



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE POSGRADO Y POSTÍTULO

**CARACTERIZACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN
SANITARIA GLOBAL DE INFLUENZA AVIAR Y EVALUACIÓN DE
INDICADORES DE GESTIÓN DE LOS SERVICIOS VETERINARIOS
OFICIALES (VELOCIDAD DE CONFIRMACIÓN Y VELOCIDAD DE
NOTIFICACIÓN DE EVENTOS A LA OIE) ANALIZANDO POSIBLES
FACTORES ASOCIADOS A SU VARIACIÓN.**

CONSTANZA ANDREA TAPIA CHANDÍA

**Tesis para optar al Grado de
Magíster en Ciencias Animales y Veterinarias**

Santiago – Chile

2018



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE POSGRADO Y POSTÍTULO

**CARACTERIZACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN
SANITARIA GLOBAL DE INFLUENZA AVIAR Y EVALUACIÓN DE
INDICADORES DE GESTIÓN DE LOS SERVICIOS VETERINARIOS
OFICIALES (VELOCIDAD DE CONFIRMACIÓN Y VELOCIDAD DE
NOTIFICACIÓN DE EVENTOS A LA OIE) ANALIZANDO POSIBLES
FACTORES ASOCIADOS A SU VARIACIÓN.**

CONSTANZA ANDREA TAPIA CHANDÍA

**Tesis para optar al Grado de
Magíster en Ciencias Animales y Veterinarias**

DIRECTOR DE TESIS: DR. CHRISTOPHER HAMILTON-WEST M.

**Santiago – Chile
2018**



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE POSGRADO Y POSTÍTULO

INFORME APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

SE INFORMA A LA DIRECCIÓN DE POSGRADO Y POSTÍTULO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS, QUE LA TESIS DE MAGÍSTER PRESENTADA POR LA CANDIDATA

CONSTANZA ANDREA TAPIA CHANDÍA

HA SIDO APROBADA POR LA COMISIÓN EVALUADORA DE TESIS COMO REQUISITO PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS ANIMALES Y VETERINARIAS EN EXAMEN DE DEFENSA DE TESIS RENDIDO EL DÍA 31 DE ENERO DE 2018

DIRECTOR DE TESIS

DR. CHRISTOPHER HAMILTON-WEST M.

COMISIÓN EVALUADORA E INFORMANTE DE TESIS

DR. PATRICIO RETAMAL M.

DRA. VALERIA ROJAS E.

**Esta Tesis de Grado se realizó en la Unidad de Epidemiología del
Departamento de Medicina Preventiva Animal de la Facultad de Ciencias
Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.**

BIOGRAFÍA.

Nací en Punta Arenas, Chile el día 22 de enero de 1988. Debido al trabajo de mi padre tuve la grata experiencia de haber vivido durante un año y medio en una zona rural de Bélgica, a la edad de 6 y 7 años, situación que me permitió desarrollar la habilidad de aprender idiomas (inglés y francés) y que me motivó a convertirme en Médico Veterinario, ya que mi mayor entretenimiento era interactuar con el caballo, las gallinas o las ovejas de mi vecino.

Al volver a Chile, viví varios años en Antofagasta, donde cultivé un mayor interés por dedicarme a la ciencia gracias a la Profesora Mitzy Valenzuela que realizaba salidas a terreno y actividades prácticas entretenidas en el ramo de Ciencias Naturales en la Escuela E-88 y a la profesora Maritza León y el rector Walter Eaglehurst del colegio Eagle School que me permitieron formar parte del equipo que presentó el proyecto “miniplanta de tratamiento de aguas servidas” en distintas ferias científicas. Este proyecto obtuvo el primer lugar en la XXXII Feria Científica Nacional Juvenil (Santiago, 2001) y un reconocimiento otorgado por el *Bureau of Reclamation of the United States*, en la *Intel International Science and Engineering Fair* (Kentucky, 2002).

Más adelante ingresé a la carrera de Medicina Veterinaria en la Universidad de Chile donde uno de los momentos más importante para el inicio de mi carrera profesional fue el desarrollo de mi memoria de título: “Frecuencia de presentación de sueros reaccionantes a *Leptospira interrogans* y *Leptospira borgpetersenii* en una población de equinos de tiro urbano de la Región Metropolitana de Chile”. Este trabajo lo realicé bajo la tutela de la Dra. Tamara Tadich, quien me permitió colaborar en el proyecto FONDECYT N° 11121467, presentar resultados en el XVIII Congreso Chileno de Medicina Veterinaria (2014) y formar parte de una publicación: Tadich, T. A., Tapia, C., González, D. (2016). *Seroprevalence of Leptospira spp. in working horses located in the central region of Chile*. *Journal of Equine Veterinary Science*, 38, 14-18.

Posteriormente, decidí ingresar al Magíster en Ciencias Animales y Veterinarias para especializarme en el área de sanidad animal, epidemiología y salud pública. Este programa me permitió realizar una unidad de investigación en el Servicio Agrícola y Ganadero que consistió en un análisis del programa nacional de control de loque americana, lo cual derivó en una oportunidad laboral dentro de la misma Institución; y realizar una pasantía en la OIE (Francia), donde pude conocer de cerca el sistema de alerta temprana de WAHIS, lo cual sirvió de base para el presente trabajo de tesis que se desarrolló bajo la tutela del Dr. Christopher Hamilton-West.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

Biografía	1
Índice de contenidos	2
Índice de ayudas ilustrativas	3
Resumen	5
Summary	7
1. Introducción	9
2. Revisión bibliográfica	11
3. Objetivos.....	22
4. Hipótesis de trabajo.....	23
5. Materiales y métodos.....	24
6. Resultados.....	31
7. Discusión	49
8. Conclusiones	61
9. Referencias bibliográficas.....	63

ÍNDICE DE AYUDAS ILUSTRATIVAS.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de las regresiones lineales aplicadas a cada variable analizada respecto de la velocidad de confirmación de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE entre los años 2014 y 2016 (n=195).....42

Tabla 2. Resultados de las regresiones logísticas aplicadas a cada variable analizada respecto de la velocidad de notificación sobre las 24 horas de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE entre los años 2014 y 2016 (n=195).48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según año.....32

Figura 2. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según región geográfica y año.....33

Figura 3. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según motivo de notificación y año.....34

Figura 4. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de confirmación (días transcurridos entre la fecha de inicio y la fecha de confirmación de eventos).....37

Figura 5a. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y laboratorio de confirmación39

Figura 5b. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y continente.....39

Figura 5c. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y motivo de notificación.....40

Figura 5d. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y temporada de inicio del evento.....40

Figura 6. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (días transcurridos entre la fecha de confirmación y la fecha de notificación de eventos).....44

Figura 7a. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (VN) y continente.....45

Figura 7b. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (VN) y motivo de notificación.....46

Figura 7c. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (VN) y temporada de inicio de eventos.....46

RESUMEN

El presente trabajo tuvo por objetivo caracterizar la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar y evaluar indicadores de gestión de los Servicios Veterinarios Oficiales (SVO), específicamente la velocidad de confirmación de eventos sanitarios y la velocidad de su notificación a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), analizando posibles factores asociados a su variación.

Para ello se crearon dos bases de datos que consistieron en notificaciones inmediatas de influenza aviar publicadas en la plataforma WAHIS de la OIE: una más general, desde 2005 a 2016, que se utilizó para caracterizar la evolución de la situación sanitaria global; y otra más específica, desde 2014 a 2016, que se utilizó para evaluar indicadores de gestión de los SVO.

Mediante el programa R se aplicó un análisis estadístico descriptivo para caracterizar la evolución de la situación sanitaria global, un análisis de regresión lineal para analizar la asociación de variables categóricas con la velocidad de confirmación de eventos, y un análisis de regresión logística para analizar la asociación de variables categóricas con la notificación de eventos a la OIE en un período de tiempo mayor a 24 horas.

Se observó una variación en la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar según año para el período 2005-2016, con un aumento importante en las notificaciones enviadas a la OIE entre 2005 y 2006 (2,3% y 12,6% de las notificaciones, respectivamente), una disminución en las notificaciones entre 2007 y 2012 (8,4%, 7,6%, 5,6%, 6,2%, 5,8%, y 5,3% de las notificaciones en orden cronológico) y un aumento sostenido entre 2013 y 2016 (6,4%, 9,3%, 13,5% y 17,1% de las notificaciones en orden cronológico). Sin embargo, se comprobó que la variación anual no fue significativa estadísticamente.

Se demostró que el laboratorio de confirmación (nacional o de referencia de la OIE), está asociado a la variación de la velocidad de confirmación de los eventos. Además, se comprobó que el motivo de notificación, la temporada en que se inicia un evento y la región geográfica que notifica, están asociados a la variación tanto

de la velocidad de confirmación como de la velocidad de notificación de eventos. No obstante, la región geográfica sería la variable más fuertemente asociada a la presentación de una velocidad de confirmación más lenta y al riesgo de presentar una velocidad de notificación fuera del tiempo límite de hasta 24 horas. Este resultado se relaciona con las diferentes capacidades de los SVO para confirmar eventos y con la voluntad política de notificar oportunamente a la OIE.

Se evidenció que, durante el período 2014-2016, el valor máximo para la velocidad de confirmación fue de 133 días; mientras que el valor máximo para la velocidad de notificación fue de 351 días. Por otro lado, el 59,5% de las notificaciones fueron enviadas a la OIE en más de 24 horas después la confirmación de los eventos, no cumpliendo con lo establecido en el Código Sanitario de la OIE.

Este último hallazgo podría tener importantes consecuencias en la sanidad animal global, puesto que el retraso de un SVO en comunicar al mundo la detección de una enfermedad de alto impacto comercial impediría una respuesta temprana por parte de otros SVO, lo que es clave para proteger la sanidad animal dentro de sus países y así evitar o disminuir su diseminación transfronteriza.

Por lo tanto, se recomienda continuar fortaleciendo las capacidades de los SVO para enfrentar exitosamente los eventos de notificación inmediata a la OIE, poniendo especial énfasis en la misión de la OIE de garantizar la transparencia de la información zoonosológica, y empoderando a la OIE para ejercer sanciones, si fuera necesario, en casos de incumplimiento de lo establecido en el Código Sanitario.

Palabras clave: influenza aviar, notificación inmediata, WAHIS, velocidad de confirmación, velocidad de notificación.

SUMMARY

The objective of the present work was to characterize the evolution of the global health situation of avian influenza and to evaluate management indicators of the Official Veterinary Services (OVS), specifically the speed of confirmation of health events and the speed of its notification to the World Organization for Animal Health (OIE), analyzing possible factors associated with their variation.

To this end, two databases were created consisting of immediate reports of avian influenza published on the OIE WAHIS interface: one more general, from 2005 to 2016, which was used to characterize the evolution of the global health situation; and another one, more specific, from 2014 to 2016, which was used to evaluate management indicators of the OVS.

Through the use of R software, a descriptive statistical analysis was applied to characterize the evolution of the global health situation, a linear regression analysis was carried out to analyze the association of categorical variables with the speed of confirmation of events, and a logistic regression analysis was executed to analyze the association of categorical variables with notification of events to the OIE in a time period greater than 24 hours.

A variation in the global health status of avian influenza per year was observed for the period 2005-2016, with a significant increase in notifications sent to the OIE between 2005 and 2006 (2.3% and 12.6% of the notifications, respectively), a decline in notifications between 2007 and 2012 (8.4%, 7.6%, 5.6%, 6.2%, 5.8%, and 5.3% of the notifications in chronological order) and a sustained increase between 2013 and 2016 (6.4%, 9.3%, 13.5% and 17.1% of the notifications in chronological order). However, it was found that the annual variation was not statistically significant.

