa de mortalidad por 100 000 peces-semanas en riesgo

3.5 Modelamiento multivariable de la tasa de mortalidad atribuida a SRS durante todo el ciclo de producción

3.5.1 Modelo del salmón del Atlántico

Selección del modelo

Hubo dos modelos de la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo que contaron con el soporte de los datos en el salmón del Atlántico (Apéndice 2). El modelo con el mejor soporte fue el modelo multivariable, que incluyó factores relacionados con el régimen de vacunas mismo, así como con factores de manejo (ponderación de Akaike 61%). El modelo que incluyó estos factores, además de factores ambientales, también contó con el soporte de los datos (ponderación de Akaike 39%). Hubo una diferencia de AICc de once puntos entre estos dos modelos y el tercer mejor modelo, lo que sugiere que los dos mejores modelos entregan un ajuste sustancialmente mejor con los datos que cualquier otro modelo.

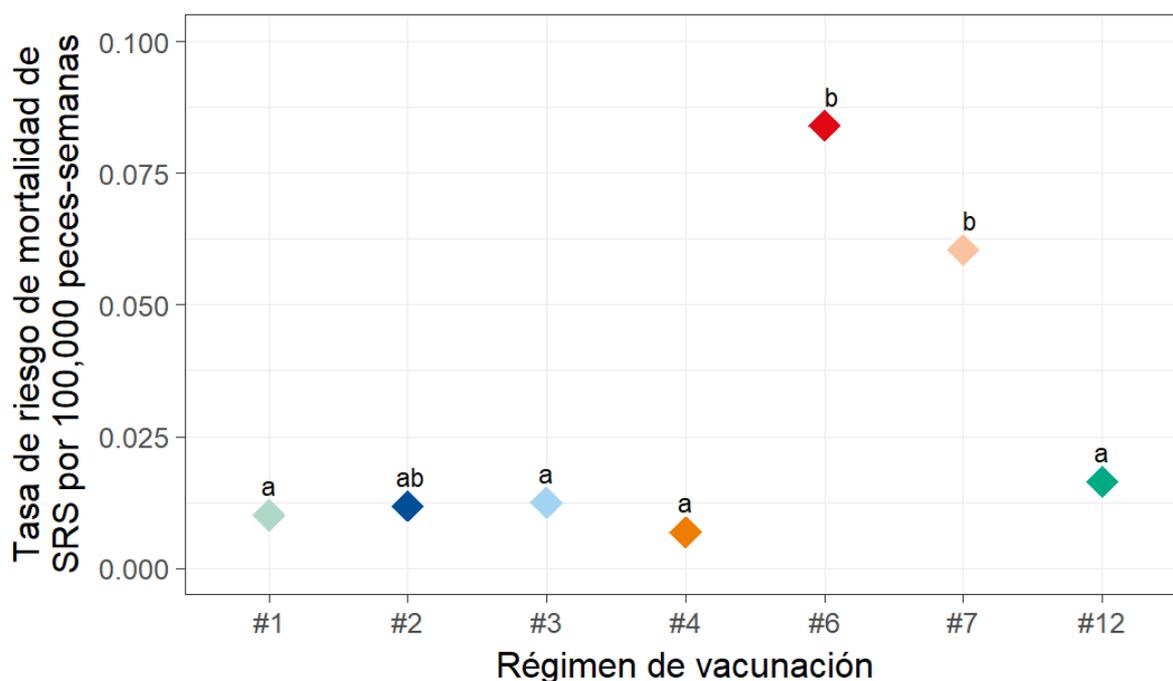
Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

Tabla 8 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potenciación) de mortalidad atribuida a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones del salmón del Atlántico

Variable		Coeficiente de tasa	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#1	0,58	0,39	0,84	<0,01
	#2	0,79	0,16	3,81	0,77
	#3	0,77	0,46	1,28	0,31
	#4	0,39	0,21	0,72	<0,01
	#6	6,98	2,62	18,59	<0,01
	#7	3,48	1,46	8,33	0,01
Régimen de vacunación en agua marina	Sin vacunación	1,00	referencia		
	Al menos una vez	1,06	0,79	1,43	0,68
Año de siembra	2010	0,01	0,01	0,02	<0,01
	2011	0,60	0,37	0,97	0,04
	2012	0,56	0,34	0,95	0,03
	2013	1,00	referencia		
	2014	2,12	1,23	3,65	0,01
	2015	0,58	0,34	0,99	0,05
	2016	0,92	0,52	1,64	0,79
	2017	0,53	0,32	0,87	0,01
	2018	0,28	0,07	1,04	0,06
Latitud		0,88	0,47	1,64	0,69
Longitud		0,85	0,50	1,45	0,55
Temperatura promedio		1,24	0,70	2,19	0,45
Concentración promedio de oxígeno		0,94	0,78	1,13	0,53
Temporada de siembra	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	0,71	0,48	1,04	0,08
	Invierno	0,88	0,58	1,32	0,53
	Primavera	1,12	0,79	1,58	0,53
Peso de salmónes jóvenes		1,00	0,99	1,01	0,99
Mortalidad inicial de salmónes jóvenes		1,00	0,99	1,01	0,99
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas		1,04	0,92	1,18	0,51
Cantidad de días de antibióticos		2,24	1,94	2,59	<0,01
Cantidad de días de tratamiento piojicida		1,35	1,12	1,62	<0,01

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Régimenes de vacunación en agua dulce: 1 = inyectable pentavalente; 2 = inyectable bivalente; 3 = inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente; 4 = inyectable trivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 7= inyectable tetravalente; 12 = otra.



Los diferentes superíndices indican tasas de mortalidad por SRS totales significativamente diferentes (múltiples comparaciones con ajuste de Tukey). Estas figuras se derivaron desde el modelo correspondiente a los grupos de hipótesis 1 y 3.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 1 = inyectable pentavalente; 2 = inyectable bivalente; 3 = inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente; 4 = inyectable trivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 7 = inyectable tetravalente; 12 = otra.

Figura 13 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo en el salmón del Atlántico

El régimen de vacunación en agua dulce tuvo una asociación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo (Tabla 8).

Los regímenes de vacunación en agua dulce #1 y #4 se asociaron a tasas de mortalidad por SRS más bajas que el régimen de referencia (#12), mientras que los regímenes #6 y #7 se asociaron a una mayor tasa de mortalidad. El coeficiente de tasa para el régimen #1 fue 0,58, que indica que la tasa de mortalidad por SRS durante el ciclo completo se redujo en 42% cuando se vacuna al pez con ese régimen en comparación con el régimen de referencia. El régimen #4 se asoció con una reducción en la mortalidad de 61%. Los regímenes #6 y #7 se asociaron con una mortalidad por SRS 5 y 4 veces más alta que el régimen de referencia, respectivamente.

Estos coeficientes de tasa se entregan en referencia a los efectos del régimen #12, pero no permiten comparaciones directas entre cada posible par de regímenes de vacunación en agua dulce. Las medias posteriores presentadas en Figura 13 incluyen un ajuste de Tukey para múltiples comparaciones y, por lo tanto, son una prueba conservadora de diferencias por pares entre regímenes. Estos resultados muestran que no hay una diferencia significativa en la tasa de mortalidad por SRS entre los regímenes #1, #3, #4 y #12 después de dar cuenta de otras variables explicativas incluidas en el modelo. De manera similar, no hubo una diferencia significativa entre los regímenes #6 y #7. Sin embargo, los regímenes #1, #3, #4 y #10 se asociaron a menores tasas de mortalidad por SRS que los regímenes #6 y #7, con una reducción de la tasa de mortalidad de entre 73% y 92%, dependiendo de los regímenes considerados. Finalmente, no se encontró que el régimen #2 fuera diferente a ninguno de los otros regímenes.

Notoriamente, la vacunación en agua marina (como variable binaria) no tuvo una asociación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo. Debido a la baja cantidad de observaciones para los diferentes regímenes de vacunación en agua marina, la inclusión de regímenes de vacunación en agua marina en diferentes niveles en el modelo lleva a la inestabilidad del modelo y evitan la interpretación de los resultados. Consecuentemente, los diferentes regímenes se

agruparon como uno y se compararon con ciclos de producción donde no se aplicó vacunación en agua marina.

El efecto de cuatro de las variables de exposición sobre la mortalidad por SRS fue estadísticamente significativo. La tasa de mortalidad por SRS durante el ciclo completo varió con:

- la cantidad de días de tratamiento antibiótico: más días de tratamiento antibiótico se asociaron con una mayor tasa de mortalidad por SRS
- la cantidad de días de tratamiento piojicida: más días de tratamiento piojicida se asociaron con una mayor tasa de mortalidad por SRS
- el año de siembra: los peces sembrados en 2014 tuvieron una mortalidad por SRS más alta que aquellos sembrados durante 2013 (año de referencia), mientras que los peces sembrados en 2010, 2011, 2012, 2015, 2017 y 2018 tuvieron una mortalidad por SRS más baja
- la temporada de siembra: los peces sembrados durante el otoño (sembrados durante las semanas calendarias 14-26) tuvieron una mortalidad por SRS menor que los peces sembrados en verano; no hubo una diferencia significativa para el invierno y la primavera comparados con el verano.

3.5.2 Modelo de la trucha arcoíris

Selección del modelo

Dos modelos de la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo contaron con el soporte de los datos en la trucha arcoíris (Apéndice 2). El modelo con más soporte fue el modelo multivariable que incluye factores relacionados con el régimen de vacunas mismo, así como factores de manejo y ambientales (ponderación de Akaike 99%). El modelo máximo tuvo un menor soporte de los datos (1%). Hubo una diferencia de AICc de cuarenta puntos entre los dos modelos soportados y el tercer mejor modelo, lo que sugiere que los dos mejores modelos entregan un ajuste a los datos sustancialmente mejor.

Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

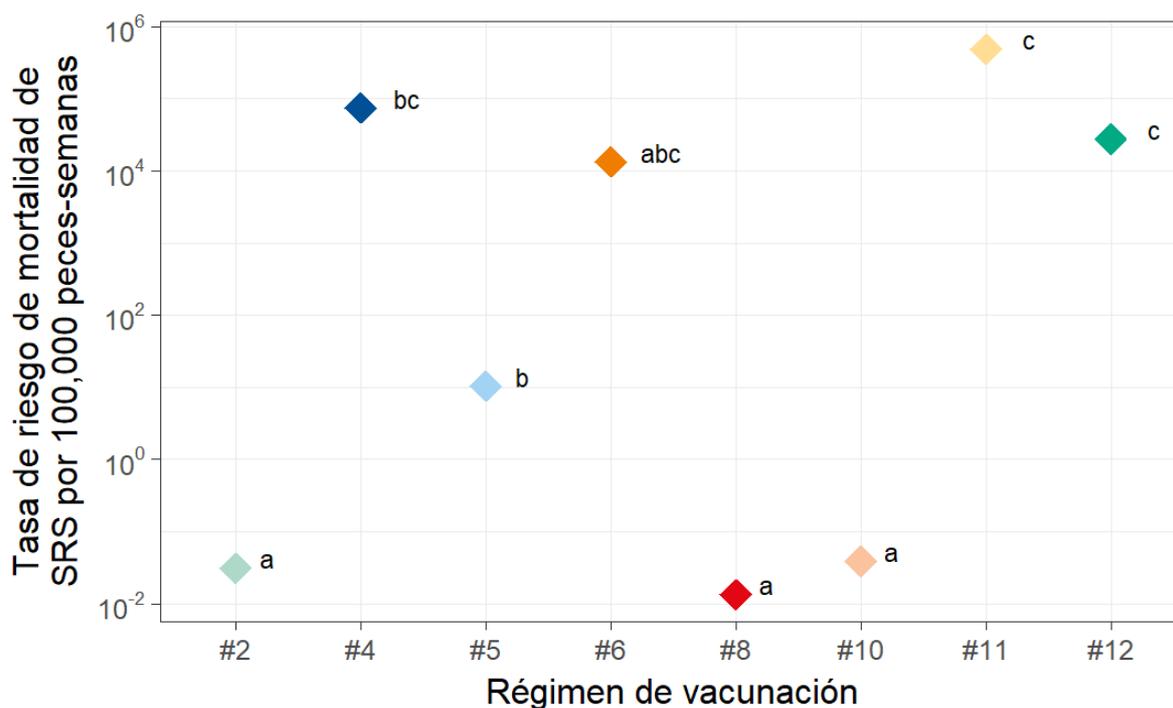
Tabla 9 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potencia) de mortalidad en base a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones en trucha arcoíris

Variable		Coeficiente de tasa	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#2	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	#4	2,72	0,01	669,14	0,72
	#5	<0,01	<0,01	0,01	<0,01
	#6	0,49	<0,01	5 266,52	0,88
	#8	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	#10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	#11	17,72	1,89	166,43	0,01
Año de siembra	2010	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	2011	0,01	<0,01	0,06	<0,01
	2012	0,01	<0,01	0,05	<0,01
	2013	1,00	referencia		
	2014	0,07	0,02	0,30	<0,01
	2015	0,02	<0,01	0,09	<0,01
	2016	0,56	0,12	2,61	0,46
	2017	0,00	<0,01	0,05	<0,01
Latitud		0,0815	0,004	1,52	0,09

Variable	Coefficiente de tasa	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P	
Longitud	0,46	0,06	3,68	0,47	
Temperatura promedio	9,47	4,77	18,81	<0,01	
Concentración promedio de oxígeno	1,80	1,14	2,84	0,01	
Temporada	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	0,30	0,13	0,71	0,01
	Invierno	0,14	0,06	0,32	<0,01
	Primavera	0,47	0,20	1,14	0,09
Peso de salmones jóvenes	0,97	0,70	1,35	0,99	
Mortalidad inicial de salmones jóvenes	1,00	0,86	1,17	1,00	
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas	0,97	0,78	1,20	0,75	
Cantidad de días de antibióticos	0,66	0,42	1,05	0,08	
Cantidad de días de tratamiento piojicida	1,21	0,72	2,03	0,08	

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 4 = inyectable trivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 11 = monovalente_x; 12 = otro.



Los diferentes superíndices indican tasas de mortalidad por SRS totales significativamente diferentes (múltiples comparaciones con ajuste de Tukey). Estas figuras se derivaron desde el modelo correspondiente a los grupos de hipótesis 1, 3 y 4. Note que el eje vertical está en la escala logarítmica.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 4 = inyectable trivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 11 = monovalente_x; 12 = otro.

Figura 14 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo

La vacunación en agua marina se usó en menos de 10% de los ciclos de producción en la trucha arcoíris, que lleva a grandes estimaciones de error estándar cuando se incluyeron como un efecto fijo en los modelos. Consecuentemente, se excluyó para el análisis para esta especie.

La vacunación en agua dulce tuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad por SRS durante el ciclo completo (Tabla 9). En particular, los regímenes de vacunación en agua dulce #2, #5, #8 y #18 se asociaron con una menor tasa de mortalidad por SRS que el régimen de referencia (#12), mientras que el régimen #11 se asoció con una mayor tasa de mortalidad. El coeficiente de tasa para los regímenes #2, #5, #8 y #10 fue menos de 0,01, lo que indica que la tasa de mortalidad por SRS en todo el ciclo se redujo en 99% cuando se vacuna a los peces con estos regímenes, comparados con el régimen de referencia. El régimen #11 se asoció con una tasa de mortalidad por SRS 18 veces mayor que el régimen de referencia.

Las comparaciones por pares de todos los regímenes de vacunación en agua dulce (Figura 14) muestran que los regímenes #2, #8 y #10 se asociaron con una tasa de mortalidad significativamente menor que el régimen #5, que a su vez se asoció con una tasa de mortalidad significativamente menor que los regímenes #11 y #12. Los regímenes #2, #8 y #9 también se asociaron con una menor mortalidad que el régimen #4. El régimen #6 no se asoció con una mortalidad significativamente menor que cualquier otro régimen.

El efecto de cuatro de las variables de exposición sobre la mortalidad por SRS fue estadísticamente significativo. La tasa de mortalidad por SRS durante el ciclo completo varió con:

- el año de siembra: los peces sembrados en 2013 tuvieron una mortalidad por SRS más alta que aquellos sembrados durante 2010-2012, 2014, 2015 y 2017
- La temporada de siembra: los peces sembrados durante el otoño y el invierno tuvieron menor mortalidad por SRS que los peces sembrados en verano; no hubo una diferencia significativa para la primavera comparada con el verano
- La temperatura promedio y la concentración de oxígeno del agua marina: mayores temperaturas y mayores concentraciones de oxígeno se asociaron con una mayor tasa de mortalidad por SRS.

3.5.3 Modelo del salmón Coho

Selección del modelo

Hubo dos modelos de la tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo que contaron con el soporte de los datos en el salmón Coho (Apéndice 2). El modelo con mayor soporte fue el modelo multivariable que incluye todas las variables explicativas usadas en este estudio (ponderación de Akaike de 74%). El segundo modelo más soportado incluyó factores relacionados con el régimen de vacuna mismo, así como a factores de manejo y ambientales (ponderación de Akaike 26%). Hubo una diferencia de AICc de once puntos entre los dos modelos soportados y el tercer mejor modelo, lo que sugiere que los dos mejores modelos entregan un ajuste a los datos sustancialmente mejor.

Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

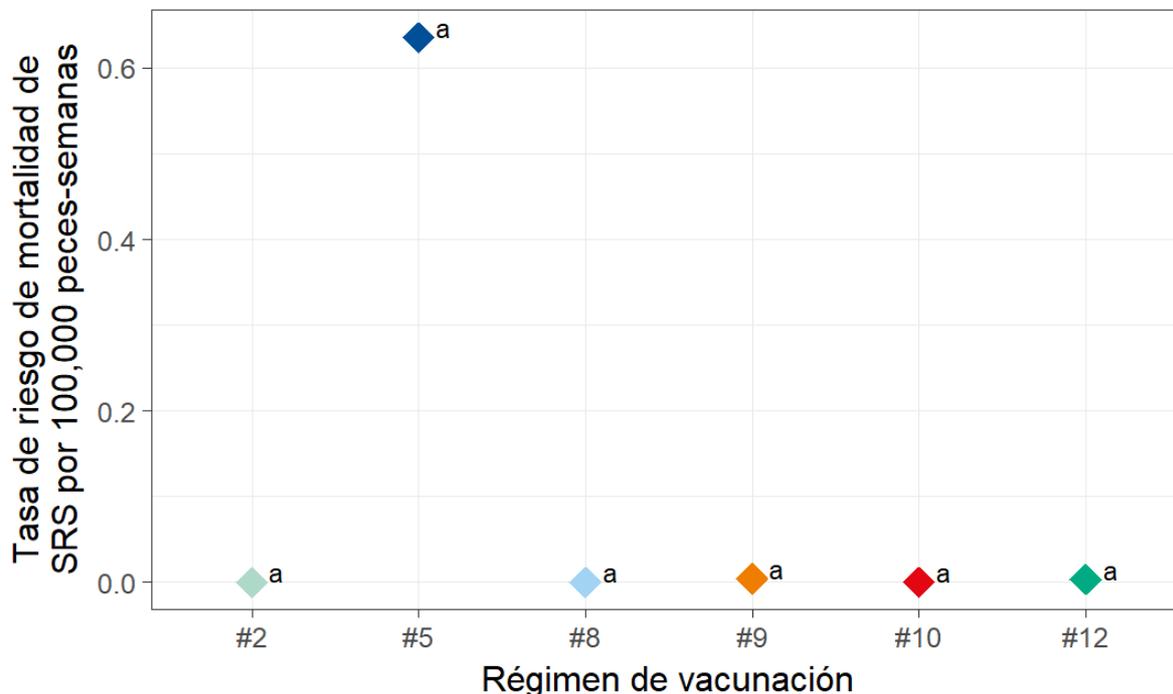
Tabla 10 Coeficientes de tasa ajustados (o sea, coeficientes de modelo con potenciación) de mortalidad atribuida a SRS en base al promedio del modelo para las observaciones del salmón Coho

Variable		Coeficiente de tasa	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#2	<0,01	<0,01	42,59	0,25
	#5	63,56	<0,01	> 1 000	0,78
	#8	0,01	<0,01	> 1 000	0,50
	#9	1,41	0,02	107,19	0,88
	#10	0,01	<0,01	> 1 000	0,60
Régimen de vacunación en agua marina	Sin vacunación	1,00	referencia		
	Al menos una vez	1,50	<0,01	791,38	0,90

Variable		Coefficiente de tasa	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Año de siembra	2013	<0,01	<0,01	0,11	0,02
	2014	0,32	<0,01	81,03	0,68
	2015	1,00	referencia		
	2016	<0,01	<0,01	33,07	0,14
	2017	2,92	<0,01	> 1 000	0,86
	2018	0,00	<0,01	0,77	0,05
Latitud		0,36	<0,01	119,23	0,73
Longitud		0,02	<0,01	24,12	0,28
Temperatura promedio		22,12	1,96	250,14	0,01
Concentración promedio de oxígeno		0,20	<0,01	403,83	0,68
Temporada	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	2,15	0,03	144,75	0,72
	Primavera	2,66	0,01	707,17	0,73
Peso de salmones jóvenes		0,67	0,15	2,978	0,59
Tasa de mortalidad inicial de salmones jóvenes		2,09	0,66	6,63	0,21
Tasa de mortalidad por otras enfermedades infecciosas		1,83	0,45	7,44	0,40
Cantidad de días de antibióticos		15,01	0,40	560,13	0,14
Cantidad de días de tratamiento piojicida		11,64	0,03	> 1 000	0,42

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Régimenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 9 = bivalente_x; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 12 = otro.



Los diferentes superíndices indican tasas de mortalidad por SRS totales significativamente diferentes (múltiples comparaciones con ajuste de Tukey). Estas figuras se derivaron desde el modelo promediado.

Régimenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 9 = bivalente_x; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 12 = otro.

Figura 15 Medias marginales posteriores y comparaciones del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo en el salmón Coho

Ninguna de las exposiciones primarias (régimen de vacunación en agua dulce y en agua marina) tuvo una asociación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo en el salmón Coho (Tabla 10, Figura 15).

El efecto de dos de las variables de exposición sobre la mortalidad por SRS fue estadísticamente significativo. La tasa de mortalidad por SRS durante el ciclo completo varió con:

- el año de siembra: los peces sembrados en 2013 o 2018 tuvieron una mortalidad por SRS más baja que aquellos sembrados durante 2015, mientras no hubo diferencia significativa para los otros años
- la temperatura promedio del agua marina: temperaturas más altas se asociaron con una mayor tasa de mortalidad por SRS.

3.5.4 Potencia explicativa y distribución de varianza

La estimación r^2 para los modelos con más soporte fue más baja en el salmón del Atlántico (19%), intermedia en el salmón Coho (35-38%) y más alta en la trucha arcoíris (46%) (Figura 16). En todas las especies, la inclusión de las variables explicativas aumentó sustancialmente la potencia explicativa de los modelos.