It was demonstrated that the type of confirmatory laboratory (national or OIE reference) is associated with the variation of the speed of confirmation of events. In addition, it was found that the reason for notification, the season in which an event starts and the reporting geographical region, are associated with the variation of

both the speed of confirmation and the speed of notification of events. However, the geographic region would be the variable most strongly associated with the presentation of a slower speed of confirmation and with the risk of presenting a speed of notification outside the time limit of up to 24 hours. This result is related to the different capacities of the SVO to confirm events and with the political will to timely notify to the OIE.

It was evidenced that during the period 2014-2016, the maximum value for the speed of confirmation was 133 days; while the maximum value for the speed of notification was 351 days. On the other hand, 59.5% of the notifications were sent to the OIE in more than 24 hours after the confirmation of events, not complying with the provisions of the OIE Animal Health Code.

This latest finding could have important implications for global animal health as the delay of an OVS in communicating to the world the detection of a disease with high-impact in trade would prevent an early response by other OVS, which is the key to protect animal health within their countries and to avoid or decrease cross-border dissemination.

Therefore, it is recommended to continue strengthening the OVS capacities to successfully address events of immediate notification to the OIE, with particular emphasis on the OIE's mission to ensure the transparency of animal health information, and empowering the OIE to impose sanctions, if necessary, in cases of non-compliance with the provisions of the Animal Health Code.

Key words: avian influenza, immediate notification, WAHIS, speed of confirmation, speed of notification.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema mundial de información zoonosaria (WAHIS, del inglés *World Animal Health Information System*) de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) contiene información publicada en línea a partir del año 2005. Su función es dar a conocer de manera transparente y oportuna la situación sanitaria de los países miembros de la OIE respecto a las enfermedades de relevancia para el comercio internacional de animales y productos de origen animal.

El sistema de alerta temprana de WAHIS, se basa en el envío de una notificación inmediata por parte de los países miembros a la OIE en caso de detectarse un evento epidemiológico excepcional, la cual contiene información que es posteriormente actualizada por informes de seguimiento semanales hasta el envío de un informe final. Este sistema posee un impacto inmediato en la toma de decisiones de los países que buscan resguardar la sanidad animal dentro de su territorio, pudiendo repercutir en la apertura o el cierre de mercados de exportación o importación de animales y productos de origen animal.

Un elemento clave para el funcionamiento del sistema, es la capacidad de los Servicios Veterinarios Oficiales para enfrentar un evento epidemiológico excepcional, incluyendo acciones para la confirmación y notificación de eventos a través de WAHIS. Es posible definir dos indicadores de lo anterior: i) la velocidad de confirmación, que corresponde al tiempo que pasa desde la fecha de inicio del evento hasta su confirmación, y puede reflejar la capacidad de los países de acceder al diagnóstico confirmatorio, y; ii) la velocidad de notificación, que se relaciona con la mantención del principio de transparencia en la información sanitaria animal, ya que la notificación inmediata debe ser enviada a la OIE en un plazo no mayor a 24 horas desde la confirmación de un evento.

El presente trabajo describe la evolución de la información disponible en el sistema de alerta temprana de WAHIS para una enfermedad de alta importancia económica, como lo es la influenza aviar, mediante el análisis de las notificaciones inmediatas enviadas a la OIE; y presenta indicadores de gestión sanitaria de los

Servicios Veterinarios Oficiales al enfrentarse a eventos de influenza aviar, a través del cálculo de la velocidad de confirmación y la velocidad de notificación de eventos, y el análisis de posibles factores asociados a la variación de ambas.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Comercio internacional, salud animal y el rol de la OIE

La globalización ha incrementado de manera significativa el intercambio comercial de productos pecuarios entre los países, trayendo como consecuencia un aumento en el riesgo potencial de diseminación de los agentes patógenos (Thiermann, 2004). Lo anterior genera, a su vez, importantes repercusiones para el comercio internacional de animales y de productos de origen animal (Zepeda *et al.*, 2005) y considerables pérdidas económicas por efectos directos atribuibles a la enfermedad, efectos asociados a la aplicación de medidas sanitarias para su control y efectos en la salud pública (Horst *et al.*, 1999; Rushton *et al.*, 1999; Rivera *et al.*, 2012).

Uno de los hitos históricos que guardan relación con lo anterior es la entrada en vigencia en 1995 de dos acuerdos de la Ronda Uruguay de Negociaciones Comerciales Multilaterales, firmados en el año 1994: el Acuerdo de Marrakech que establece la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y el Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (MSF), el cual establece un marco regulatorio que asegura la fluidez del comercio internacional de productos silvoagropecuarios y designa a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) como el referente técnico para establecer las recomendaciones, normas y directrices sobre los requerimientos sanitarios aplicables a los productos pecuarios, cuando estos representen un peligro para la sanidad animal o constituyan un peligro zoonótico (OMC, 1994a; OMC, 1994b; OMC, 2010).

Por su parte, la creación de la OIE fue impulsada por la introducción de un brote de peste bovina en Bélgica en el año 1920, que recalzó la necesidad de crear un cuerpo internacional que sirviera de apoyo en la coordinación de los esfuerzos por controlar enfermedades animales (Cáceres, 2011). De esta forma, el 25 de enero del año 1924 se firmó el Acuerdo Internacional con 28 países miembros que establece la creación de la OIE, con tres objetivos principales: promover y

coordinar la investigación científica; dar a conocer a los gobiernos la evolución de las enfermedades epizooticas y los medios empleados para combatirlas; y poner a disposición de los gobiernos los medios para supervisar el cumplimiento de los acuerdos internacionales relativos a la sanidad de los animales (OIE, 1924a; OIE, 1924b).

Actualmente, la OIE cuenta con 180 países miembros, dispone de oficinas regionales y sub-regionales en todos los continentes (OIE, 2016 a), y posee seis misiones principales: garantizar la transparencia de la situación zoonositaria en el mundo; recopilar, analizar y difundir la información científica veterinaria; asesorar y estimular la solidaridad internacional para el control de las enfermedades animales; garantizar la seguridad sanitaria del comercio internacional de animales y productos de origen animal mediante la elaboración de normas; promover los servicios veterinarios; y garantizar mejor la seguridad de los alimentos de origen animal y mejorar el bienestar animal usando bases científicas (OIE, 2016b).

El cometido de la OIE se desempeña bajo la autoridad y el control de una Asamblea Mundial compuesta de Delegados que designan los gobiernos de todos los países miembros. El Director General, nombrado por la Asamblea Mundial de Delegados, dirige las actividades de la OIE en la sede mundial. Esta sede aplica las resoluciones del comité, elaboradas con el apoyo de las siguientes comisiones elegidas por los Delegados: el Consejo, las Comisiones Regionales y las Comisiones Especializadas (OIE, 2016a).

Adicionalmente, la OIE mantiene relaciones permanentes con otras 71 organizaciones internacionales y regionales (OIE, 2016a), cobrando especial relevancia el acuerdo tripartito entre la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la OIE y la Organización Mundial de la Salud (OMS), firmado en el año 2010. Mediante este acuerdo, las tres organizaciones se comprometen a trabajar en conjunto en el alineamiento de las normativas internacionales establecidas en el Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias de la OMC y a mejorar las colaboraciones en

las actividades que tengan por objetivo hacer frente a los riesgos sanitarios atribuibles a las enfermedades zoonóticas y a las enfermedades animales de impacto para la seguridad alimentaria (OMS, 2010).

Los principales documentos de carácter normativo internacional que publica la OIE y que sirven de referencia para la OMC son; el *Código Sanitario para los Animales Terrestres*, publicado por primera vez en el año 1968, el *Código Sanitario para los Animales Acuáticos*, publicado desde 1995, el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres*, que se publica desde 1989, y el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Acuáticos*, publicado desde 1995. Es importante señalar que la OIE actualiza periódicamente sus normas internacionales en la medida en que surge nueva información científica, siguiendo los procedimientos transparentes y democráticos establecidos. La adopción de la norma es aprobada por la Asamblea Mundial de Delegados que cada año se reúne en el mes de mayo durante la Asamblea General (OIE, 2016c)

2.2. Sistema de alerta temprana de WAHIS

Como se indicó anteriormente, una de las principales misiones de la OIE es garantizar la transparencia de la situación zoonosanitaria en el mundo. Esto significa que cada país miembro se compromete a declarar las enfermedades de los animales que detecta en su territorio, y la OIE transmite la información recibida hacia los demás países. De esta forma, los gobiernos pueden aplicar oportunamente las medidas sanitarias necesarias para resguardar la sanidad animal en su país (OIE, 2016b).

Durante las primeras décadas desde la creación de la OIE, esta información era distribuida en formato impreso por correo postal o telegrama, hasta que el desarrollo de la tecnología informática en los años 90 hizo posible la distribución en formato digital mediante correo electrónico y a través de su publicación en el sitio web de la OIE. No obstante, la transformación más importante que ha llevado a cabo la OIE en la era digital fue el lanzamiento del Sistema Mundial de

Información Zoosanitaria (WAHIS) en el año 2006 (Ben Jebara *et al.*, 2012), que contiene información a partir del año 2005 en adelante.

El sistema de alerta temprana de WAHIS, provee mensajes de alerta sobre la ocurrencia de eventos epidemiológicos excepcionales en cada país a través de una notificación inmediata. De acuerdo con el capítulo 1.1 del *Código Sanitario para los animales Terrestres*, “se deberá enviar una notificación a la OIE, a través de WAHIS, en un plazo no mayor a 24 horas ante: 1) la primera aparición de una enfermedad, infección o infestación de la lista de la OIE en un país, una zona o un compartimento, 2) la reaparición de una enfermedad, infección o infestación de la lista de la OIE en un país, una zona o un compartimento, 3) la primera aparición de una cepa nueva del agente patógeno de una enfermedad, infección o infestación de la lista de la OIE en un país, una zona o un compartimento, 4) el cambio repentino e inesperado de la distribución o el aumento de la incidencia, virulencia, morbilidad o mortalidad causadas por el agente etiológico de una enfermedad, infección o infestación de la lista de la OIE en un país, una zona o un compartimento, 5) la aparición en una especie hospedadora inusual de una enfermedad, infección o infestación de la lista de la OIE en un país, una zona o un compartimento” (OIE, 2016d).

Además, en consecuencia a una notificación inmediata deben enviarse informes semanales de seguimiento, que tienen por objetivo proveer mayor información sobre la evolución del evento hasta que se haya erradicado la enfermedad o hasta que la situación se haya tornado suficientemente estable. En cualquiera de estos casos se enviará un informe final, pero en el escenario en que la situación se ha hecho lo suficientemente estable, el país miembro debe continuar reportando dicha enfermedad mediante informes semestrales, que forman parte del sistema de monitoreo de WAHIS (OIE, 2016d).

También deberá enviarse una notificación a la OIE en caso de ocurrencia de un evento epidemiológico que concierne una enfermedad emergente en un país, una zona o un compartimento. Para estos efectos, la notificación no tiene límite de tiempo de envío, pero de igual manera deberán enviarse informes periódicos de

seguimiento hasta que la enfermedad se haya erradicado o la situación se torne lo suficientemente estable o hasta que se disponga de suficiente información científica para determinar si la enfermedad reúne los criterios de inclusión en la lista de la OIE, situaciones en las cuales deberá enviarse un informe final (OIE, 2016d).

A través de WAHIS, los Delegados de cada país miembro o los Puntos Focales para la Notificación de Enfermedades (que son personas asignadas por parte de los Delegados) envían notificaciones en línea a la OIE, luego de la confirmación o alta sospecha de un evento epidemiológico (Ben Jebara *et al.*, 2012).