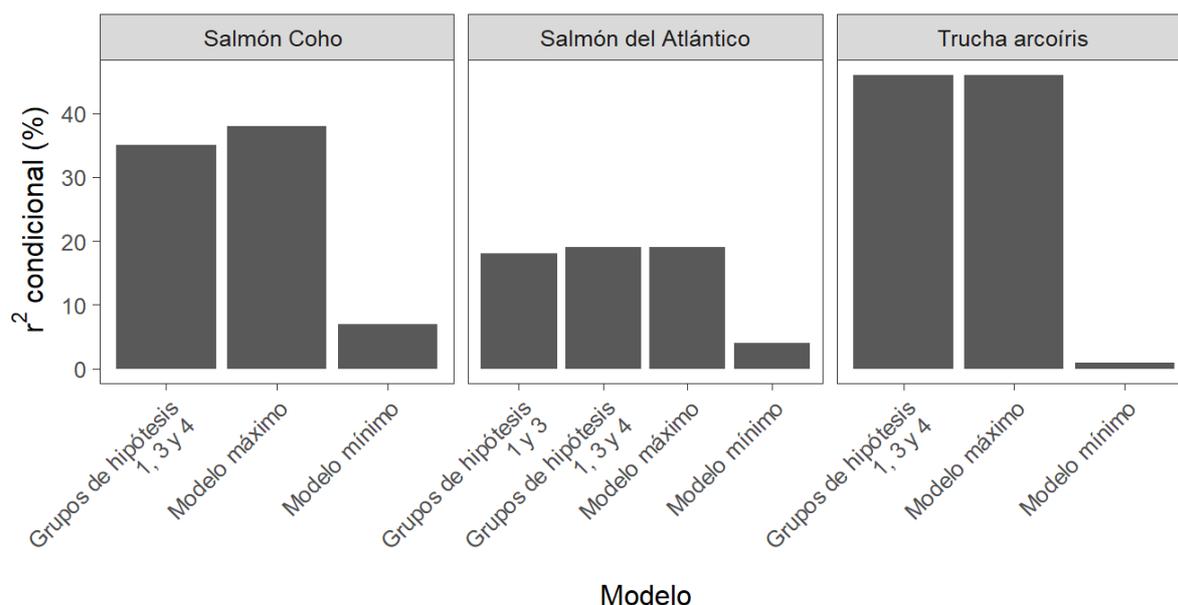
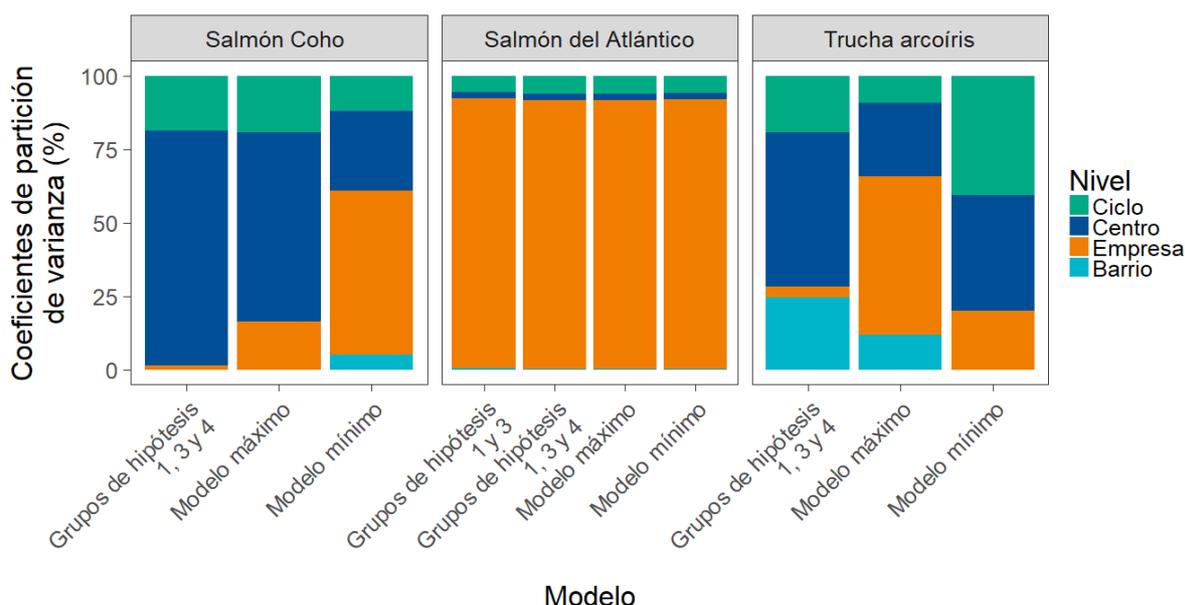


Figura 16 r^2 condicional por modelo y especie

En el salmón del Atlántico, la inclusión de las variables explicativas no afectó la distribución de la varianza sin explicación a diferentes niveles de agrupación (Figura 17). La mayoría (93%) de la varianza sin explicación en los modelos de salmón del Atlántico ocurrió a nivel de empresa. En el salmón Coho hubo poca variación sin explicación a nivel de empresa, y la mayoría de la variación sin explicación en los modelos soportados por los datos (64% a 77% dependiendo del modelo considerado) ocurrió a nivel de centro. En la trucha arcoíris, la distribución de la varianza sin explicación fue más homogénea a lo largo de diferentes niveles. En el modelo con mejor soporte, el efecto aleatorio específico del centro capturó la mitad de la varianza sin explicación, mientras que el resto se distribuyó principalmente en barrio y ciclo de producción.



Nota: los coeficientes de partición de varianza para todos los niveles, excepto el nivel residual, son equivalentes a los coeficientes de correlación intra-clase

Figura 17 Distribución de los coeficientes de partición de varianza por modelo y especie

3.6 Modelamiento multivariable del tiempo hasta el primer brote de SRS

3.6.1 Modelo del salmón del Atlántico

Selección del modelo

El único modelo soportado por los datos en el salmón del Atlántico fue el modelo máximo que contiene todas las variables explicativas desde los cuatro grupos de hipótesis, con una ponderación de Akaike de 100% (Apéndice 3). Hubo una diferencia de AICc de 33 puntos con el segundo mejor modelo, clasificado por el proceso de selección, que sugiere que el modelo máximo entrega un ajuste sustancialmente mejor a los datos que cualquier otro modelo. Debido a la distribución de la ponderación de Akaike, el modelo promediado presentado en el siguiente párrafo es, efectivamente, equivalente al modelo máximo.

Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

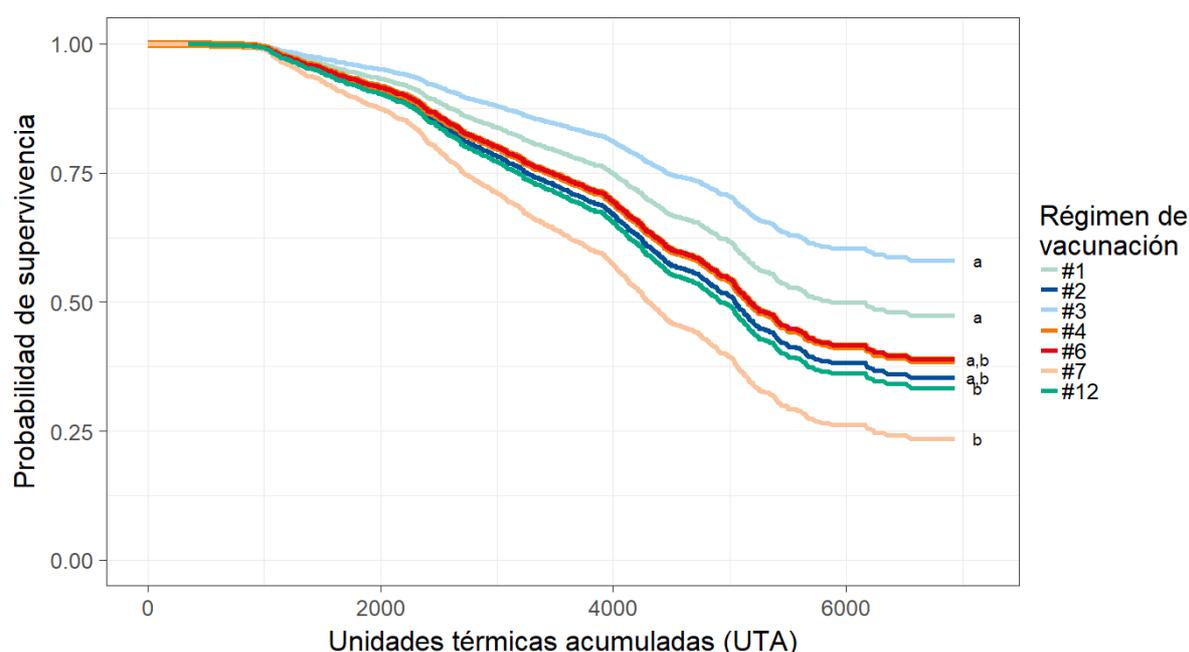
Tabla 11 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en salmón del Atlántico

Variable		Coefficiente de riesgo	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#1	0,68	0,48	0,96	0,03
	#2	0,91	0,43	1,89	0,79
	#3	0,49	0,31	0,79	<0,01
	#4	0,79	0,44	1,43	0,44
	#6	0,67	0,30	1,52	0,34
Régimen de vacunación en agua marina	#7	1,22	0,68	2,17	0,51
	Sin vacunación	1,00	referencia		

Variable		Coefficiente de riesgo	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
	Al menos una vez	0,98	0,74	1,31	0,91
Año de siembra	2010	0,56	0,24	1,28	0,17
	2011	1,32	0,65	2,69	0,44
	2012	0,95	0,50	1,80	0,87
	2013	1,00	referencia		
	2014	1,51	0,89	2,58	0,13
	2015	1,27	0,73	2,21	0,40
	2016	1,38	0,74	2,55	0,31
	2017	2,32	1,12	4,80	0,02
	2018	0,00	0,00	0,00	<0,01
Latitud		1,05	0,70	1,57	0,82
Longitud		0,73	0,58	0,91	0,01
Temperatura promedio		1,29	1,01	1,66	0,05
Concentración promedio de oxígeno		0,91	0,75	1,10	0,31
Temporada	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	0,82	0,52	1,29	0,38
	Invierno	1,21	0,78	1,87	0,39
	Primavera	1,24	0,83	1,86	0,29
Peso de salmones jóvenes		1,27	1,04	1,54	0,02
Mortalidad inicial de salmones jóvenes		0,96	0,87	1,06	0,41
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas		1,12	1,03	1,21	0,01
Cantidad de días de antibióticos		1,50	1,27	1,77	<0,01
Cantidad de días de tratamiento piojicida		1,06	0,86	1,30	0,60

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Régimenes de vacunación en agua dulce: 1 = inyectable pentavalente; 2 = inyectable bivalente; 3 = inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente; 4 = inyectable trivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 7 = inyectable tetravalente; 12 = otra.



Los diferentes superíndices indican curvas de supervivencia significativamente diferentes. Advertencia: los superíndices no incluyen un ajuste para múltiples comparaciones, ya que no hay consenso sobre cómo implementar tal corrección en un análisis de supervivencia. Estas figuras se derivaron desde el modelo máximo. La probabilidad de supervivencia en el eje vertical se refiere a la probabilidad de no haber experimentado un brote de SRS desde el momento de la entrada al mar, según se define en la sección Métodos.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 1 = inyectable pentavalente; 2 = inyectable bivalente; 3 = inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente; 4 = inyectable trivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 7 = inyectable tetravalente; 12 = otra.

Figura 18 Curvas de supervivencia ajustadas y comparación del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre el tiempo hasta el brote de SRS en el salmón del Atlántico

El régimen de vacunación en agua dulce tuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de un brote de SRS (Tabla 11). Los regímenes de vacunación en agua dulce #1 y #3 se asociaron con coeficientes de riesgo menores a uno, o sea, un tiempo esperado más extenso hasta el primer brote comparado con el régimen de referencia (#12). Un coeficiente de riesgo de 0,68 indica que hubo una reducción de 32% en el riesgo esperado para el régimen 1 comparado con el régimen 12. De manera similar, un coeficiente de riesgo de 0,49 indica que hubo una reducción de 51% en el riesgo esperado para el régimen 3 comparado con el régimen 12. Los otros regímenes no se asociaron con un tiempo significativamente diferente al primer brote.

Múltiples comparaciones (Figura 18) mostraron que los regímenes #1 y #3 se asociaron con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de un brote de SRS comparado con los regímenes #7 y #12. Todas las otras comparaciones por pares no fueron significativas.

El régimen de vacunación en agua marina no estuvo asociado significativamente con el riesgo de un brote de SRS. Debido a la baja cantidad de observaciones para los diferentes regímenes de vacunación en agua marina, la inclusión de regímenes de vacunación en agua marina en diferentes niveles en el modelo llevó a la inestabilidad del modelo y evitó la interpretación de los resultados. Consecuentemente, los diferentes regímenes se agruparon como uno solo y se compararon a las observaciones donde no se aplicó vacunación en agua marina.

Se identificaron otras seis variables que tienen una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta el primer brote de SRS:

- una mayor mortalidad por enfermedades infecciosas diferentes a SRS, un mayor peso de salmónes jóvenes, una mayor temperatura y una mayor cantidad de días de antibióticos se asociaron con un menor tiempo hasta el primer brote de SRS.
- centros a una longitud mayor (o sea, más al este) se asociaron con un tiempo más extenso hasta el primer brote
- los peces sembrados en 2017 tuvieron un menor tiempo al primer brote comparados con el año de referencia (2013), mientras que no hubo una diferencia significativa para los otros años; los peces sembrados en 2018 tuvieron un riesgo menor, sin embargo, no es posible interpretar este resultado ya que estos ciclos no habían avanzado mucho al momento del análisis.

3.6.2 Modelo de la trucha arcoíris

Selección del modelo

En la trucha arcoíris, tanto el modelo que corresponde a los grupos de hipótesis 1, 3 y 4 y el modelo máximo contaron con el apoyo de los datos (Apéndice 3). Sus ponderaciones de Akaike fueron 61% y 39%, respectivamente. Hubo una diferencia de AICc de 37 puntos con el tercer mejor modelo, lo que indica que estos modelos tuvieron un ajuste sustancialmente mejor con los datos que cualquier otra combinación de variables.