Las notificaciones inmediatas, una vez que han sido enviadas a la OIE, pasan por un proceso de verificación y validación por parte del Departamento de Información y Análisis de Sanidad Animal Mundial de la OIE hasta su publicación en el sitio web, y su distribución electrónica en los tres idiomas oficiales (inglés, francés y español), tanto a los Delegados como a las personas que se suscriban en el sitio web (Ben Jebara *et al.*, 2012).

Adicionalmente, para garantizar la transparencia de la información y aumentar la sensibilidad del sistema de alerta temprana, desde el año 2002, la OIE realiza regularmente una búsqueda activa de información no oficial sobre sospecha o confirmación de enfermedades en diversos sitios web a modo de inteligencia epidemiológica. Para verificar la validez de esta información, la OIE contacta al Delegado del país que se encontraría afectado, quien puede confirmar o negar el caso de manera oficial. Si se trata de un caso confirmado, el país miembro debe enviar una notificación inmediata a la OIE con todos los detalles pertinentes (Cáceres, 2016).

2.3. Aspectos sobre notificación inmediata y diagnóstico de influenza aviar

El *Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE define a la influenza aviar como “una infección de las aves de corral causada por cualquier virus de influenza A perteneciente a los subtipos H5 o H7 o por cualquier virus de influenza

A con un índice de patogenicidad intravenosa (IPIV) superior a 1,2 o que cause mortalidad en al menos el 75% de los casos, y la clasifica en dos categorías: virus de alta patogenicidad y virus de baja patogenicidad” (OIE, 2016d).

Se denominan virus de la influenza aviar de alta patogenicidad (HPAI, del inglés *High Pathogenicity Avian Influenza*) a aquellos que “poseen un IPIV superior a 1,2 en pollos de seis semanas de edad, o causan la muerte en al menos el 75% de los pollos de cuatro a ocho semanas de edad infectados por vía intravenosa.” También entran en esta categoría los virus H5 y H7 que no cumplen lo anterior, pero presentan múltiples aminoácidos básicos en el sitio de escisión de la molécula de hemoaglutinina (H0) y la misma secuencia de aminoácidos observada en otros virus de influenza aviar de alta patogenicidad (HPAI) aislados anteriormente. Se indican como virus de la influenza aviar de baja patogenicidad (LPAI, del inglés *Low Pathogenicity Avian Influenza*) a “todos los virus de influenza de tipo A pertenecientes a los subtipos H5 y H7 que no son de alta patogenicidad” (OIE, 2016d).

Los virus LPAI en aves de corral pueden no causar enfermedad o solo una enfermedad leve y con signos como plumaje rizado y una baja en la producción de huevos; mientras que los virus HPAI pueden causar enfermedad severa, afectando a múltiples órganos, y producir altas mortalidades de hasta un 90-100% de las aves de corral en un período de 48 horas. La importancia en la detección de brotes de influenza aviar radica en la potencialidad que tienen los virus LPAI de evolucionar a HPAI, el riesgo de causar epidemias de rápida propagación, el fuerte impacto económico y las severas restricciones comerciales que genera en la industria avícola y el peligro que supone para la salud pública debido a su potencial zoonótico (CDC, 2017).

Diversas especies de aves silvestres pueden albergar el virus influenza, pero se consideran como principal reservorio natural del virus LPAI a las aves de humedales y ambientes acuáticos del orden Anseriformes (particularmente patos, gansos y cisnes) y Charadriiformes (particularmente gaviotas, charranes y limícolas) (Webster *et al.*, 1992). Estas aves presentan una distribución global,

excepto en las regiones más áridas del mundo, y una conducta migratoria estacional de larga distancia (Del Hoyo, *et al.*, 1996), pudiendo diseminar el virus LPAI entre distintos países o continentes.

De tal manera, estudios de vigilancia realizados en patos silvestres en el hemisferio norte han demostrado una alta prevalencia de LPAI entre finales del verano y principios del otoño, que coincide con el ingreso de juveniles en la población en áreas de crianza, seguido por una baja infección durante el período invernal en que migran a zonas más cálidas del sur y un pequeño aumento durante la primavera, cuando vuelven al sitio de crianza (Hinshaw *et al.* 1985; Stallknecht *et al.*, 1991; Krauss *et al.*, 2004; Munster *et al.*, 2007; Wallensten *et al.*, 2007).

Igualmente, se han graficado de manera simplificada los patrones de migración de las especies *Anas platyrhynchos* y *Anas querquedula* en Eurasia y África y *Anas discors* en las Américas, que siguen una lógica similar de moverse desde el área de crianza que está más hacia el norte del mapa y pasar el invierno en territorios ubicados más hacia el sur. Además, se han indicado las principales rutas de migración intra e inter continentales de las aves silvestres: Américas Pacífico, Américas Mississippi, Américas Atlántico, Asia central, Asia Occidental - África del Este, Mediterráneo - Mar Negro, Australia - Este Asiático y la ruta Atlántico Este, que conecta parte de Europa, África y Asia con una parte de Norteamérica (Olsen *et al.*, 2006).

Estudios más recientes dan mayor sustento al importante rol que pueden jugar las aves migratorias en la diseminación de la influenza aviar HPAI en el mundo, a través de las rutas migratorias mencionadas (Dusek *et al.*, 2014; Lewis *et al.*, 2015; Hill *et al.*, 2016; Lycett *et al.*, 2016). No obstante, también se ha demostrado que los virus con potencial pandémico pueden transmitirse desde las aves de corral hacia las aves silvestres, advirtiendo que la interacción entre aves silvestres y domésticas no es un proceso unidireccional, sino mucho más complejo (Bahl *et al.*, 2016).

Consecuentemente, el *Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE indica que “la infección por los virus de influenza de tipo A de alta patogenicidad en aves que no sean aves de corral, incluyendo aves silvestres, deberá notificarse. Sin embargo, un País Miembro no deberá imponer restricciones al comercio de aves de corral y de mercancías avícolas en respuesta a tal notificación, o a otra información sobre la presencia de cualquier virus de influenza de tipo A en aves que no sean aves de corral, incluidas las aves silvestres” (OIE, 2016d).

Respecto a las pruebas diagnósticas de laboratorio recomendadas para la influenza aviar, el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres* de la OIE establece que solo los virus que pertenecen al género Influenzavirus A de la familia Orthomyxoviridae infectan a las aves y que existen diversas técnicas de diagnóstico disponibles para la influenza aviar, las cuales se clasifican en métodos de identificación del agente y métodos de detección de respuesta inmunitaria, y el criterio de selección de una prueba por sobre otra dependerá del propósito que se desee lograr (OIE, 2015).

Los métodos de identificación del agente, incluyen la detección de antígeno, el aislamiento del virus y la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real. De ellos, solo el aislamiento del virus y la RT-PCR en tiempo real son recomendados para demostrar ausencia de infección en animales individuales antes de los desplazamientos y para confirmar casos clínicos; mientras que la RT-PCR en tiempo real además se considera la prueba idónea para demostrar ausencia de infección en la población, contribuir a las políticas de erradicación y determinar la prevalencia de la infección mediante vigilancia epidemiológica. La detección de antígeno puede utilizarse en algunas situaciones, pero el coste, la fiabilidad y otros factores limitan mucho su aplicación (OIE, 2015).

Dentro de los métodos de detección de respuesta inmunitaria, se encuentran la inmunodifusión en gel de agar (AGID), la prueba de inhibición de la hemaglutinación (HI) y el enzoinmunoanálisis (ELISA). La HI es la prueba recomendada para demostrar ausencia de infección en la población, contribuir a

las políticas de erradicación, determinar la prevalencia de la infección mediante vigilancia epidemiológica y determinar el estado inmunitario en animales o poblaciones tras la vacunación; mientras que se considera idónea para demostrar ausencia de infección en animales individuales antes de los desplazamientos y confirmar casos clínicos. Por su parte, tanto la AGID como el ELISA se consideran pruebas idóneas para contribuir a las políticas de erradicación, determinar la prevalencia de la infección mediante vigilancia epidemiológica y determinar el estado inmunitario en animales o poblaciones tras la vacunación (OIE, 2015).

Es importante recalcar que el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres* también establece que para la subtipificación serológica del virus, un Laboratorio de Referencia de la OIE debe llevar a cabo pruebas de inhibición de la hemaglutinación y de la neuraminidasa contra una batería de antisueros policlonales o monoespecíficos frente a cada uno de los subtipos del virus de la influenza tipo A, que están determinados por 16 hemaglutininas (H1-H16) y 9 neuraminidasas (N1-9), o identificar el genoma de subtipos H y N específicos mediante técnicas de detección de ARN con cebadores y sondas específicas de subtipo o secuenciación y análisis filogenético. Así mismo, los países que carezcan de un laboratorio nacional o regional especializado en diagnóstico de influenza aviar deben enviar sus muestras a un Laboratorio de Referencia de la OIE (OIE, 2015).

Actualmente, existen 10 Laboratorios de Referencia de la OIE en el mundo que llevan a cabo el diagnóstico de influenza aviar HPAI y LPAI en muestras de aves de corral, los cuales se encuentran ubicados en Australia, Brasil, Canadá, República Popular de China, Alemania, India, Italia, Japón, Reino Unido y Estados Unidos de América (OIE, 2016e).

Debido al impacto económico que genera la influenza aviar a nivel mundial y a la gran cantidad y calidad de la información histórica acumulada en el sistema de alerta temprana de WAHIS, el presente estudio tomará esta enfermedad como modelo para analizar indicadores de la capacidad de reacción de los Servicios Veterinarios Oficiales cuando se enfrentan a un evento epidemiológico

excepcional en términos de confirmación y notificación de eventos e identificar variables asociadas a su variación.

Importantes indicadores de lo anterior son la velocidad de confirmación, o tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de un evento y su confirmación; y la velocidad de notificación o tiempo que demora cada país en enviar una notificación inmediata a la OIE desde la confirmación del evento.

Por un lado, la variación de la velocidad de confirmación podría verse asociada al laboratorio que utilizan los países para confirmar sus diagnósticos (laboratorios nacionales o laboratorios de referencia de la OIE), lo cual significa una diferencia en términos de tiempo y costos asociados al envío de muestras dependiendo de qué tan lejos se encuentre el laboratorio de referencia, teniendo en cuenta que muchas veces estos pueden ubicarse incluso fuera del continente de donde provienen las muestras.

Por otro lado, también se indicó que la velocidad de notificación no debiera exceder las 24 horas y, por lo tanto, este indicador permite demostrar el cumplimiento del principio de transparencia de la situación zoonosológica en el mundo, siendo interesante el análisis de los factores que podrían estar asociados al no cumplimiento de esta premisa, aparte de la voluntad política debido a las consecuencias económicas que puede generar una notificación inmediata.

Como se indicó previamente, existen cinco motivos distintos para enviar una notificación inmediata a la OIE, de los cuales algunos podrían tener un mayor impacto en el comercio internacional de productos pecuarios que otros. Por ejemplo, la aparición o reaparición de una enfermedad genera mayores repercusiones en el cierre de mercados mientras que la aparición en un hospedero inusual o la detección de un nuevo subtipo o el cambio en ciertos parámetros epidemiológicos de una enfermedad que se sabe previamente establecida en el territorio que notifica puede ser información más valiosa desde el punto de vista de la investigación antes que tener consecuencias inmediatas en el comercio. De

esta forma, el motivo de notificación podría afectar a la velocidad de confirmación y la velocidad de notificación de eventos.