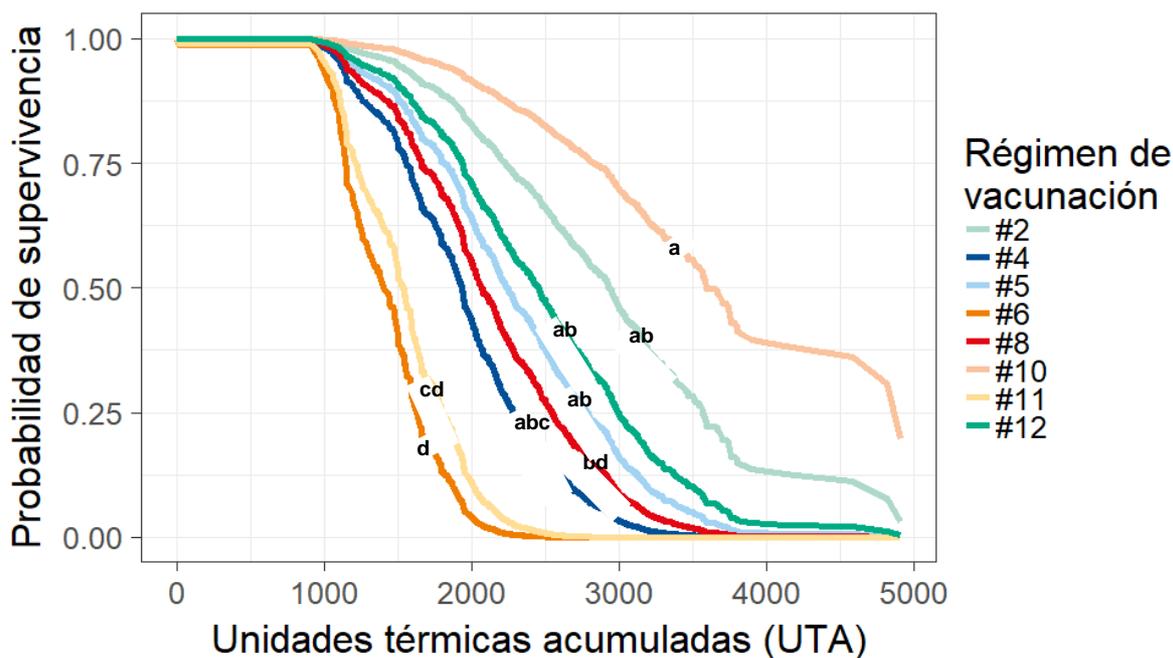
Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

Tabla 12 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en trucha arcoíris

Variable		Coeficiente de riesgo	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#2	0,53	0,10	2,76	0,45
	#4	1,65	0,55	4,95	0,37
	#5	1,00	0,45	2,21	0,99
	#6	5,96	1,63	21,87	0,01
	#8	1,52	0,26	8,93	0,65
	#10	0,25	0,03	1,86	0,18
	#11	6,03	2,64	13,74	<0,01
Año de siembra	2010	0,15	0,04	0,57	0,01
	2011	1,13	0,35	3,62	0,83
	2012	0,64	0,16	2,52	0,52
	2013	1,00	referencia		
	2014	0,15	0,01	2,36	0,18
	2015	0,89	0,16	4,90	0,90
	2016	3,52	0,76	16,28	0,11
	2017	2,72	0,27	27,05	0,39
Latitud		1,43	0,64	3,23	0,38
Longitud		0,90	0,59	1,38	0,63
Temperatura promedio		0,85	0,55	1,33	0,48
Concentración promedio de oxígeno		1,32	1,03	1,68	0,03
Temporada	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	0,84	0,54	1,30	0,43
	Invierno	0,65	0,32	1,30	0,22
	Primavera	1,30	0,58	2,90	0,53
Peso de salmones jóvenes		0,96	0,73	1,25	0,75
Mortalidad inicial de salmones jóvenes		1,00	0,93	1,08	0,94
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas		1,11	1,04	1,20	<0,01
Cantidad de días de antibióticos		0,95	0,90	0,99	0,02
Cantidad de días de tratamiento piojicida		1,68	0,77	3,66	0,19

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 4 = inyectable trivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 11 = monovalente_x; 12 = otro.



Las diferentes etiquetas indican tiempos significativamente diferentes a los primeros brotes de SRS. Advertencia: los superíndices no incluyen un ajuste para múltiples comparaciones, ya que no hay consenso sobre cómo implementar tal corrección en un análisis de supervivencia. Estas figuras se derivaron desde el modelo promediado. La probabilidad de supervivencia en el eje vertical se refiere a la probabilidad de no haber experimentado ningún brote de SRS desde el momento de la entrada al mar, según se define en la sección Métodos.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 4 = inyectable trivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 6 = inyectable subunitaria trivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 11 = monovalente_x; 12 = otro.

Figura 19 Curvas de supervivencia ajustadas y comparación del efecto del régimen de vacunación en agua dulce sobre el tiempo hasta el brote de SRS en la trucha arcoíris

Hubo una asociación estadísticamente significativa entre el régimen de vacunación en agua dulce y el riesgo de un brote de SRS (Tabla 12). Los regímenes de vacunación en agua dulce #6 y #11 se asociaron a un tiempo menor al primer brote que el régimen de referencia (#12). Los coeficientes de riesgo indican que los riesgos esperados fueron 6 veces más altos para los regímenes #6 y #11 que para el régimen de referencia. Los otros regímenes no se asociaron con un tiempo significativamente diferente al primer brote.

Como se describió anteriormente para el salmón del Atlántico, comparaciones múltiples sin ajuste entregan alguna evidencia de otras diferencias entre pares de regímenes de vacunación en agua dulce (Figura 19). Los regímenes #2, #5, #10 y #12 se asociaron a un tiempo más extenso al primer brote que los regímenes #6 y #11. El régimen #10 también se asoció con un tiempo más extenso al primer brote que el régimen #8. Algunas de las diferencias en estas figuras pueden parecer ser contradictorias. Por ejemplo, el régimen #10 se asoció con un tiempo más extenso al brote que el régimen #8 y la diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, aunque la diferencia en las estimaciones de media entre el régimen #10 y el régimen #4 parece ser incluso mayor, no fue estadísticamente significativa. Esto se debe a los errores estándar respectivos de estas estimaciones, producto de la cantidad de observaciones para cada régimen.

Se identificaron otras cuatro variables explicativas que tienen una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta el primer brote de SRS:

- una mayor mortalidad por enfermedades infecciosas diferentes a SRS, una mayor concentración de oxígeno y una menor cantidad de días de antibióticos se asociaron con un menor tiempo al primer brote de SRS

- los peces sembrados en 2010 tuvieron un tiempo más extenso al primer brote comparados con el año de referencia (2013), mientras que no hubo diferencias significativas para los otros años.

3.6.3 Modelo del salmón Coho

Selección del modelo

En el salmón Coho, hubo tres modelos que incluyeron dos grupos de hipótesis que contaron con el soporte de los datos (Apéndice 3). El modelo que incluyó las hipótesis relacionadas con los factores de manejo y ambientales tuvo el mayor soporte (ponderación de Akaike 91%), mientras que los modelos que incluyeron factores de peces y de manejo, y factores de vacuna y ambientales, contaron con algo menos de soporte de los datos (ponderación de Akaike 8% y 1%, respectivamente). Las diferencias de AICc entre los modelos fueron más pequeñas que las observadas anteriormente para las otras dos especies.

Medidas estimadas de efecto derivado de promedio de modelo de los modelos soportados

Tabla 13 Coeficientes de riesgo ajustados (o sea, coeficientes de modelo potenciados) en base al promedio de modelos para las observaciones en salmón Coho

Variable		Coeficiente de riesgo	límite inferior CI 95%	límite superior CI 95%	P
Régimen de vacunación en agua dulce	#12	1,00	referencia		
	#2	1,03	0,41	2,60	0,95
	#5	0,91	0,06	12,89	0,94
	#8	1,04	0,32	3,38	0,94
	#9	1,00	0,77	1,29	0,98
	#10	0,90	0,06	13,95	0,94
Régimen de vacunación en agua marina	Sin vacunación	1,00	referencia		
	Al menos una vez	1,02	0,64	1,62	0,94
Año de siembra	2013	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	2014	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	2015	1,00	referencia		
	2016	<0,01	<0,01	0,00	<0,01
	2017	0,05	<0,01	0,93	0,04
	2018	2,23	<0,01	>1 000	0,83
Latitud		7,97	0,54	117,25	0,13
Longitud		0,20	0,04	1,11	0,07
Temperatura promedio		0,34	0,03	3,46	0,36
Concentración promedio de oxígeno		0,35	0,01	15,18	0,58
Temporada	Verano	1,00	referencia		
	Otoño	5,73	1,96	16,79	<0,01
	Primavera	>1 000	>1 000	>1 000	<0,01
Peso de salmones jóvenes		1,00	0,73	1,36	0,99
Mortalidad inicial de salmones jóvenes		1,00	0,87	1,15	0,97
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas		1,86	0,54	6,45	0,33
Cantidad de días de antibióticos		1,31	0,93	1,85	0,12
Cantidad de días de tratamiento piojicida		139,58	16,43	>1 000	<0,01

Las variables que tienen un valor P estadísticamente significativo (<0,05) se resaltan. Las estimaciones de parámetro de variables continuas se presentan para las variables *escaladas*. CI = Intervalo de confianza.

Regímenes de vacunación en agua dulce: 2 = inyectable bivalente; 5 = inyectable subunitaria bivalente; 8 = inyectable bivalente + inyectable monovalente; 9 = bivalente_x; 10 = inyectable bivalente + inyectable viva monovalente; 12 = otro.

Notablemente, no hubo una asociación estadísticamente significativa entre los regímenes de vacunación (agua dulce y agua marina) y riesgo de un brote de SRS en el modelo promediado (Tabla 13).

Se identificaron otras cuatro variables explicativas que tienen una asociación estadísticamente significativa con el tiempo hasta el primer brote de SRS:

- una cantidad mayor de días de tratamiento piojicida se asoció con un menor tiempo al primer brote de SRS
- centros a una longitud mayor (o sea, más al este) se asociaron con un tiempo más extenso hasta el primer brote
- los ciclos sembrados en el otoño y la primavera se asociaron a un menor tiempo al primer brote que los ciclos sembrados durante el verano
- los peces sembrados en 2015 tuvieron un tiempo más breve al primer brote comparados con los otros años (2013, 2014, 2016 y 2017), excepto para el 2018.

3.6.4 Diagnóstico del modelo

Las estimaciones condicionales r^2 de los modelos con mayor soporte fueron 29%, 44% y 64% para el salmón del Atlántico, la trucha arcoíris y el salmón Coho, respectivamente. El condicional r^2 describe la proporción de la variación total en el riesgo del brote de SRS, que se explica por los efectos fijos incluidos en ese modelo.

4 Discusión

Los resultados descriptivos (sección 3.3) muestran que las tasas más altas de mortalidad atribuida a SRS ocurrieron cerca del período de cosecha. Este patrón de la enfermedad se puede relacionar a una mayor duración de la exposición al patógeno después de la siembra y/o al aumento de la presión de infección local después del primer brote de SRS. También puede reflejar una mayor susceptibilidad debido a decreciente inmunidad de la vacuna o a un compromiso inmune asociado al estrés o a coinfecciones.

Cualquiera sea la causa, la pérdida económica por pez se esperaría que aumente a medida que la mortalidad de peces maduros ocurra más cerca del tiempo de cosecha programado. Consecuentemente, parece ser económicamente necesario garantizar una función inmune no comprometida durante el ciclo de producción completo. Se espera que la vacunación, entre otras medidas, contribuya a tal resultado. Las decisiones estratégicas y económicamente sólidas deberían depender de un análisis conjunto de costos de la enfermedad (como una "entrada negativa" a la producción) y los costos de vacunación. Para un costo de vacunación dado, mientras mayor sea la carga de la enfermedad y mayor sea la proporción de la carga general que se puede evitar con vacunas, mayor será el costo efectivo del programa de vacunación.

4.1 Hallazgos clave del estudio

4.1.1 Efectividad de diferentes estrategias de vacunación, por especie

Los resultados del modelamiento multivariable mostraron que algunas vacunas o combinaciones de vacunas administradas en agua dulce fueron más efectivas que otras en el salmón del Atlántico y la trucha arcoíris (Tabla 14). Sin embargo, el régimen de vacunación en agua dulce no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el tiempo al brote de SRS o la tasa de mortalidad por SRS en el ciclo completo para el salmón Coho.

Tabla 14 Resumen de los resultados del modelamiento multivariable para cada régimen de vacunación en agua dulce

Régimen de vacunación en agua dulce	Salmón del Atlántico		Trucha arcoíris		Salmón Coho	
	variación en la tasa de mortalidad por SRS	análisis de supervivencia: variación en el riesgo esperado	variación en la tasa de mortalidad por SRS	análisis de supervivencia: variación en el riesgo esperado	variación en la tasa de mortalidad por SRS	análisis de supervivencia: variación en el riesgo esperado
#1: inyectable pentavalente	a	a				
#2: inyectable bivalente	ab	ab	a	ab	a	a
#3: inyectable pentavalente + inyectable viva monovalente	a	a				
#4: inyectable trivalente	a	ab	bc	abc		
#5: inyectable subunitaria bivalente			b	ab	a	a
#6: inyectable subunitaria trivalente	b	ab	abc	d		
#7: inyectable tetravalente	b	b				
#8: inyectable bivalente + inyectable monovalente			a	bd	a	a
#9: bivalente_x (no identificada)					a	a

#10: inyectable bivalente + inyectable viva monovalente			a	a	a	a
#11: monovalente_x (no identificada)			c	cd		
#12: otros regímenes	a	b	c	ab	a	a

Las comparaciones de los regímenes de vacunas dentro de cada modelo (o sea, cada columna) se dan por letras. Los regímenes con letras diferentes fueron significativamente diferentes. Los colores se entregan solo para fines ilustrativos y representan la efectividad comparativa de los regímenes de vacunas en base a la estimación de punto de la tasa o coeficiente de riesgo para cada régimen: mejor (verde), rango medio (gris) o peor (naranja); el negro indica que no hay registros en el conjunto de datos.

Salmón del Atlántico

En el salmón del Atlántico, los regímenes de vacunación administrados durante la fase de agua dulce se pueden agrupar en tres categorías, en base a su efectividad en cuanto a la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo. El grupo más efectivo incluyó la vacuna inyectable pentavalente (con o sin una vacuna viva adicional), la inyectable trivalente y otras combinaciones de vacunas menos frecuentes. Este grupo tuvo un mejor desempeño que la vacuna inyectable subunitaria trivalente y la vacuna inyectable tetravalente, que formaron el grupo menos efectivo. Finalmente, el régimen de vacuna inyectable bivalente no tuvo un desempeño diferente al de cualquier otra vacuna.

La efectividad en cuanto al aumento del tiempo al primer brote fue levemente diferente. La vacuna inyectable pentavalente (con o sin una vacuna viva adicional) aún se desempeñó mejor que el resto de las vacunas en ese criterio. La vacuna tetravalente y los otros regímenes de vacunas se asociaron con un tiempo más breve al primer brote, mientras que las vacunas bivalentes y trivalentes no tuvieron un desempeño diferente al de otras vacunas.

En general, la vacuna pentavalente parece ser la vacuna más efectiva en relación con la protección temprana y de largo plazo, mientras que la vacuna tetravalente fue la menos efectiva. Los resultados de las otras vacunas fueron menos consistentes entre los dos modelos. Esto es consistente con los hallazgos previos de Jakob et al. (2014), que mostraron que la vacuna pentavalente estuvo asociada con una menor mortalidad total y con un retraso en el inicio de SRS, comparada con las vacunas tetravalente y trivalente.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad o al tiempo al primer brote entre peces que recibieron un refuerzo en agua marina y peces que no lo recibieron. El efecto individual de diferentes regímenes de vacunación en agua marina no se pudo analizar debido al bajo número de observaciones de regímenes individuales. Esto también es consistente con el estudio de Jakob et al. (2014) que mostró que, aunque el uso de un refuerzo oral parecía reducir la mortalidad por SRS, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Trucha arcoíris

En la trucha arcoíris, los regímenes de vacunación administrados durante la fase de agua dulce también se pueden agrupar en tres categorías, en base a su efectividad en cuanto a la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo. El grupo más efectivo incluyó la vacuna inyectable bacteriana bivalente, con o sin una inyección monovalente adicional. Este grupo tuvo un mejor desempeño que la vacuna inyectable subunitaria bivalente y la vacuna inyectable trivalente que, a su vez, tuvo un mejor desempeño que el grupo que contiene los otros regímenes, menos populares. Finalmente, la vacuna inyectable subunitaria trivalente no tuvo un desempeño diferente al de cualquier otra vacuna.

La efectividad en cuanto al aumento del tiempo al primer brote fue diferente. Ningún régimen de vacunación solo pareció tener un desempeño mejor a otro. Un grupo de regímenes de vacunación pareció aumentar el tiempo al primer brote comparado con otros: este grupo incluyó la vacuna inyectable bivalente (con o sin una vacuna viva adicional), la vacuna inyectable subunitaria bivalente y los otros regímenes, menos frecuentes. La vacuna trivalente y la vacuna monovalente no identificada se asociaron con un tiempo menor al primer brote.

En general, la vacuna bacteriana bivalente (con o sin una vacuna viva adicional) pareció ser la vacuna más efectiva en cuanto a la protección temprana y a largo plazo. Los resultados de las otras vacunas fueron menos consistentes entre los dos modelos.

Debido a tamaños de muestras muy pequeños, no fue posible estimar el efecto de las vacunas de refuerzo en agua marina en esta especie.

En esta especie, el estudio de Jakob et al. (2014) mostró que las vacunas pentavalente y trivalente se asociaron con un retraso significativo en el inicio de la enfermedad, comparado con el grupo no vacunado, pero sin una reducción en la mortalidad general. En los datos analizados en este estudio, hubo poco uso de la vacuna pentavalente en las truchas. No se encontró una diferencia significativa con la vacuna trivalente, excepto por la vacuna inyectable subunitaria trivalente que tuvo un tiempo más breve al primer brote. No consideramos a peces no vacunados en nuestro estudio, ya que no fue posible diferenciar a los peces realmente no vacunados de aquellos a los que les faltaban registros de vacunación.

Salmón Coho

En el salmón Coho, los datos disponibles no mostraron ningún efecto significativo del régimen de vacunación (ya sea en agua dulce o en agua marina) en la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo o en el tiempo al primer brote de SRS.

4.1.2 Implicancias de los resultados en términos de la selección de vacunas

Efectividad de las vacunas vivas

En el salmón del Atlántico y la trucha arcoíris, no hubo evidencia estadística de que el uso de una vacuna viva, sumada a una vacuna bacteriana, entregara una mejor efectividad que el uso de la vacuna bacteriana sola. Esto se observó con la vacuna pentavalente en el salmón del Atlántico y la vacuna bivalente en la trucha arcoíris. La suma de una vacuna viva pareció retrasar el inicio del primer brote, como se muestra en las curvas de supervivencia ajustadas en ambas especies, pero la diferencia con el efecto de la vacuna bacteriana equivalente sola no fue estadísticamente significativa.

La falta de potencia del análisis para detectar pequeñas diferencias puede explicar este resultado negativo, debido a una cantidad relativamente pequeña de ciclos de producción que fueron vacunados con la vacuna viva: las vacunas vivas se registraron en solo 13% y 4% de los ciclos de producción en el salmón del Atlántico y la trucha arcoíris, respectivamente.

Efectividad de las vacunas subunitarias

En el salmón del Atlántico, la vacuna subunitaria trivalente fue menos efectiva que la vacuna bacteriana trivalente en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo. Las dos vacunas no fueron significativamente diferentes en cuanto al tiempo al primer brote.

En la trucha arcoíris, la vacuna subunitaria bivalente fue menos efectiva que la vacuna bacteriana bivalente en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo. Las dos vacunas no fueron significativamente diferentes en cuanto al tiempo al primer brote. Lo opuesto se observó para la vacuna trivalente, donde la versión bacteriana se asoció con un mayor tiempo al brote comparada con la versión subunitaria, mientras que no hubo una diferencia significativa entre ellas en cuanto a la mortalidad total.

En general, las vacunas subunitarias parecieron ser menos efectivas que sus equivalentes bacterianas en la reducción de la mortalidad total o en el aumento del tiempo al primer brote de SRS. Sin embargo, ninguno de los regímenes de vacunación bacteriana fue más efectivo en ambos criterios simultáneamente.

Composición y valencia de la vacunación

En ambas especies, la valencia no pareció afectar la capacidad de las vacunas para reducir la mortalidad y retrasar el inicio de los brotes, como ya lo habían hipotetizado las partes interesadas de la industria. Por ejemplo, en el salmón del Atlántico las vacunas más efectivas fueron la tri y la pentavalente, indicando que

la alta valencia no previno la efectividad de la vacuna. Este resultado es consistente con hallazgos anteriores (Jakob et al., 2014).

Aplicación de refuerzos en la fase de agua marina

Los datos disponibles no sugirieron un efecto significativo de las vacunaciones de "refuerzo" en agua marina sobre la mortalidad por SRS en salmón de Atlántico y Coho. El efecto de administrar un refuerzo en el agua marina no se pudo estudiar en la trucha arcoíris debido al pequeño número de registros de vacunación en agua marina en esta especie en la base de datos. Esto contradice los hallazgos de Mardones et al. (2016) que encontraron (en base a un estudio de 222 jaulas en 12 centros de una empresa en 2013 y 2014) que hasta tres refuerzos se asociaron con un aumento en el tiempo al primer brote y a una reducción en la mortalidad por SRS del ciclo completo.

Administración repetida de vacunas durante la fase de agua dulce

Se ha sugerido que estímulos inmunes repetidos pueden resultar en niveles de inmunidad mayores o prolongados. En este estudio, los modelos que incluyen la cantidad total de diferentes eventos de vacunación en agua dulce y agua marina fueron sobrepasados por los modelos que incluyen el régimen de vacunación. Esto indica que los tipos y las combinaciones de vacunas administradas (o sea, régimen de vacunación) son mucho más importantes para la efectividad de la estrategia de vacunación que la cantidad de veces que se administra una vacuna.

4.1.3 Impacto de otros factores

La potencia explicativa de los modelos construidos en el estudio fue razonablemente alta para el salmón Coho y la trucha arcoíris. Las estimaciones r^2 fueron más bajas para el salmón del Atlántico, lo que indica que una gran parte de la variabilidad en la mortalidad por SRS sigue sin explicación en los datos disponibles.

En esta especie, una gran parte de la varianza sin explicación residía en el nivel de empresa, lo que sugiere que algunos efectos (no medidos) a nivel de empresa dan cuenta de muchas de las diferencias en las tasas de mortalidad por SRS entre ciclos de producción. Estos efectos a nivel de empresa podrían incluir prácticas de manejo o factores como la genética o la alimentación de los peces (si son específicas de una empresa). Se debería considerar una investigación adicional sobre las prácticas de manejo, que pueden tener un efecto de protección sustancial. En el salmón Coho, la varianza sin explicación residió principalmente a nivel de centro, y una investigación de las diferencias sustanciales entre centros dentro de un barrio dado y una empresa dada podría entregar percepciones sobre prácticas potencialmente protectoras o de riesgo. En la trucha arcoíris, la varianza sin explicación estuvo distribuida de manera más pareja y ningún nivel por sí solo capturó más de la mitad de la varianza sin explicación.

Se incluyeron una cantidad de covariables en los modelos para controlar, lo más posible, confusiones potenciales del efecto de los regímenes de vacunación en los resultados. En particular, el efecto de otras infecciones e infestaciones, así como la calidad de los salmones jóvenes (pero y estado de salud) se consideraron. Dependiendo de la especie considerada y el tipo de resultado (tasa de mortalidad o tiempo al primer brote), la cantidad y la naturaleza de las variables que tuvieron una asociación estadísticamente significativa con el resultado no fueron consistentes. Por ejemplo, en el salmón del Atlántico, los peces introducidos al agua marina en 2017 tuvieron un período más breve al primer brote comparados con el año de referencia, mientras tuvieron una tasa de mortalidad por SRS más baja a lo largo del ciclo. Algunos factores se asociaron con una mayor mortalidad (por ej., más días de tratamiento piojicida) mientras no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con el tiempo al primer brote de SRS.

Esto refuerza el conocimiento de que la mortalidad por SRS está controlada por interacciones complejas y dinámicas entre factores ambientales, de manejo y de los peces. Debido a la naturaleza desequilibrada del conjunto de datos, incluyendo términos de interacción adicionales entre tales factores y los regímenes de vacunación, no llevaría necesariamente a tener resultados más interpretables (consulte la sección 2.3.4 para ver más detalles).