Además, es posible considerar el factor temporada del año en que se inicia un evento como un indicador de las variaciones en la velocidad de confirmación y la velocidad de notificación relacionado con una posible intensificación de la vigilancia epidemiológica que realizan los Servicios Veterinarios Oficiales en aves silvestres migratorias, suponiendo que se genere una respuesta más rápida durante los meses en que se espera un aumento de la prevalencia del virus influenza en estas poblaciones. Por ejemplo, se esperaría una mayor rapidez en la confirmación y notificación de eventos que se inicien entre los meses de fines de verano y principios de otoño en el hemisferio norte. Además este factor podría generar variaciones en la distribución de la cantidad de notificaciones históricamente recibidas por la OIE a través de los años, asociada a la epidemiología de la enfermedad.

Y, por último, es importante considerar la región geográfica que notifica teniendo en cuenta que este factor puede reflejar, entre otras cosas, la voluntad política de cada gobierno por comunicar oportunamente la detección temprana de un evento epidemiológico de alto impacto económico. Por tal motivo, podría existir una relación entre la región que notifica y la variabilidad de los indicadores velocidad de confirmación y velocidad de notificación.

De tal manera, este trabajo tiene por objetivo realizar un análisis epidemiológico descriptivo de la evolución de la situación sanitaria a nivel mundial para el período 2005-2016 y analizar tanto la velocidad de confirmación de los eventos como la velocidad de velocidad de notificación observada a nivel global para el período más actual, entre los años 2014 y 2016, para influenza aviar, considerando posibles factores asociados a su variación y al no cumplimiento del tiempo límite establecido para la notificación inmediata.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Caracterizar la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar y evaluar indicadores de gestión de los Servicios Veterinarios Oficiales (la velocidad de confirmación y la velocidad de notificación de eventos a la OIE) analizando posibles factores asociados a su variación.

3.2. Objetivos Específicos

1. Identificar las variaciones anuales en la frecuencia de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas por los países miembros a la OIE a través del sistema de alerta temprana de WAHIS durante el periodo 2005-2016 a nivel mundial.
2. Cuantificar la velocidad de confirmación de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas por los países miembros a la OIE, identificar variaciones en el periodo 2014-2016 y analizar su asociación con el laboratorio de confirmación, el motivo de notificación, la temporada de inicio y la región geográfica que notifica.
3. Cuantificar la velocidad de notificación de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas por los países miembros a la OIE, identificar variaciones en el periodo 2014-2016, y analizar su asociación con el motivo de notificación, la temporada de inicio y la región geográfica que notifica.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. Existe variación en la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar, observándose un aumento en la cantidad de notificaciones de influenza aviar según el año.
2. Las variables laboratorio de confirmación, motivo de notificación, temporada en que se inicia un evento y región geográfica que notifica, estarían asociadas a la variación de la velocidad de confirmación.
3. Las variables motivo de notificación, temporada en que se inicia un evento y región geográfica que notifica estarían asociadas a la variación de la velocidad de notificación.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Elaboración de las bases de datos

Se construyeron dos bases de datos distintas a partir de la información publicada en línea en el sistema de alerta temprana de WAHIS (http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home). No se incluyeron en este estudio las notificaciones de enfermedad emergente, puesto que no se exige un tiempo límite de 24 horas para su envío a la OIE.

Para el primer objetivo, se elaboró una base de datos que contiene todas las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE entre los años 2005 y 2016, en la cual se detalla el tipo de virus detectado (HPAI o LPAI), la región geográfica afectada (continente), el motivo de notificación, el año de la notificación y el hemisferio (norte o sur).

Por otro lado, para el segundo y tercer objetivo, la base de datos consistió específicamente en aquellas notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE durante el período 2014-2016, e incluye el tipo de virus detectado (HPAI o LPAI), la región geográfica afectada (continente), el motivo de notificación, el año de la notificación, el hemisferio (norte o sur), la temporada de inicio del evento (verano, otoño, invierno, primavera), el laboratorio de confirmación (nacional o de referencia OIE), la velocidad de confirmación del evento y la velocidad de notificación del evento.

Las bases de datos fueron sometidas a un proceso de tratamiento, en el cual se calcularon y establecieron las variables a analizar como se indica a continuación:

Las variables velocidad de confirmación y velocidad de notificación se calcularon en términos de días transcurridos desde la fecha de inicio del evento (cuando se sospecha o calcula que comenzó la enfermedad o infección) hasta la fecha de confirmación (momento en que se obtienen los resultados de laboratorio que el SVO considera suficientes para confirmar el evento), y días transcurridos desde la

fecha de confirmación hasta la fecha de notificación (cuando se envía la notificación a la OIE), respectivamente.

La variable continente o región geográfica que notifica se asignó a cada país de acuerdo a la clasificación utilizada por las Naciones Unidas, que reconoce 5 regiones macrogeográficas: África, América, Asia, Europa y Oceanía, las cuales agrupan 23 subregiones, conformadas por 241 áreas territoriales que incluyen a los 193 países miembros de la organización (ONU, 2013).

Los motivos de notificación correspondieron a los 5 que se indican en el *Código Sanitario para los Animales Terrestres* (OIE, 2016d) y que pueden afectar a un país, una zona o un compartimento. De tal manera, se generaron 5 subcategorías: primera aparición del virus, reaparición del virus, aparición de un nuevo subtipo del virus, cambio en la epidemiología de la infección o enfermedad y aparición del virus en una especie hospedadora inusual.

La temporada de inicio de cada evento se clasificó en 4 subcategorías que representan las estaciones del año (verano, otoño, invierno y primavera), asignadas según el hemisferio de origen de cada notificación (norte o sur). Para el hemisferio norte, desde el 21 de junio al 20 de septiembre es verano, desde el 21 de septiembre al 20 de diciembre es otoño, desde el 21 de diciembre hasta el 20 de marzo es invierno y desde el 21 de marzo al 21 de junio es primavera. En el hemisferio sur, las mismas fechas corresponderían a invierno, primavera, verano y otoño, respectivamente.

El laboratorio de confirmación de cada notificación inmediata corresponde al laboratorio que provee resultados de pruebas diagnósticas en la fecha de confirmación del evento. Esta variable se dividió en 3 subcategorías: laboratorio de referencia de la OIE (pueden estar dentro o fuera del país que notifica), laboratorio nacional (aquellos que no son de referencia de la OIE y están dentro del país que notifica) y laboratorio desconocido (cuando no se indica el laboratorio).

Posteriormente, se procedió a realizar el análisis estadístico de las notificaciones inmediatas utilizando el software estadístico R-project (www.r-project.org).

5.2. Descripción de datos históricos de notificaciones inmediatas (objetivo 1)

De manera preliminar, se utilizaron técnicas de estadística descriptiva para describir la cantidad de notificaciones enviadas a la OIE durante el período 2005-2016, según tipo de virus influenza (HPAI o LPAI), motivo de notificación, región geográfica y año.

Luego, se construyeron gráficos en barras apiladas para visualizar las principales variaciones anuales en la distribución de cantidad de notificaciones inmediatas según región geográfica y motivo de notificación.

Finalmente, se aplicó la prueba H de Kruskal-Wallis para probar si existían diferencias significativas para la cantidad de notificaciones según año, ya que es una técnica de estadística no paramétrica que se utiliza para comparación entre más de dos grupos independientes.

En este contexto, la hipótesis nula que se desea probar es que no hay diferencias en el número de notificaciones recibidas por la OIE según año. Para rechazar esta hipótesis es necesario obtener un valor de p menor a 0,05 (nivel de significación) con un nivel de confianza del 95%, lo cual sería indicativo de que entre al menos dos años hay diferencias.

5.3. Descripción y análisis de datos de velocidad de confirmación (objetivo 2)

Se realizó una descripción general de los datos utilizados para el período 2014-2016, describiendo el total de notificaciones inmediatas para el período analizado y su distribución por año, laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio del evento, y especificando el tipo de territorio afectado (zona, compartimento o país).

Se presentó la distribución de la variable velocidad de confirmación durante el período 2014-2016 ocupando las siguientes herramientas de estadística descriptiva:

- Se elaboró un histograma que describe la distribución de frecuencias para la cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar según velocidad de confirmación.
- Se presentó, mediante gráficos en barras, la distribución de la cantidad de notificaciones que presentaron distintos rangos de velocidad de confirmación según laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio del evento.

A continuación, se desarrolló un análisis de regresión lineal, para determinar si las variables laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio son importantes predictores de la velocidad de confirmación durante el período 2014-2016.

Respecto a las variables del análisis, se consideró como variable respuesta la velocidad de confirmación, que es de tipo numérica, y como variables explicativas se analizaron el laboratorio de confirmación, el motivo de notificación, la temporada de inicio y la región geográfica, siendo todas ellas del tipo categórica nominal.

Debido a que las variables explicativas están conformadas por múltiples subcategorías, se construyeron modelos univariados para cada variable explicativa respecto a la variable velocidad de confirmación (VC), como se indica a continuación:

Modelo 1: $lm(VC \sim \text{Laboratorio} - 1)$

Modelo 2: $lm(VC \sim \text{Temporada} - 1)$

Modelo 3: $lm(VC \sim \text{Motivo} - 1)$

Modelo 4: Im (VC~ Continente - 1)

Cuando se tienen variables explicativas categóricas nominales con más de dos subcategorías, la regresión compara todas las subcategorías respecto a una que se considera de referencia. No obstante, para facilitar la interpretación de los resultados, se estimaron los coeficientes individuales de cada subcategoría dentro de cada variable explicativa, aplicando “-1” al modelo de regresión lineal.

Los coeficientes de regresión se estimaron mediante el método de mínimos cuadrados y representan el cambio promedio en la velocidad de confirmación generado por el cambio unitario de una subcategoría cuando las demás se mantienen constantes. La hipótesis nula que se deseaba probar es que el coeficiente estimado de cada subcategoría es igual a cero. Para ello, se aplicó la prueba de t a cada coeficiente con un nivel de confianza del 95%, y se consideraron significativamente distintos de cero los coeficientes que presentaron un valor de p menor a 0,05 (nivel de significación).

5.4. Descripción y análisis de datos de velocidad de notificación (objetivo 3).

Se aplicaron herramientas de estadística descriptiva de manera preliminar para presentar la distribución de la variable velocidad de notificación durante el período 2014-2016, de la siguiente manera:

- Se elaboró un histograma que describe la distribución de frecuencias para la cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar según velocidad de notificación.
- Se presentó, mediante gráficos en barras agrupadas, la distribución de la cantidad de notificaciones que presentaron una velocidad de notificación dentro y fuera del tiempo límite de 24 horas, según región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio del evento.

Posteriormente, se desarrolló un análisis de regresión logística para determinar si las variables región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio están relacionadas con la probabilidad de que una notificación inmediata posea una velocidad de notificación mayor a 24 horas durante el período 2014-2016.

Para ello, se consideró la velocidad de notificación (VN) como variable respuesta o dependiente del tipo dicotómica, luego de crear dos variables indicadoras o “*dummy*” confiriéndole el código “0” a las velocidades de hasta 24 horas (VN=0) y el código “1” a las velocidades mayores a 24 horas (VN=1). Las variables explicativas fueron el motivo de notificación, la temporada de inicio y la región geográfica (continente), que son del tipo categóricas nominales.

Teniendo que las variables explicativas contienen múltiples subcategorías, se realizó un análisis univariado para cada variable explicativa respecto a la variable respuesta (VN=1) de la siguiente forma:

Modelo 1: glm (VN~ Continente - 1, binomial)

Modelo 2: glm (VN~ Temporada - 1, binomial)

Modelo 3: glm (VN~ Motivo - 1, binomial)

Se estimaron los coeficientes individuales de cada subcategoría dentro de cada variable explicativa, aplicando “-1” al modelo de regresión logística. En este caso, se estiman los coeficientes mediante el método de máxima verosimilitud. Cada coeficiente estimado se interpretaría como las unidades en que aumenta el logaritmo de la probabilidad de que la velocidad de notificación sea mayor a 24 horas según la subcategoría indicada.