4.1.4 Informe de decisiones de manejo

Hallazgos clave del estudio

Salmón del Atlántico

- La **vacuna pentavalente** (con o sin vacuna viva) y la **vacuna bacteriana trivalente** fueron más efectivas en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS de todo el ciclo que la vacuna subunitaria trivalente y la vacuna tetravalente.
- La **vacuna inyectable pentavalente** (con o sin vacuna viva) fue más efectiva en el retraso del tiempo hasta el primer brote que algunos de los otros regímenes de vacunación.
- La **vacunación en agua de mar** no tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad o el tiempo hasta el primer brote.

Trucha arcoíris

- La **vacuna bacterianabivalente** (con o sin vacuna viva) parece ser la vacuna más efectiva para la protección a corto y a largo plazo.
- La **vacuna subunitaria bivalente** fue igualmente efectiva en retrasar el tiempo al primer brote, pero menos efectiva en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS del ciclo completo.

Salmón Coho

- No fue posible identificar ningún régimen de **vacunación en agua dulce** que tuviera un mejor desempeño que otro.
- La **vacunación en agua marina** no tuvo un efecto significativo.

Generalidades

- La **selección de régimen de vacunación** puede tener un impacto importante sobre la mortalidad por SRS. Por ejemplo, en el salmón del Atlántico, el mejor régimen de vacunación está asociado a una reducción de 60% en la tasa de mortalidad, comparada con el régimen de referencia, mientras que el peor puede aumentar la tasa de mortalidad tres o siete veces.
- No hubo evidencia de que la combinación de **vacuna viva** con una bacteriana mejorara la protección, comparado con la vacuna bacteriana sola.
- Las **vacunas subunitarias** parecen ser menos efectivas que las vacunas bacterianas en la reducción de la mortalidad general.
- No hay evidencia de que las **vacunas de alta valencia** sean menos efectivas (por ej., debido a una competencia antigénica)
- No se encontró que las **vacunas de "refuerzo" en el agua marina** tuvieran ningún efecto significativo sobre la mortalidad o el tiempo al primer brote.
- El régimen de vacunación usado parece ser más importante que la **cantidad de dosis** entregadas en el agua dulce.

Para mejorar el análisis

- **Aumentar la cantidad de empresas** participantes en la Plataforma de investigación ayudaría a abordar problemas de datos desequilibrados, permitiendo examinar más factores.
- **Registrar el nombre comercial** de cada vacuna usada, de manera rutinaria (en vez de una descripción genérica) permitiría comparar preparaciones y antígenos específicos.
- La **integración y vinculación de datos de vacunación** desde otras empresas importantes de producción de salmónes jóvenes en agua dulce aumentaría la potencia del análisis (2 de 9 empresas se omitieron desde el análisis debido a la falta de estos datos).

4.2 Fortalezas y limitaciones del estudio

4.2.1 Fortalezas

Este estudio se realizó usando la plataforma de investigación PIISAC, que entrega acceso a un amplio rango lo largo de muchos años y a una gran cantidad de centros. El volumen y la amplitud de los datos aumenta la potencia (y la complejidad) del análisis. El uso de los datos desde todos los centros de las empresas participantes entrega una validez interna muy sólida.

Dos estudios previos han examinado la eficacia de la vacuna contra SRS en los salmones chilenos usando enfoques metodológicos similares: Jakob et al. (2014) y Mardones et al. (2016). Tabla 15 entrega un resumen breve de la comparación de esos dos estudios y el estudio actual.

Tabla 15 Comparación de resumen de estudios previos

Característica	Ausvet (2018)	Jakobs (2014)	Mardones (2016)
Cantidad de empresas	7	5	1
Cantidad de centros	248	25	12
Cantidad de jaulas/ciclos	5 446	468	222
Período de tiempo	2010–2018	2010–2012	2013–2014
Ciclos completos	Sí	Sí	¿?
Tiempo al primer brote	Sí	Sí	Sí
Mortalidad del ciclo completo	Sí	Sí	Sí
Cantidad de covariables examinadas	21	7	¿?

Como un estudio observacional basado en el desempeño real de muchas vacunas diferentes en terreno, los resultados de este estudio son más confiables y relevantes que estudios similares realizados bajo condiciones controladas en un laboratorio. Los datos disponibles permiten que se consideren otros factores de riesgo clave para entender las diferencias reales entre regímenes de vacunación. Muchos productores, de vez en cuando, buscan evaluar nuevas vacunas, o vacunas diferentes, bajo condiciones de terreno. Este análisis puede aprovecharse de estos "experimentos" realizados en un contexto comercial y analizar los resultados a lo largo de la industria.

Este estudio incluyó el análisis de dos resultados diferentes, entregando percepciones sobre la protección inicial (tiempo al primer brote), así como sobre los efectos en la tasa de mortalidad atribuida a SRS por todo el ciclo de producción en agua marina. Esto entrega un entendimiento más completo de los cambios en la protección en el tiempo y el impacto económico de la vacunación.

4.2.2 Desafíos y limitaciones

Complejidad de la vacunación como una exposición

Se enfrentaron una cantidad importante de desafíos al tratar con las complejidades de evaluar el papel de la vacunación como una exposición. Hay una gran cantidad de diferentes productos de vacunas en uso que incluyen un componente contra SRS, y estos varían según diferentes características: fabricante, combinación con otras vacunas (monovalente, bivalente, etc.), componentes principales (bacteriana,

subunitaria, viva), dosis recomendada, cepa de *P. salmonis* usada para producir la vacuna y las vías de administración.

Además de estas diferencias en las vacunas mismas, las empresas han usado numerosos regímenes de vacunación diferentes con respecto a la combinación de productos, secuencia y tiempo tanto en las fases de agua dulce como de agua marina de la producción. Como resultado, "vacunación" es una exposición altamente compleja.

Por lo tanto, fue necesario agrupar las vacunaciones de alguna manera para crear un número manejable de categorías para poder evaluar la asociación entre la vacunación y la mortalidad por SRS. Elegimos agruparlas según "tipo de vacuna" (capturando la composición o la valencia y la vía de administración) y la combinación de vacunas usada (régimen de vacuna).

Esta agrupación por tipo de vacuna también fue necesaria porque algunos registros solo contenían una descripción genérica de la vacuna usada (por ej., "vacuna inyectable monovalente") sin referencia al nombre del producto o al fabricante. Una futura estandarización que involucre el registro de la vacuna con el nombre del producto y el fabricante en los registros de las empresas permitiría tener un análisis mucho más detallado. Por ejemplo, esto permitiría la evaluación de la efectividad de cepas específicas de *P. salmonis*, o el impacto de diferentes coadyuvantes y excipientes.

Casi todos los salmones del Atlántico son vacunados contra SRS en agua dulce, por lo que este estudio no tuvo acceso a un grupo no vacunado ("control") como referencia. Consecuentemente, este estudio evalúa los efectos de diferentes regímenes de vacunación en relación con otros, en vez de con un grupo de peces no vacunados. Las complejas cadenas de suministro de salmones jóvenes significaron que, en algunos casos, no hubo registros detallados disponibles sobre la vacunación en agua dulce en las bases de datos de producción de las empresas de producción en agua marina (y, por lo tanto, no están disponibles actualmente en la plataforma de investigación PIISAC). Como resultado, los grupos de peces sin vacunación en agua dulce registrada se tuvieron que excluir del análisis.

Por la misma razón, en especies diferentes al salmón del Atlántico, no fue posible diferenciar entre peces realmente no vacunados y grupos de peces que no tenían sus registros de vacunación. Por ello, comparamos los regímenes de vacunación entre sí (en vez de con un grupo no vacunado) también en estas especies.

Fuentes potenciales de sesgo

El análisis incluyó datos de nueve de las 19 empresas acuícolas salmoneras en agua marina que funcionan en Chile, pero los registros de dos empresas no se pudieron usar debido a la falta de datos sobre la vacunación en agua dulce. Este estudio se basó en datos de una proporción más grande de la industria de la incluida en estudios previos (12 y 24 veces más ciclos que los incluidos en los estudios realizados por Jakob et al. (2014) y Mardones et al. (2016), respectivamente), pero las empresas participantes no son necesariamente representativas de la industria completa. Aunque la validez interna es alta, la naturaleza no representativa de las empresas participantes limita la validez externa del estudio y nuestra capacidad de extrapolar los resultados a las empresas no participantes.

También es posible una mala clasificación del estado del resultado. La tasa de mortalidad atribuida a SRS en el ciclo completo y la definición de un brote de SRS se basan en la mortalidad diaria atribuida a SRS y estos conteos pueden ser objeto de error debido a la imperfecta sensibilidad y especificidad de los diagnósticos hechos por la persona que atribuye la causa de mortalidad a cada pez muerto. Es probable que este error de medición tendrá un impacto mínimo sobre las conclusiones del estudio.

La definición de un brote de SRS se basa en un umbral de 0,05% de mortalidad promedio semanal atribuida a SRS durante 3 semanas. Este valor de umbral se seleccionó en un estudio anterior realizado por Ausvet y se basó en un examen detallado de las curvas epidémicas a nivel de jaula para SRS. Sin embargo, la selección del umbral determina la sensibilidad y la especificidad de la definición de brote: un umbral más bajo aumentaría la sensibilidad y reduciría la especificidad, resultando en la identificación de

más brotes, más pequeños (pero también de más brotes de "falso positivo"), mientras que un umbral mayor tendría el efecto opuesto.

Dos tipos de sesgo conductual pueden influir en los resultados. Puede ocurrir un "sesgo saludable de usuario" si las empresas que ponen más atención a la salud y la bioseguridad de los peces tienen más probabilidad de vacunar, llevando a una sobrestimación de la efectividad de la vacuna. Por el contrario, "sesgo de debilidad" describe la situación cuando los centros tienen más probabilidad de vacunarse cuando perciben (por su experiencia pasada o un análisis de riesgo) que es más probable que experimenten niveles altos de SRS: esto podría resultar en una subestimación de la efectividad de la vacuna.

Reconocemos que "días de tratamiento piojicida" probablemente no es un buen sustituto para la carga de caligus. Estudios recientes publicados (Lhorente et al. 2014, Figueroa et al., 2017), así como un estudio anterior hecho por Ausvet² han mostrado que la carga de caligus puede aumentar la susceptibilidad a SRS, por lo que es posible que alguna variación en la tasa de mortalidad por SRS en el ciclo completo y el tiempo al primer brote de SRS sea atribuible a diferencias en la carga de caligus. Aunque hay datos de conteo de caligus disponibles, estos son dinámicos y no hay una forma estándar de calcular una medida de resumen significativa de la carga de caligus para un ciclo de producción completo: por esta razón, elegimos los días de tratamiento piojicida como sustituto. Es posible que la variación en la carga de caligus sea uno de los factores que contribuyen a la variación no explicada a los niveles de empresa y de barrio. La carga de caligus podría ser un confusor importante si la carga de caligus se asocia independientemente con el régimen de vacunación.

Desafíos relacionados con el modelamiento estadístico de datos complejos

Los desafíos del modelamiento multivariable de datos ocurren si los datos son desequilibrados. En este estudio, los datos desequilibrados ocurrieron debido a que las empresas individuales aplicaron regímenes específicos de vacunas solo para una pequeña cantidad de ciclos de producción en unas pocas ubicaciones durante un período de tiempo específico. Aunque se aplicaron medidas de mitigación (incluyendo modelamiento de efectos mixtos, filtrado de datos desequilibrados anteriores a 2010 y minimización de la complejidad del modelo), la naturaleza desequilibrada de los datos no se eliminó completamente. El efecto de los datos desequilibrados en los análisis fue sustancial y puede identificarse fácilmente cuando los errores estándar de coeficientes de tasa y los coeficientes de riesgo son excepcionalmente grandes. El efecto de los datos desequilibrados fue mayor cuando el tamaño de muestra disponible para cada especie fue el más bajo, como ocurre con el salmón Coho. Los datos desequilibrados tuvieron un impacto en el análisis de dos maneras: el primer impacto que, al menos para algunas combinaciones de año y régimen de vacuna, se observó una mortalidad por SRS igual a cero. Entonces, la tasa y los coeficientes de riesgo se acercarían a valores grandes si la tasa del denominador estuviera cercana a cero. El segundo impacto fue que los errores estándar se vuelven grandes debido al pequeño tamaño de las muestras. Los grandes errores estándar son, así, indicativos de una menor potencia del modelo para detectar diferencias entre diferentes factores de riesgo. Por ende, los regímenes de vacunas con tasas de aplicación históricamente bajas, o donde la aplicación se confinó a uno o dos años, no se deberían excluir de una consideración posterior al hacer pruebas con diferentes vacunas.

² Medición de los efectos de la carga de caligus y los tratamientos de baños piojicidas sobre la piscirickettsiosis en la industria acuícola salmonera chilena Informe del entregable 4.1 del proyecto

5 Direcciones futuras

5.1 Alternativas al diseño del estudio

En este estudio, evaluamos la efectividad de la vacunación en cuanto al retraso en el inicio del primer brote y en la reducción de la tasa de mortalidad por SRS a lo largo del ciclo de producción completo. Estos dos resultados se seleccionaron en base a consultas iniciales con las partes interesadas de la industria. Una tercera medida potencialmente útil para la efectividad sería la frecuencia de eventos de brotes. Este resultado capturaría el hecho de que múltiples brotes pueden ocurrir dentro de un ciclo de producción, y que no estamos interesados solo en la ocurrencia del primer brote, sino que también en la frecuencia de brotes más adelante en el ciclo (cuando el costo económico de tal muerte es mayor). Se podrían realizar análisis sobre este resultado usando métodos estadísticos que puedan dar cuenta de múltiples eventos, tales como lo presentado por Amorim y Cai (2015).

Se pueden incluir variables explicativas adicionales (factores de riesgo) en estos modelos a medida que se cuente con ellas. Para el salmón del atlántico en particular, las estimaciones r^2 mostraron que una gran parte de la varianza en la mortalidad por SRS sigue sin explicación. Aunque la variación sin explicación no desvirtúa en sí misma la validez de las medidas de asociación obtenidas en este análisis, sí sugiere que hay factores importantes que influyen en la ocurrencia de SRS que aún no se han identificado. La inclusión de otros posibles factores de riesgo en los modelos puede contribuir a rellenar esta brecha del conocimiento. Una lista detallada de factores de riesgo potencial, que no se capturan actualmente ni están disponibles para su análisis se entregó en uno de los informes anteriores de Ausvet ³.

5.2 Enfoques estadísticos alternativos

Las opciones para extender los modelos multivariable incluyen:

1. permitir interacciones entre factores de riesgo para identificar si el efecto de un factor se modifica dependiendo del nivel de otro factor
2. permitir interacciones entre factores de riesgo y la duración (unidades térmicas acumuladas) del ciclo de producción para ver si el efecto t de un factor de riesgo específico cambia durante el ciclo de producción
3. permitir suavizados no paramétricos de algunos factores de riesgo dentro de un marco de trabajo del modelamiento aditivo generalizado mixto (GAMM) (Wood, 2017).

Para los modelos de riesgo proporcional de Cox, permitir interacciones con el tiempo permitirá que el supuesto de riesgos proporcionales se mantenga dentro del marco de trabajo extendido del modelo de Cox. Alternativamente, se pueden aplicar modelos de tiempo de falla acelerada que expresen los factores de riesgo en relación con el brote (en vez de coeficientes de riesgo), ya que no requieren el supuesto de que se cumplan los riesgos proporcionales; sin embargo, la desventaja es que los modelos de tiempo de falla acelerada requieren de un supuesto paramétrico.

Es importante considerar que estos enfoques estadísticos alternativos no mejorarán ninguna inferencia sacada de datos desequilibrados. En vez de eso, se aplican idealmente cuando el volumen de datos disponible aumenta al grado en que la naturaleza desequilibrada de los datos ya no sea un impedimento sustancial para el modelamiento estadístico.

³ Efectividad del tratamiento antimicrobiano de la piscirickettsiosis en los salmones de cultivo en los sistemas de acuicultura comercial en Chile: Informe del entregable 3.1 del proyecto

5.3 Garantizar datos equilibrados

Hacer un sobre muestreo de valores sub-representados de diferentes factores de riesgo, y sub-muestrear valores de factor de riesgo que tengan una representación alta, es una posibilidad. Sin embargo, a pesar de los bootstraps suavizados o procedimientos similares, cualquier sobre muestreo es probable que sea poco confiable cuando el tamaño de la muestra es pequeño, particularmente a medida que las interacciones de factores de riesgo con el tiempo y entre sí pueden ser de interés. Esto se debe a que el sesgo de muestreo seguirá siendo significativo para muestras pequeñas que representen cada interacción.

Aunque las opciones para reequilibrar los datos pasados siguen siendo limitadas, la posibilidad de adquirir datos equilibrados en el futuro permanece abierta. Hacerlo requeriría de la coordinación de la industria: por ejemplo, si una vacuna nueva entra al mercado, sería mejor, desde un punto de vista de investigación, si la vacuna se probara en múltiples empresas, en múltiples barrios. La cantidad de ciclos de producción para los que se prueba la vacuna para cada combinación de empresa y barrio no tiene que ser alta, y de hecho se pueden usar estrategias eficientes de muestreo, como un diseño factorial fraccional. Idealmente, tales pruebas se extenderían por múltiples años, ya que diferencias sustanciales en la mortalidad por SRS parecen ocurrir entre años, empresas y centros. Tal enfoque rendiría más datos equilibrados, mayor habilidad para detectar diferencias importantes en la efectividad de la vacuna y mayor beneficio general para la industria en su conjunto. Tal enfoque ya se ha enmarcado como un manejo adaptativo activo (Merl et al., 2009; Shea et al., 2014).

5.4 Recomendaciones para el análisis futuro

Incluso sin cambiar el diseño o el análisis, mejoras prácticas y logrables en la integridad y calidad de los datos fuente tienen el potencial de mejorar aún más la potencia de este estudio. Se identificaron tres áreas de enfoque clave:

1. **Aumentar la cantidad de empresas que participa de la Plataforma de investigación.** El desafío de tratar con datos desequilibrados se mejoraría, probablemente, mediante la inclusión de datos desde otras empresas, usando diferentes regímenes de vacunación en áreas diferentes. La participación plena de la industria abordaría el equilibrio de los datos y la validez externa.
2. **Registrar el nombre del producto y del fabricante para cada vacuna utilizada.** Esto eliminaría cualquier ambigüedad acerca de la naturaleza de la vacuna y permitiría un análisis detallado, incluyendo el papel de la cepa de *P. salmonis* y los excipientes del producto. También permitiría hacer recomendaciones más tangibles sobre productos específicos. Se necesitaría la cooperación de la industria para cambiar el estándar de registro de los datos de manera prospectiva. También es posible la recodificación retrospectiva de los datos existentes, pero se requeriría de un aporte significativo por parte de la industria.
3. **Integración y vinculación de datos de producción en agua dulce.** El análisis solo incluyó datos desde ciclos de producción integrados (donde las vacunaciones en agua dulce se registran en la misma base de datos que los datos de producción en agua marina). Vincular los datos de producción en agua dulce (incluyendo registros de vacunación y factores de riesgo) desde empresas de producción en agua dulce tiene el potencial de aumentar la cantidad de ciclos disponibles para análisis en un 245%. Esta es una tarea compleja pero altamente alcanzable, que involucra trabajar con las empresas de producción de salmones jóvenes en agua dulce y establecer una trazabilidad efectiva de estos.

6 Conclusión

La gran cantidad de datos disponibles en la Plataforma de investigación PIISAC, que incluye muchas empresas, centros, años y factores de riesgo, ha permitido una evaluación sustancialmente más compleja del efecto de la vacunación contra SRS de lo que había sido posible hasta ahora. El modelamiento multivariable, con la inclusión de numerosos factores de riesgo, ha producido percepciones acerca del efecto verdadero de la vacunación y ha producido resultados con un alto grado de validez interna.

Aunque la Plataforma de investigación PIISAC permite que se realicen estudios epidemiológicos de este tipo de manera mucho más rápida y eficiente que muchos estudios observacionales o pruebas controladas clásicos, la implementación de los análisis y la interpretación de resultados presentan algunos desafíos.

Algunos de estos desafíos se relacionan con los datos, como datos faltantes o inválidos, datos desequilibrados y mala clasificación de la causa de mortalidad. Otros desafíos se relacionan con elecciones sobre el diseño del estudio y la implementación de análisis estadísticos cuando los datos son inherentemente complejos. Quizás lo que es más importante, hay desafíos en la identificación de asociaciones reales e importantes, biológica y económicamente, y patrones de la enfermedad entre las variaciones que ocurren en un sistema biológico complejo y dinámico: puede ser difícil detectar "señales" claras desde datos relativamente "ruidosos".

Aunque la complejidad en el sistema biológico se mantendrá, puede ser posible mejorar la potencia de estudios futuros aumentando la cantidad de empresas participantes de la Plataforma de investigación PIISAC, registrando detalles (producto y fabricante) de cada vacuna usada e integrando los datos de la producción en agua dulce con los datos de producción en agua marina.

Estos desafíos no reducen la validez o la utilidad de los resultados de este estudio. Sin embargo, resaltan el hecho de que la ocurrencia de SRS se ve influenciada por múltiples factores, algunos de los cuales aún no se han identificado. Nuestros análisis sugieren que algunos regímenes de vacunación funcionan sustancialmente mejor que otros en algunas especies, pero mucha de la variación de SRS no se explica por diferencias en el estado de vacunación. La selección de los regímenes de vacunación con mejor desempeño debería, en general, mejorar el control de SRS, pero otros factores seguirán causando una variabilidad sustancial en la ocurrencia de SRS. Dada la importancia económica de SRS en la industria acuícola salmonera chilena, definitivamente valdría la pena tener investigaciones en mayor profundidad sobre los factores de riesgo y las intervenciones.

7 Agradecimientos

Esta investigación se desarrolla bajo el marco del "Programa Para la Gestión Sanitaria en la Acuicultura", proyecto ejecutado por el Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, y que cuenta con financiamiento público y privado, por parte del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo y la Asociación de la Industria del Salmón de Chile AG (SalmonChile).

Los autores agradecen el entusiasmo y la visión mostrados por las empresas que participan actualmente de la plataforma de investigación PIISAC y cuyos datos se utilizaron en este estudio: AquaChile, Australis Seafoods, Blumar Seafoods, Camanchaca, Multiexport Foods, Salmones Antártica, Salmones Aysén, Salmones Magallanes y Ventisqueros. Otras empresas han contribuido en gran manera a las discusiones acerca de los factores de riesgo e hipótesis, y son bienvenidos a participar en la plataforma de investigación en el futuro. Queremos agradecer a los representantes de INTESAL-SalmonChile por su conocimiento técnico y sus aportes a las reuniones y talleres. Berta Contreras (Conecta SpA) ha entregado un apoyo invaluable al crear una relación entre Ausvet y la industria acuícola salmonera en Chile. Finalmente, agradecemos el incansable esfuerzo de muchas personas de Sernapesca, quienes han apoyado este y otros proyectos de PGSA.

Apéndice 1: variables usadas en el modelamiento multivariable

Variable	Unidad	Tipo de variable	Definición
Cohorte y factores de agrupación			
Región	na	categorica	Región
Barrio	na	categorica	Barrio
Empresa	na	categorica	Empresa
Centro	na	categorica	Identificador de centro
Ciclo de producción	na	categorica	Identificador de cohorte único de cada ciclo de producción a nivel de jaula
Exposiciones primarias (vacunación)			
Régimen de vacunación en agua dulce	na	categorica	Combinación de tipos de vacunas contra SRS usada en la fase de producción en agua dulce, independiente del número general de eventos de vacunación, la secuencia o el tiempo relativo al comienzo de la fase de producción en agua marina.
Régimen de vacunación en agua marina	na	categorica	Combinación de tipos de vacunas contra SRS usados en la fase del ciclo de producción en agua marina, independiente de la cantidad general de eventos de vacunación, la secuencia o el tiempo relativo con el inicio de la fase de producción en agua marina.
Resultados			
Tasa de mortalidad por SRS del ciclo	tasa de mortalidad	continua	Tasa de mortalidad del ciclo completo atribuida a SRS, calculada como la suma del conteo de mortalidad diaria atribuida a SRS dividida por la cantidad total de peces-semanas en riesgo (y multiplicada por 100 000)

Variable	Unidad	Tipo de variable	Definición
			para entregar una medida estándar de mortalidad por 100 000 peces-semanas en riesgo)
Tiempo al primer brote de SRS	Unidades térmicas acumuladas	continua	Duración desde la siembra al primer brote de SRS
Exposiciones a nivel de pez			
Especie	na	categorica	Especie de pez (salmón del Atlántico, salmón Coho, trucha arcoiris)
Peso de salmones jóvenes	gramos	continua	Peso promedio de peces al momento de la siembra (o sea, a la entrada de los salmones jóvenes)
Mortalidad inicial de salmones jóvenes	tasa de mortalidad	continua	Mortalidad por todas las causas durante las primeras cuatro semanas en el mar, calculada como la suma del conteo de mortalidad total dividida por el número total de peces-semanas en riesgo
Mortalidad por otras enfermedades infecciosas	tasa de mortalidad	continua	Mortalidad atribuida a otras causas infecciosas, medida como una tasa por 100 000 peces-semana en riesgo durante el período de interés ¹
Exposiciones ambientales			
Longitud	Grados decimales	continua	Longitud del centro
Latitud	Grados decimales	continua	Latitud del centro
Temperatura promedio	grados Celsius	continua	Temperatura promedio del agua marina en grados Celsius durante el período de interés ¹
Concentración promedio de oxígeno	mg/L	continua	Concentración promedio de oxígeno disuelto durante el período de interés ¹
Exposiciones de manejo			
Año de siembra	na	ordinal	Año calendario de fecha de siembra (o sea, fecha de inicio de la fase en agua marina)

Variable	Unidad	Tipo de variable	Definición
Temporada	na	categoría	Temporada de siembra (según Jakob et al (2014)): <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 1-13: verano; • Semanas 14-26: otoño; • Semanas 27-39: invierno; • Semanas 40-52: primavera
Cantidad de días de antibióticos	na	continua	Número acumulativo de días cuando se administró un tratamiento antibiótico durante el período de interés ¹
Cantidad de días de tratamiento piojicida	na	continua	Número acumulativo de días en que se administró un tratamiento piojicida durante el período de interés ¹
na = no aplica			

¹ Para el análisis de tasa de mortalidad, el período de interés fue el ciclo de producción completo. Para el análisis de supervivencia, el período de interés fue el tiempo desde la siembra hasta el primer brote de SRS.