La hipótesis nula sería que el coeficiente estimado de cada subcategoría es igual a cero. Para probar esta hipótesis, se aplicó el test de Wald con un nivel de confianza del 95%, y se consideraron significativamente distintos de cero los coeficientes que presentaron un valor de p menor a 0,05 (nivel de significación).

Por otro lado, a partir de los coeficientes estimados, se calcularon los intervalos de confianza y los *odds ratio*.

Los intervalos de confianza se utilizan como medidas de asociación de variables que refleja el nivel de incertidumbre de un valor estimado e indica el rango esperado de valores que puede tener un parámetro. Con un nivel de confianza del 95%, se consideraron significativos los intervalos de confianza que no incluyen el valor 1.

El *odds ratio* corresponde a una medida de dirección y fuerza de asociación entre dos variables categóricas, y cuyo valor se interpreta como las posibilidades de que un informe de la subcategoría indicada presente una velocidad de notificación mayor a 24 horas respecto de un informe de cualquier otra subcategoría dentro de la variable explicativa analizada. Con un nivel de confianza del 95%, se consideraron de mayor riesgo los *odds ratio* que presentaron un valor mayor a 1 y de menor riesgo aquellos que presentaron un valor menor a 1.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de datos históricos de notificaciones inmediatas (objetivo 1)

6.1.1. Descripción general de datos (2005-2016)

Desde el año 2005 al 2016, la OIE ha recibido un total de 486 notificaciones inmediatas de influenza aviar, provenientes de 83 países o regiones administrativas especiales, de las cuales 356 notificaciones (73,3%) corresponden a eventos de influenza aviar de alta patogenicidad (HPAI) y 130 (26,7%) a eventos de baja patogenicidad (LPAI).

467 notificaciones (96,1%) provenían del hemisferio norte, específicamente de los continentes Asia (33 países), Europa (31 países), las Américas (6 países) y África (14 países); mientras que solo 19 (3,9%) provenían del hemisferio sur, de los continentes Oceanía (1 país) y África (2 países).

Considerando el mundo entero, la mayoría de las notificaciones se concentraron en Asia (234 notificaciones; 48,1% del total) y Europa (168 notificaciones; 34,6% del total), observándose una menor cantidad proveniente de África (43 notificaciones; 8,8% del total), las Américas (37 notificaciones; 7,6% del total) y Oceanía (4 notificaciones; 0,8% del total).

El motivo de notificación predominante fue la reaparición del virus en un territorio (365 notificaciones de 60 países; 75,1% del total), seguido de los motivos primera aparición (83 notificaciones de 67 países; 17,1% del total), nuevo subtipo (35 notificaciones de 24 países; 7,2% del total), cambio en la epidemiología (2 notificaciones; 0,4% del total) y aparición en una especie hospedadora inusual (1 notificación; 0,2% del total).

6.1.2. Distribución anual de notificaciones inmediatas (2005-2016):

Respecto a la distribución anual notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los Servicios Veterinario Oficiales (SVO) del mundo, se destacan tres períodos en la figura 1. Primero se observa una baja cantidad de notificaciones en el año 2005 (11 notificaciones; 2,3% del total), seguida de un notorio aumento durante 2006 (61 notificaciones; 12,6% del total). Luego, comienza a bajar la cantidad de notificaciones a partir de 2007 (41 notificaciones; 8,4% del total), registrándose 37 notificaciones en 2008 (7,6% del total), 27 en 2009 (5,6% del total), 30 en 2010 (6,2% del total), 28 en 2011(5,8% del total), 26 en 2012 (5,3% del total). Y posteriormente, se identifica un aumento sostenido a partir del año 2013 (31 notificaciones; 6,4% del total), seguido de un alza importante en 2014 (45 notificaciones, 9,3% del total), la cual se incrementa en 2015 (66 notificaciones, 13,5% del total) y llega a su punto máximo en 2016 (83 notificaciones, 17,1% del total). En total se observó un promedio de 40,5 notificaciones al año.

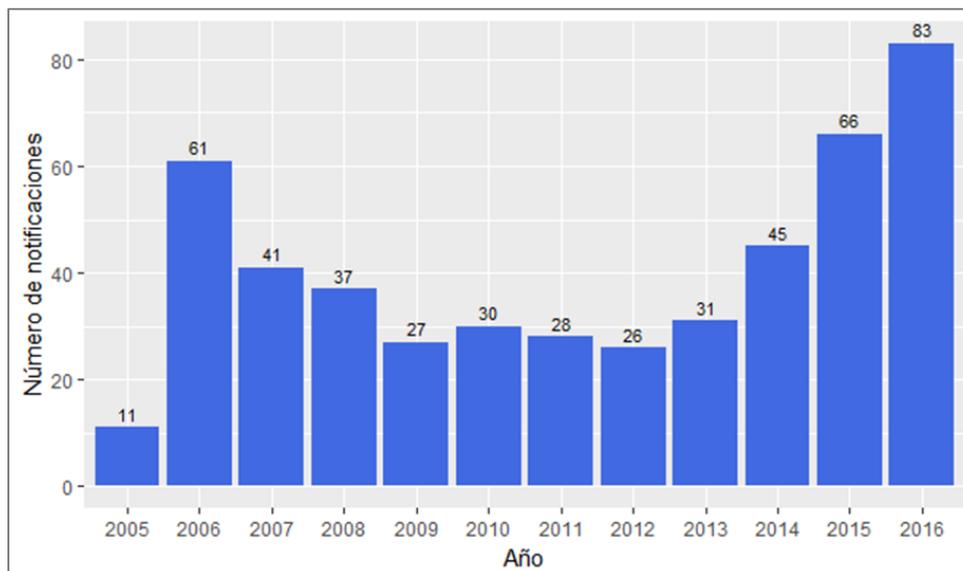


Figura 1. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según año.

Al profundizar en el análisis descriptivo de estos datos, se observa que en la distribución anual de notificaciones según continente (figura 2), Asia fue la región que más notificaciones envió a la OIE al año, con un promedio de 19,5 notificaciones al año (valor máximo= 30 en 2015 y 2016); seguida de Europa, con un promedio de 14 notificaciones al año (valor máximo= 40 en 2016). Los continentes África, las Américas y Oceanía presentaron respectivamente un promedio de 3,6, 3,1 y 0,3 notificaciones al año (valores máximos= 9 en 2006, 9 en 2015 y 2 en 2012 y 2013, respectivamente). No se registraron notificaciones de África durante los años 2009 y 2010, tampoco hubo notificaciones de las Américas entre 2005 y 2006, y desde Oceanía solo hubo notificaciones en 2012 y 2013.

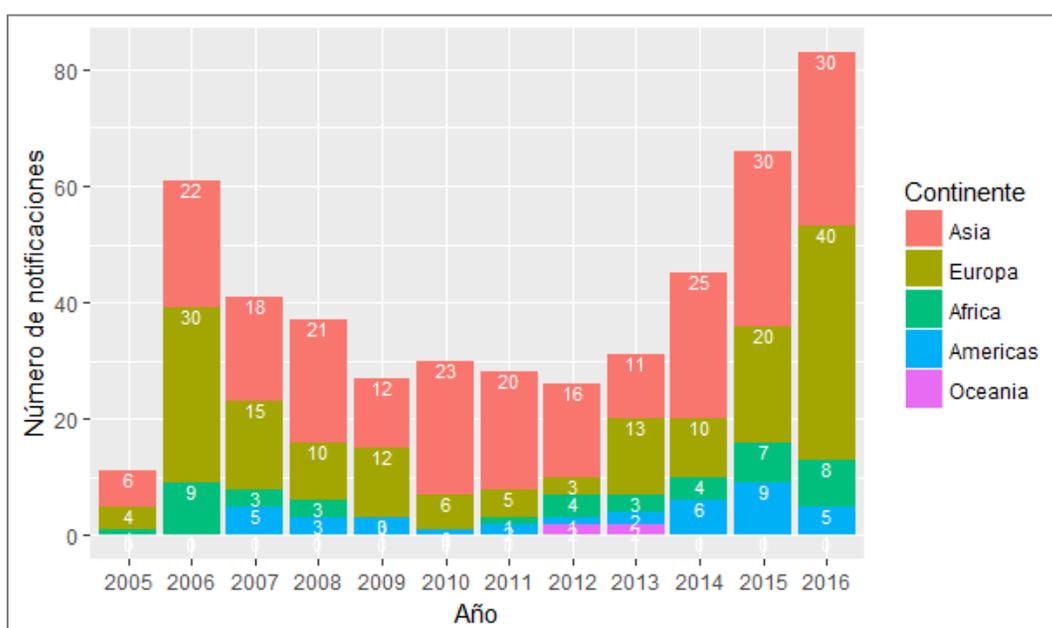


Figura 2. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según región geográfica y año.

En cuanto a la distribución anual de la cantidad de notificaciones inmediatas según motivo (figura 3), destaca la reaparición del virus, con un promedio de 30,4 notificaciones al año (valor máximo= 59 notificaciones en 2016). Para la primera aparición del virus, se obtuvo una media de 6,9 notificaciones anuales, aunque la mayor parte de las notificaciones que indicaron este motivo se concentraron en el

período 2005-2007 (valor máximo= 31 notificaciones en 2006). La detección de un nuevo subtipo, presentó un promedio de 2,9 notificaciones al año, aunque solo se notificó entre los años 2008-2009 y 2013-2016 (valor máximo= 15 en 2016), destacándose este último período por un brote de H5N8 que afectó a países de Europa, Asia, África y las Américas. Otros nuevos subtipos notificados por distintos SVO del mundo fueron H5N1, H5N2, H5N3, H5N5, H5N6, H5N9, H7N3, H7N7 y H7N9. El cambio en la epidemiología se registró en dos informes de los años 2008 y 2012 que indicaban mortalidad de gatos de Algalia en Vietnam y de gatos domésticos en Israel infectados con el virus influenza A. La aparición en una especie hospedadora inusual, se indicó en una notificación del año 2015 que detectó influenza A en tigres de Bengala de China.

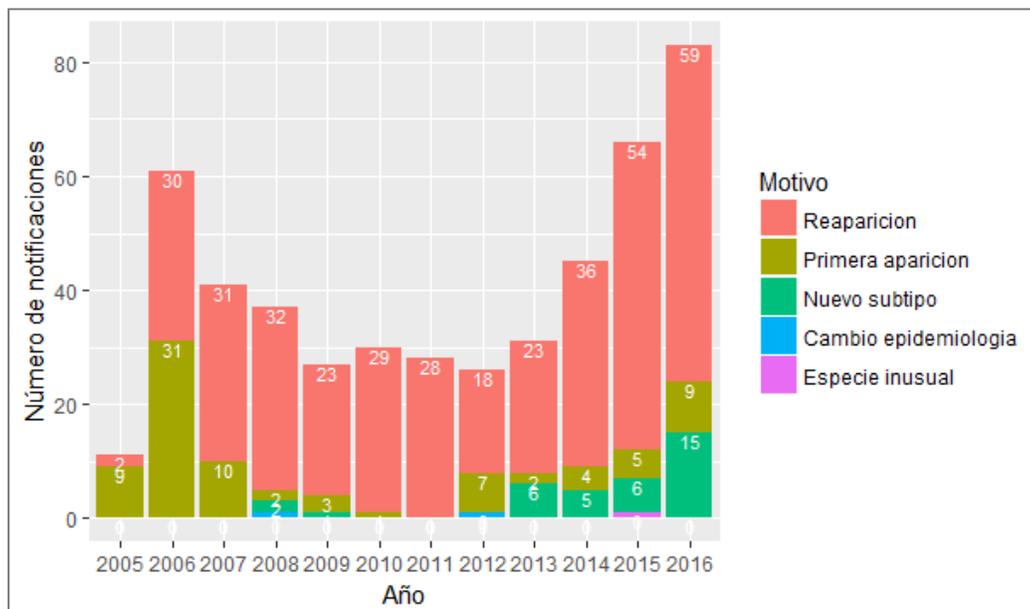


Figura 3. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre el año 2005 y 2016 (n=486), según motivo de notificación y año.

Finalmente, al aplicar la prueba H de Kruskal Wallis para probar si existían diferencias significativas para la cantidad de notificaciones según año, se obtuvo un valor de $p = 0,4433$, es decir, no hay diferencias significativas para la cantidad de notificaciones según año.

6.2. Descripción y análisis de datos de velocidad de confirmación (objetivo 2).

6.2.1. Descripción general de datos (2014-2016).

Para el período comprendido entre los años 2014 y 2016, se registraron 195 notificaciones inmediatas de influenza aviar, provenientes de 58 países, de las cuales 150 (76,9%) correspondieron a HPAI y 45 (23,1%) a LPAI.

190 notificaciones (97,4%) provenían del hemisferio norte, en particular, de los continentes Asia (21 países), Europa (21 países), las Américas (4 países) y África (11 países); y solo 5 (2,6%) provenían del hemisferio sur, específicamente de África (1 país).

En general, la mayoría de las notificaciones se concentraron en Asia (85 notificaciones; 43,6% del total) y Europa (70 notificaciones; 35,9% del total). Se observó una menor cantidad de notificaciones proveniente de África (20 notificaciones; 10,3% del total) y las Américas (20 notificaciones; 10,3% del total).

Respecto a la temporada de inicio de los eventos, 20 notificaciones (10,3%) originarias de 12 países indicaron fecha de inicio en verano, 80 notificaciones (41%) de 40 países en otoño, 53 (27,2%) de 29 países en invierno y 42 (21,5%) de 30 países en primavera.

El motivo de notificación predominante fue la reaparición del virus (150 notificaciones; 76,9% del total), indicado por 50 países, donde el territorio afectado fue mayoritariamente una zona o compartimento dentro del país (116 notificaciones de 39 países), y en menor medida el país completo (34 notificaciones de 11 países).

La detección de un nuevo subtipo (26 notificaciones; 13,3% del total), fue notificada por 18 países, afectándose 20 zonas o compartimentos y 6 países completos; mientras que la primera aparición del virus (18 notificaciones; 9,2% del

total), fue notificada por 16 países, afectándose 11 zonas o compartimentos y 5 países completos. La aparición del virus en una especie hospedadora inusual (1 notificación; 0,5% del total) afectó a una zona o compartimento.

En cuanto al laboratorio que utilizan los países para confirmar eventos, 137 notificaciones (70,3% del total), provenientes de 50 países indican haber utilizado un laboratorio nacional para estos fines; mientras que en 52 notificaciones (26,7% del total), enviadas por 12 países se utilizaron laboratorios de referencia de la OIE; y en 6 notificaciones (3,1% del total), de 6 países no se indicó el laboratorio.

Sobre los países que indicaron confirmación de eventos mediante laboratorio de referencia de la OIE, 8 poseen este tipo de laboratorio dentro de su territorio nacional (Alemania, Italia, Reino Unido, Canadá, Estados Unidos, India, China y Japón), y los 4 restantes enviaron sus muestras para confirmación en laboratorios fuera de su país: Bután (laboratorio de referencia en la India), Iraq (laboratorio de referencia en el Reino Unido), Burkina Faso y Níger (laboratorio de referencia en Italia). Las 6 notificaciones en las cuales no se indicó el laboratorio utilizado provenían de Alemania, Laos, Líbano, México, Sudáfrica, y Territorios Autónomos Palestinos.

6.2.2. Distribución de la variable velocidad de confirmación (2014-2016):

En el histograma que describe la distribución de frecuencias para la cantidad de notificaciones inmediatas según velocidad de confirmación (figura 4), cada barra representa un rango de tiempo de 2 días transcurridos entre la fecha de inicio y la fecha de confirmación de eventos. En él se observa que la mayoría de los eventos epidemiológicos (162 notificaciones; 83,1% del total) fueron confirmados durante los primeros 10 días desde su fecha de inicio y, sobretodo, entre los 2 primeros días (67 notificaciones; 34,4% del total). No obstante, también se observaron velocidades de confirmación en rangos de 11 a 20 días (15 notificaciones; 7,7% del total); rangos de 21 a 30 días (8 notificaciones; 4,1% del total); y eventos que tardaron más de 40 días en confirmarse (10 notificaciones; 5,1% del total). Los

eventos que más tardaron en notificar a la OIE, presentaron velocidades de confirmación de 95, 121 y 133 días.

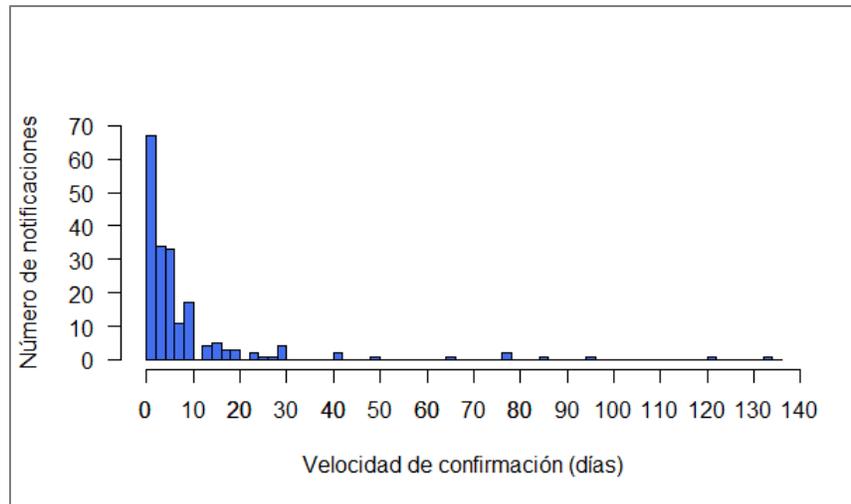


Figura 4. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de confirmación (días transcurridos entre la fecha de inicio y la fecha de confirmación de eventos).

Los gráficos en barras que presentan la distribución de la cantidad de notificaciones por rangos de velocidad de confirmación (VC) según laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio del evento, se observan en las figuras 5a, 5b, 5c y 5d.

Al respecto, se destaca que las velocidades de confirmación en el rango de 0 a 10 días se observaron en notificaciones de Asia (79 eventos), Europa (61 eventos), las Américas (15 eventos) y África (7 eventos); que confirmaron eventos mediante laboratorio nacional (112 eventos), de referencia de la OIE (46 eventos) y desconocido (4 eventos); indicaron como motivo de notificación la reaparición (129 eventos), la aparición de un nuevo subtipo (20 eventos), la primera aparición (12 eventos) y la aparición en una especie hospedadora inusual del virus (1 evento); y fueron eventos que se iniciaron en las temporadas de otoño (71 eventos), invierno (41 eventos), primavera (35 eventos) y verano (15 eventos).

Por otro lado, el rango de 11 a 20 días, se observó en notificaciones de Europa (5 eventos), África (4 eventos), Américas (3 eventos) y Asia (3 eventos); que confirmaron eventos mediante laboratorio nacional (12 eventos), de referencia de la OIE (2 eventos) y desconocido (1 evento); indicaron como motivo de notificación la reaparición (9 eventos), la primera aparición (4 eventos) y la aparición de un nuevo subtipo del virus (2 eventos); y tuvieron por temporada de inicio invierno (6 eventos), otoño (4 eventos), verano (3 eventos) y primavera (2 eventos).

El rango de 21 a 30 días, se presentó en notificaciones de África (4 eventos), Europa (3 eventos) y Asia (1 evento); que confirmaron eventos mediante laboratorio nacional (7 eventos) y desconocido (1 evento); indicaron como motivo de notificación la reaparición (6 eventos), la primera aparición (1 evento) y la aparición de un nuevo subtipo del virus (1 evento); y correspondieron a eventos que se iniciaron en las temporadas de primavera (3 eventos), otoño (2 eventos), invierno (2 eventos) y verano (1 evento).

Las velocidades de confirmación superiores a 40 días se registraron en notificaciones de África (5 eventos), las Américas (2 eventos), Asia (2 eventos) y Europa (1 evento); que confirmaron eventos mediante laboratorio nacional (6 eventos) y de referencia de la OIE (4 eventos); indicaron como motivo de notificación la reaparición (6 eventos), la aparición de un nuevo subtipo (3 eventos) y la primera aparición del virus (1 evento); y tuvieron por temporada de inicio invierno (4 eventos), otoño (3 eventos), primavera (2 eventos) y verano (1 evento).

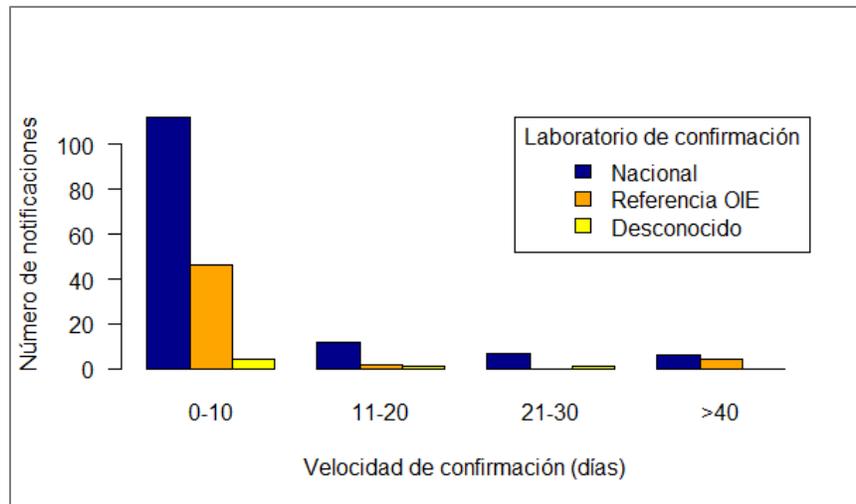


Figura 5a. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y laboratorio de confirmación.

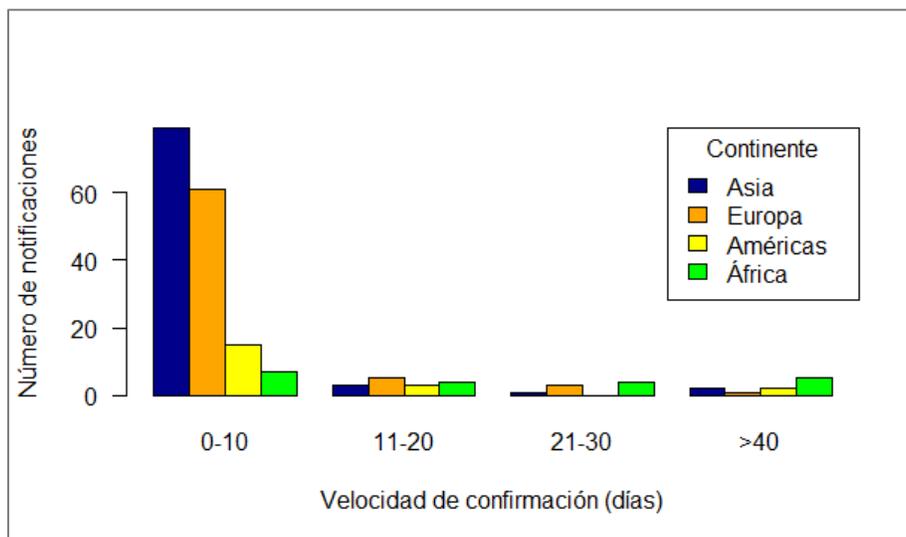


Figura 5b. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y continente.