Apéndice 2: selección de modelos de tasa de mortalidad atribuida a SRS del ciclo completo usando un enfoque de teoría de la información

Modelos de salmón del atlántico

Hipótesis correspondiente	df	AICc	Δ AICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	28	15 424	0	0,61
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	33	15 424	1	0,39
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	30	15 435	12	0,00
Modelo máximo	35	15 436	12	0,00
Hipótesis 3 (manejo)	21	15 457	33	0,00
Hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiente)	26	15 464	40	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	24	15 471	48	0,00
Hipótesis 2 (peces) y 3 (manejo)	28	15 474	51	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	27	15 658	234	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	22	15 764	340	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	15	15 899	476	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	17	15 909	486	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	13	15 937	514	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	15	15 947	524	0,00
Modelo mínimo	8	15 996	572	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	10	16 005	581	0,00

Modelos de trucha arcoíris

Hipótesis correspondiente	df	AICc	ΔAICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	32	6 100	0	0,99
Modelo máximo	34	6 109	9	0,01
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	27	6 149	49	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	29	6 157	58	0,00
Hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiente)	25	6 448	349	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	27	6 456	356	0,00
Hipótesis 3 (manejo)	20	6 529	429	0,00
Hipótesis 2 (peces) y 3 (manejo)	22	6 537	437	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	20	6 552	453	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	22	6 559	459	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	13	6 621	521	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	15	6 628	528	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	15	6 746	646	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	17	6 749	650	0,00
Modelo mínimo	8	6 833	733	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	10	6 835	736	0,00

Modelos de salmón Coho

Hipótesis correspondiente	df	AICc	ΔAICc	Ponderación
Modelo máximo	29	1 110	0	0,74
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	27	1 112	2	0,26
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	24	1 123	13	0,00

Hipótesis correspondiente	df	AICc	ΔAICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	23	1 126	16	0,00
Hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiente)	21	1 129	19	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	22	1 131	21	0,00
Hipótesis 2 (peces) y 3 (manejo)	18	1 141	31	0,00
Hipótesis 3 (manejo)	16	1 152	42	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	18	1 178	67	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	20	1 179	69	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	13	1 195	85	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	15	1 195	85	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	12	1 197	87	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	14	1 198	88	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	9	1 220	110	0,00
Modelo mínimo	7	1 221	111	0,00

Apéndice 3: selección de modelos de tiempo al primer brote de SRS usando un enfoque de teoría de la información

Modelos de salmón del atlántico

Hipótesis correspondiente	df	AICc	Δ AICc	Ponderación
Modelo máximo	31	29 052	0	1,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	29	29 085	33	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	23	29 105	54	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	26	29 125	73	0,00
Grupos de hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiental)	22	29 137	85	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 3 (manejo)	20	29 150	98	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	24	29 152	101	0,00
Grupo de hipótesis 3 (manejo)	17	29 194	142	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	18	29 376	324	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	16	29 432	380	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	11	29 485	434	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	9	29 550	498	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	13	29 552	500	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	11	29 612	560	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	6	29 653	602	0,00
Modelo mínimo	4	29 732	680	0,00

Modelos de trucha arcoíris

Hipótesis correspondiente	df	AICc	Δ AICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	28	13 811	0	0,61
Modelo máximo	30	13 811	1	0,39
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	23	13 849	38	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	25	13 853	42	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	23	13 941	130	0,00
Grupos de hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiental)	21	13 956	145	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 3 (manejo)	19	13 997	186	0,00
Grupo de hipótesis 3 (manejo)	16	14 023	212	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	18	14 184	373	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	16	14 187	376	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	13	14 231	421	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	11	14 330	520	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	9	14 335	525	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	6	14 403	593	0,00
Modelo mínimo	4	14 411	601	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	14	29 730	15 920	0,00

Modelos de salmón Coho

Hipótesis correspondiente	df	AICc	Δ AICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 3 (manejo) y 4 (ambiental)	17	303	0	0,91
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 3 (manejo)	15	308	5	0,08

Hipótesis correspondiente	df	AICc	ΔAICc	Ponderación
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacunas) y 4 (ambiental)	14	313	10	0,01
Grupos de hipótesis 2 (pez), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	19	315	11	0,00
Grupo de hipótesis 3 (manejo)	12	318	15	0,00
Grupo de hipótesis 4 (ambiental)	8	320	17	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 2 (peces)	11	321	18	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 4 (ambiental)	16	322	19	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 3 (manejo) y 4 (ambiental)	21	322	19	0,00
Grupos de hipótesis 2 (pez) y 4 (ambiental)	10	325	22	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna) y 3 (manejo)	18	336	33	0,00
Modelo máximo	25	348	45	0,00
Grupos de hipótesis 1 (factores de vacuna), 2 (peces) y 3 (manejo)	20	349	46	0,00
Grupo de hipótesis 2 (pez)	5	398	95	0,00
Modelo mínimo	3	399	96	0,00
Grupo de hipótesis 1 (factores de vacuna)	14	29 730	29 427	0,00

Referencias

- Allison, P.D., 2010. *Survival analysis using SAS: a practical guide*. Sas Institute.
- Amorim, L.D., Cai, J., 2015. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 44, 324–333. doi:10.1093/ije/dyu222
- Barret Schloerke, B., Crowley, J., Cook, D., Briatte, F., Marbach, M., Thoen, E., Elberg, A., J, Larmarange, 2018. *GGally: Extension to 'ggplot2'*. R package version 1.4.0. URL <https://CRAN.R-project.org/package=GGally>
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., 2015. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software* 67(1), 1-48
- Burnham, K.P., Anderson, D.R., 2002. *Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach* (2nd ed), Ecological Modelling. doi:10.1016/j.ecolmodel.2003.11.004
- Cox, D. R., 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 34 (2), 187–220.
- Dohoo, I.R., Martin, W., Stryhn, H.E., 2003. *Veterinary epidemiologic research*.
- Evensen, Ø., 2016. Immunization Strategies against *Piscirickettsia salmonis* Infections: Review of Vaccination Approaches and Modalities and Their Associated Immune Response Profiles. *Front. Immunol.* 7, 482.
- Figueroa, C., Bustos, P., Torrealba, D., Dixon, B., Soto, C., Conejeros, P., Gallardo, J.A., 2017. Coinfection takes its toll: Sea lice override the protective effects of vaccination against a bacterial pathogen in Atlantic salmon. *Sci. Rep.* 7(1), 17817. doi:10.1038/s41598-017-18180-6
- Grambsch, P., Therneau, T., 1994. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81, 515-26.
- Jakob, E., Stryhn, H., Yu, J., Medina, M.H., Rees, E.E., Sanchez, J., St-Hilaire, S., 2014. Epidemiology of *Piscirickettsiosis* on selected Atlantic salmon (*Salmo salar*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) salt water aquaculture farms in Chile. *Aquaculture* 433, 288–294. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.06.018>
- Heagerty, P.J., Zeger, S.L., 2000. Marginalized multilevel models and likelihood inference (with discussion). *Statistical Science*, 15, 1-26.
- Kaplan, E. L., Meier, P., 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Assoc.* 53 (282), 457–481.
- Kassambara, A., Kosinski, M., 2018. *survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*. R package version 0.4.3. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>
- Kleinbaum, D.G., Klein, M., 2010. *Survival analysis* (Vol. 3). New York: Springer.
- Lhorente, J.P., Gallardo, J.A., Villanueva, B., Carabaño, M.J., Neira, R., 2014. Disease Resistance in Atlantic Salmon (*Salmo salar*): Coinfection of the Intracellular Bacterial Pathogen *Piscirickettsia salmonis* and the Sea Louse *Caligus rogercresseyi*. *PLoS One* 9, 1–7. doi:10.1371/journal.pone.0095397

- Mardones F.O., Tobar J.A., Mendoza J., Uribe C., Neira E., 2016. The use of oral boosters as an alternative to control *Piscirickettsia salmonis* in farmed salmon in Chile. *Front. Vet. Sci. Conference Abstract: AquaEpi I - 2016*. doi: 10.3389/conf.FVETS.2016.02.00027
- Maisey, K., Montero, R., Christodoulides, M., 2017. Vaccines for piscirickettsiosis (salmonid rickettsial septicaemia, SRS): the Chile perspective. *Expert Rev. Vaccines* 16(3), 215-228.
- Merl, D., Johnson, L.R., Gramacy, R.B. and Mangel, M., 2009. A statistical framework for the adaptive management of epidemiological interventions. *PLoS One*, 4(6), p.e5807.
- R Core Team, 2018. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>
- Servicio Agrícola y Ganadero, 2017. Productos Biológicos Inmunológicos Con Registro Provisional. Acceso en julio de 2018. URL https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/salmonidos_registro_provisional_20-3-2017.pdf
- Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2018. Informe sanitario de salmonicultura en centros marinos: año 2017. Acceso en julio de 2018. URL http://www.sernapesca.cl/sites/default/files/informe_sanitario_2017_0.pdf
- Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, 2017. Informe sobre uso de antimicrobianos en la salmonicultura nacional. Acceso en julio de 2018. URL www.sernapesca.cl/sites/default/files/informe_sobre_uso_de_antimicrobianos_2017_0.pdf
- Shea, K., Tildesley, M.J., Runge, M.C., Fonnesbeck, C.J. and Ferrari, M.J., 2014. Adaptive management and the value of information: learning via intervention in epidemiology. *PLoS biology*, 12(10), p.e1001970.
- Therneau T., 2015. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38, URL <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- Therneau T., 2018. coxme: Mixed Effects Cox Models. R package version 2.2-10. URL <https://CRAN.R-project.org/package=coxme>
- Therneau, T., Grambsch, P., 2000. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3
- Tobar, I., Arancibia, S., Torres, C., Vera, V., Soto, P., Carrasco, C., Alvarado, M., Neira, E., Arcos, S., Tobar, J.A., 2015. Successive Oral Immunizations Against *Piscirickettsia Salmonis* and Infectious Salmon Anemia Virus are Required to Maintain a Long-Term Protection in Farmed Salmonids. *Front. Immunol.* 6, 244. doi:10.3389/fimmu.2015.00244
- Tobar, J.A., Jerez, S., Caruffo, M., Bravo, C., Contreras, F., Bucarey, S.A., Harel, M., 2011. Oral vaccination of Atlantic salmon (*Salmo salar*) against salmonid rickettsial septicaemia. *Vaccine* 29, 2336–2340. doi:10.1016/j.vaccine.2010.12.107
- Watts, J.E.M., Schreier, H.J., Lanska, L., Hale, M.S., 2017. The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Mar. Drugs* 15. doi:10.3390/md15060158
- Wickham, H., 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.
- Wood, S.N., 2017. *Generalized Additive Models: An Introduction with R* (2nd edition). Chapman and Hall/CRC Press.

Yáñez, J.M., Banger, R., Lhorente, J.P., Oyarzún, M., Neira, R., 2013. Quantitative genetic variation of resistance against *Piscirickettsia salmonis* in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 414–415. doi:10.1016/j.aquaculture.2013.08.009