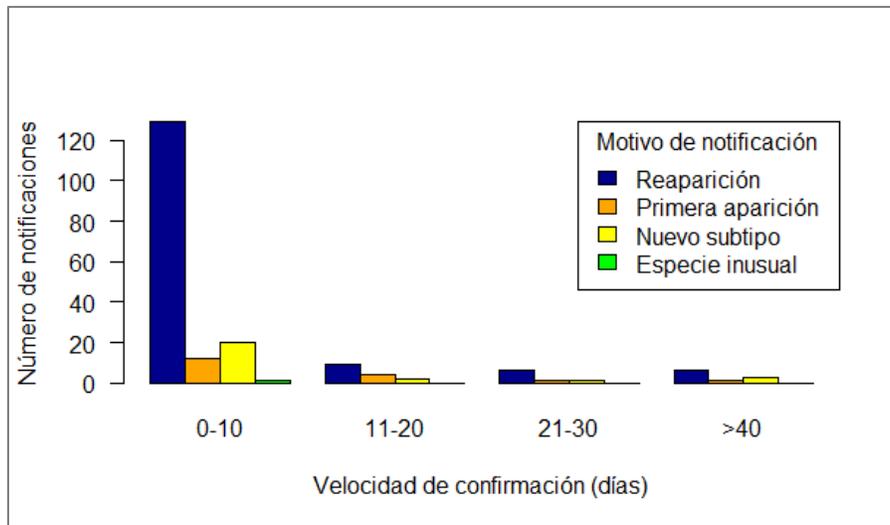


Figura 5c. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y motivo de notificación.

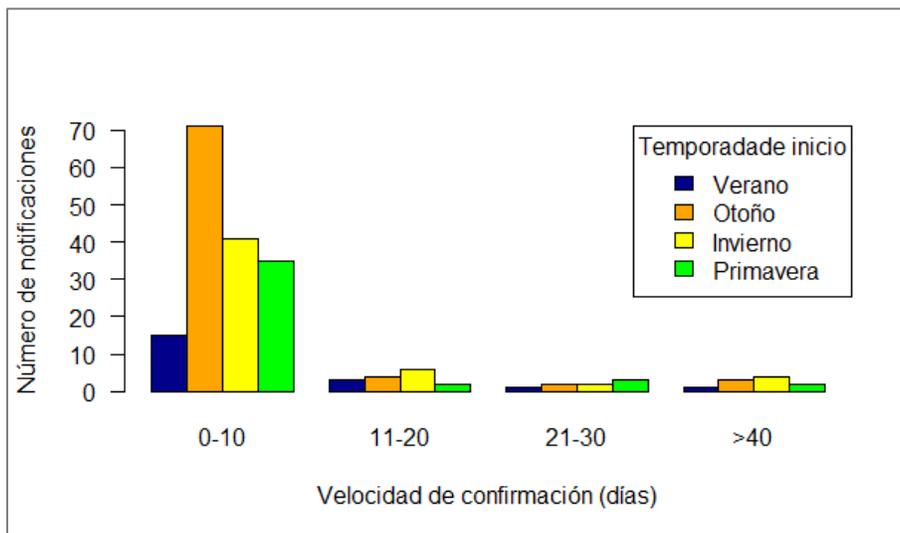


Figura 5d. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según rangos de velocidad de confirmación y temporada de inicio del evento.

Los eventos que más tiempo demoraron en ser confirmados provenían de Níger (VC= 95 días), Iraq (VC= 121días) y Sudáfrica (VC= 133 días). El primero se trató de una reaparición del virus en una zona o compartimento, notificada en el año

2016, confirmada mediante laboratorio de referencia de la OIE, y que se inició en invierno. El segundo, fue un evento de una reaparición del virus en el país, notificado en el año 2016, confirmado mediante laboratorio de referencia de la OIE e iniciado en otoño. Y el tercero, consistió en una reaparición del virus en el país, notificado en el año 2014, confirmado mediante laboratorio nacional y que se inició en verano.

6.2.3. Análisis de asociación de variables respecto a la velocidad de confirmación (2014-2016):

En la tabla 1 se observan los resultados de las regresiones lineales aplicadas a las variables laboratorio de confirmación, temporada de inicio, motivo de notificación y región geográfica que notifica respecto de la velocidad de confirmación.

En todas las variables analizadas se observan valores de p significativos ($<0,05$) en más de una subcategoría, por lo que se destacan aquellas que presentaron el menor valor de p ($< 0,001$): los laboratorios de referencia de la OIE y nacionales (en la variable laboratorio de confirmación); las temporadas otoño e invierno (en la variable temporada de inicio), los motivos de reaparición y nuevo subtipo (en la variable motivo de notificación) y las regiones de África y Asia (en la variable región geográfica que notifica).

No obstante, las subcategorías laboratorio desconocido (en la variable laboratorio de confirmación); y especie hospedadora inusual (en la variable motivo de notificación), presentaron valores de p muy altos ($>0,05$), lo cual significa que sus coeficientes estimados no resultaron significativamente distintos de cero. Esta situación se debe a que ambas subcategorías fueron observadas en una cantidad muy baja de notificaciones.

Por lo tanto, las variables laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio serían importantes predictores de la velocidad de confirmación para el período analizado (2014-2016). Sin embargo, el modelo que presentó el mayor valor para R cuadrado fue aquel que solo consideró como

variable explicativa a la región geográfica respecto de la velocidad de confirmación ($R^2= 0,33$).

Tabla 1. Resultados de las regresiones lineales aplicadas a cada variable analizada respecto de la velocidad de confirmación de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE entre los años 2014 y 2016 (n=195).

Variable analizada	Subcategoría	Coefficiente estimado	Error estándar	Valor de t	Valor de p
Temporada de inicio ($R^2= 0,22$)	Verano	12,90	4,16	3,10	$2,22 \times 10^{-3}$ **
	Otoño	8,23	2,08	3,96	$1,08 \times 10^{-4}$ ***
	Invierno	10,74	2,56	4,20	$4,05 \times 10^{-5}$ ***
	Primavera	9,02	2,87	3,14	$1,93 \times 10^{-3}$ **
Motivo de notificación ($R^2= 0,22$)	Reaparición	8,70	1,52	5,74	$3,72 \times 10^{-8}$ ***
	Primera aparición	10,39	4,38	2,37	$1,86 \times 10^{-2}$ *
	Nuevo subtipo	14,00	3,64	3,84	$1,65 \times 10^{-4}$ ***
	Especie inusual	8,00	18,57	0,43	0,67
Región geográfica ($R^2= 0,33$)	Asia	7,39	1,87	3,95	$1,11 \times 10^{-4}$ ***
	África	30,20	3,86	7,83	$3,33 \times 10^{-13}$ ***
	Américas	9,50	3,86	2,46	$1,47 \times 10^{-2}$ *
	Europa	6,31	2,06	3,06	$2,52 \times 10^{-3}$ **
Laboratorio de confirmación ($R^2= 0,21$)	Nacional	9,20	1,59	5,79	$2,78 \times 10^{-8}$ ***
	Referencia OIE	10,79	2,58	4,18	$4,36 \times 10^{-5}$ ***
	Desconocido	7,00	7,59	0,92	0,36
<p>R^2: R cuadrado para cada variable analizada respecto de la velocidad de confirmación. Valor de p: 0 '****' 0,001 '***' 0,01 '**' 0,05 '.' 0,1 '' 1</p>					

6.3. Descripción y análisis de datos de velocidad de notificación (objetivo 3).

6.3.1. Distribución de la variable velocidad de notificación (2014-2016):

Considerando la totalidad de datos, 116 notificaciones inmediatas (59,5% del total) fueron enviadas a la OIE en un plazo mayor a 24 horas desde la fecha de confirmación del evento; mientras que 79 (40,5% del total) fueron enviadas dentro de las primeras 24 horas. En otras palabras, en la mayoría de los casos no se cumplió el tiempo límite establecido en el Código Sanitario de la OIE.

En el histograma que describe la distribución de frecuencias para la cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar según velocidad de notificación (figura 6), cada barra representa un rango de tiempo de 2 días. En él se observa que 164 notificaciones (84,1% del total) fueron enviadas a la OIE entre 0 y 10 días posterior a la confirmación del evento, siendo menos frecuente las velocidades de notificación en rangos de 11 a 20 días (14 notificaciones; 7,2% del total), de 21 a 30 días (6 notificaciones; 3,1% del total), de 31 a 40 días (4 notificaciones; 2,1% del total) y aquellas que tardaron más de 40 días (7 notificaciones; 3,6% del total).

Los eventos que más tardaron en notificarse a la OIE presentaron velocidades de notificación de 109, 125 y 351 días. El primero, fue una reaparición del virus en el país Sudáfrica, notificada en el año 2014, y que se inició en verano. El segundo, fue una reaparición del virus en una zona o compartimento de los territorios autónomos palestinos, notificado en el año 2015, e iniciado en primavera. Y el tercero, fue una primera aparición del virus en el país Vietnam, notificado en el año 2014, y que se inició en invierno.

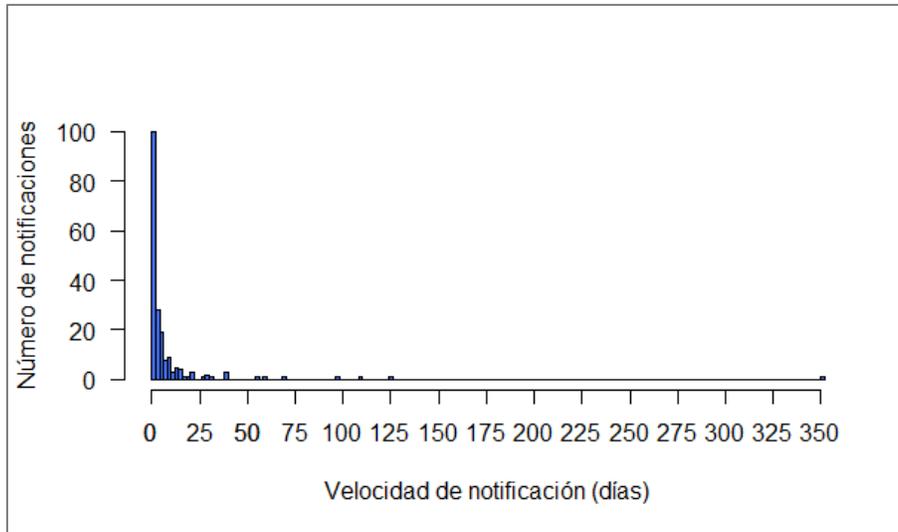


Figura 6. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (días transcurridos entre la fecha de confirmación y la fecha de notificación de eventos).

Los gráficos en barras que indican la cantidad de notificaciones que presentaron una velocidad de notificación dentro del tiempo límite de 24 horas ($VN \leq 24$ horas) y aquellas que tardaron más de 24 horas en ser enviadas a la OIE ($VN > 24$ horas), según región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio del evento, se presentan en las figuras 7a, 7b y 7c.

Según los gráficos en barras, en orden decreciente, las notificaciones que demoraron más de 24 horas en ser enviadas a la OIE ($VN > 24$ horas) correspondieron a eventos originados en las Américas (75% de 20 eventos), Asia (67,1% de 85 eventos), África (65% de 20 eventos) y Europa (44,3% de 70 eventos); cuyos motivos de notificación fueron la aparición en una especie hospedadora inusual (100% de 1 evento), la primera aparición (77,8% de 18 eventos); la aparición de un nuevo subtipo (69,2% de 26 eventos) y la reaparición del virus (55,3% de 150 eventos); y se iniciaron en las temporadas de primavera (66,7% de 42 eventos), verano (60% de 20 eventos), otoño (57,5% de 80 eventos) e invierno (56,6% de 53 eventos).

En contraparte, en orden decreciente, las velocidades de notificación dentro de las primeras 24 horas ($VN \leq 24$ horas), se tratan de eventos originados en Europa (55,7% de 70 eventos), África (35% de 20 eventos), Asia (32,9% de 85 eventos) y las Américas (25% de 20 eventos); cuyos motivos de notificación fueron la reaparición (44,7% de 150 eventos), la detección de un nuevo subtipo (30,8% de 26 eventos), la primera aparición (22,2% de 18 eventos) y la aparición en una especie hospedadora inusual del virus (0% de 1 evento); y se iniciaron en las temporadas de invierno (43,4% de 53 eventos), otoño (42,5% de 80 eventos), verano (40% de 20 eventos) y primavera (33,3% de 42 eventos).

Es decir, en casi todas las subcategorías dentro de las variables analizadas (temporada de inicio, motivo de notificación y región geográfica) fueron más frecuentes las velocidades de notificación fuera del tiempo límite ($VN > 24$ horas) que dentro del tiempo límite ($VN \leq 24$ horas), excepto para aquellas notificaciones provenientes del continente europeo, donde resultaron más frecuentes las $VN \leq 24$ horas (39 eventos) que las $VN > 24$ horas (31 eventos) para el período 2014-2016.

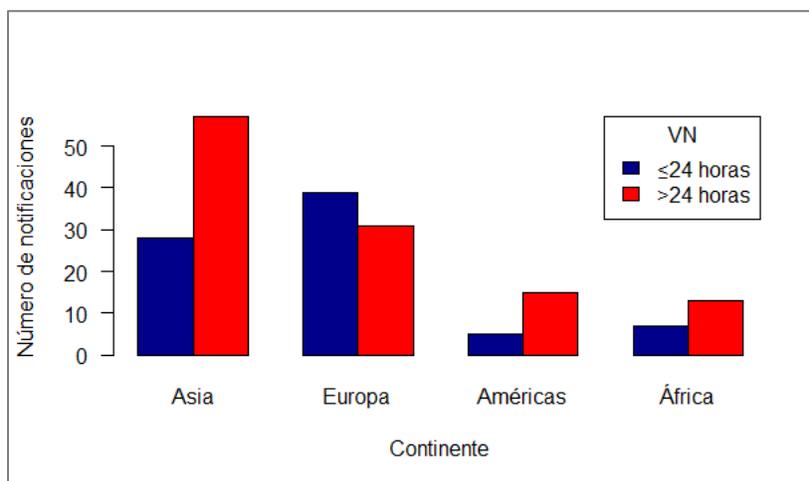


Figura 7a. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 ($n= 195$), según velocidad de notificación (VN) y continente.

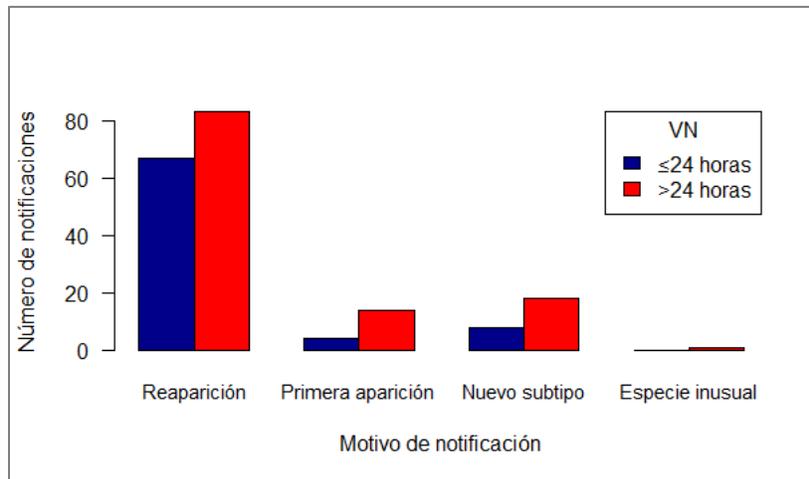


Figura 7b. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (VN) y motivo de notificación.

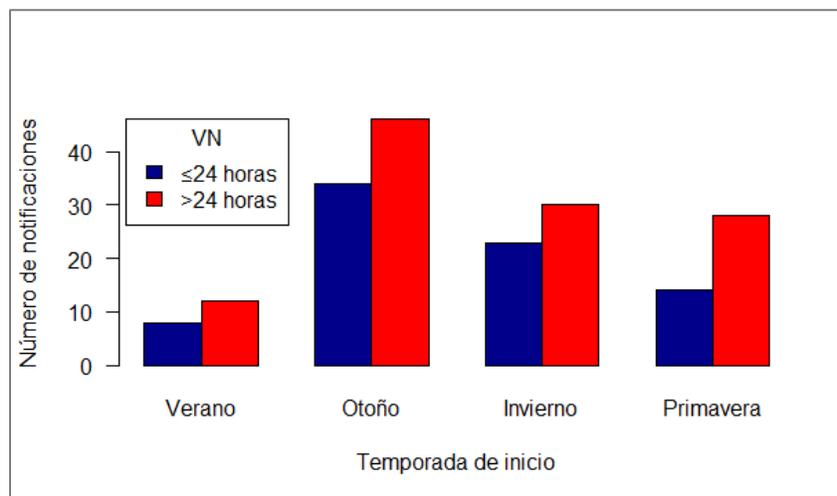


Figura 7c. Cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE por los SVO del mundo entre los años 2014 y 2016 (n= 195), según velocidad de notificación (VN) y temporada de inicio de eventos.

6.3.2. Análisis de asociación de variables respecto a la velocidad de notificación (2014-2016):

En la tabla 2 se observan los resultados de las regresiones logísticas aplicadas a las variables temporada de inicio, motivo de notificación y región geográfica que notifica respecto de la velocidad de notificación en un plazo mayor a 24 horas.

Dentro de la variable temporada de inicio, destaca la subcategoría primavera (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 2), la cual estaría incrementando 2 veces el riesgo de que una notificación inmediata posea una velocidad de notificación mayor a 24 horas durante el período 2014-2016. Por el contrario, las temporadas verano, otoño e invierno (todas con valor de $p> 0,05$), no estarían relacionadas con el riesgo de que una notificación inmediata sea enviada en un plazo mayor a 24 horas durante el período 2014-2016.

Respecto a la variable motivo de notificación, destaca la subcategoría primera aparición del virus (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 3,5), la cual incrementaría 3,5 veces el riesgo de que una notificación inmediata sea enviada en un plazo mayor a 24 horas a la OIE durante el período 2014-2016. Por otro lado, los motivos de notificación reaparición del virus, nuevo subtipo del virus y aparición en una especie hospedadora inusual (todos con valor de $p> 0,05$), no estarían relacionados con el riesgo de que una notificación inmediata posea una velocidad de notificación sobre las 24 horas durante el período 2014-2016.

En cuanto a la variable región geográfica, destacan las subcategorías Asia (valor de $p= 0,002$; *Odds ratio*= 2,04) y las Américas (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 3,0), de tal manera que al proceder una notificación inmediata de Asia o de las Américas se incrementaría respectivamente 2 o 3 veces el riesgo de que demore más de 24 horas en ser enviada a la OIE durante el período 2014-2016. En contraparte, las notificaciones provenientes de África y Europa (ambos con valor de $p> 0,05$), no estarían relacionadas con el riesgo de tardar más de 24 horas en enviar la notificación inmediata a la OIE durante el período 2014-2016. Se destaca el continente Europa (valor de $p= 0,34$; *Odds ratio*= 0,79) por haber presentado el menor riesgo de enviar notificaciones inmediatas en un plazo mayor a 24 horas a la OIE, pudiendo incluso actuar como factor protector.

Por lo tanto, las variables región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio estarían relacionadas con el riesgo de que una notificación inmediata posea una velocidad de notificación sobre las 24 horas durante el período 2014-2016. No obstante, la regresión logística aplicada a la variable región geográfica fue aquella

que presentó el menor valor para el Criterio de Información de Akaike (AIC) en comparación con las otras dos variables analizadas.

Tabla 2. Resultados de las regresiones logísticas aplicadas a cada variable analizada respecto de la velocidad de notificación sobre las 24 horas de las notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE entre los años 2014 y 2016 (n=195).

Variable analizada	Subcategoría	Coef. estimado	Error estándar	Valor de z	Valor de p	Odds ratio	IC (2,5 %)	IC (97,5 %)
Temporada de inicio (AIC=270,03)	Verano	0,41	0,46	0,89	0,37	1,50	0,62	3,83
	Otoño	0,30	0,23	1,34	0,18	1,35	0,87	2,12
	Invierno	0,27	0,28	0,96	0,34	1,30	0,76	2,27
	Primavera	0,69	0,33	2,12	3,42x10⁻² *	2,00	1,07	3,91
Motivo de notificación (AIC=265,4)	Reaparición del virus	0,21	0,16	1,30	0,19	1,24	0,90	1,71
	Primera aparición	1,25	0,57	2,21	2,71x10⁻² *	3,50	1,26	12,35
	Nuevo subtipo	0,81	0,42	1,91	5,63x10 ⁻² .	2,25	1,01	5,48
	Especie inusual	14,57	882,74	0,02	0,99	2,12x10 ⁻⁶	1,55x10 ⁻⁷²	NA
Región geográfica (AIC=260,26)	Asia	0,71	0,23	3,08	2,07x10⁻³ **	2,04	1,31	3,24
	África	0,62	0,47	1,32	0,19	1,86	0,76	4,94
	Américas	1,10	0,52	2,13	3,34x10⁻² *	3,00	1,16	9,22
	Europa	-0,23	0,24	-0,95	0,34	0,79	0,49	1,27
AIC: Criterio de Información de Akaike para cada variable analizada respecto de la VN > 24 horas. IC: Intervalos de confianza para cada subcategoría analizada respecto de la VN > 24 horas. Valor de p: 0 '****' 0,001 '***' 0,01 '**' 0,05 '.' 0,1 '.' 1								

7. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos son un reflejo de la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar y de la gestión de los Servicios Veterinarios Oficiales (SVO) del mundo frente a una notificación inmediata de una enfermedad de alto impacto económico, como lo es la influenza aviar.

7.1. Descripción de datos históricos de notificaciones inmediatas (objetivo 1)

Se comprobó que descriptivamente existe una variación en la evolución de la situación sanitaria global de influenza aviar según el año, destacándose los períodos entre los años 2005-2006, 2007-2012 y 2013-2016. Por un lado, la baja cantidad de notificaciones observadas para el año 2005, se debe a que esta información no fue recibida a través de WAHIS sino que fue ingresada posteriormente, ya que el lanzamiento del sistema WAHIS fue en el año 2006 (Ben Jebara *et al.*, 2012); y el fuerte aumento en la cantidad de notificaciones en el año 2006, se debió a un brote de HPAI subtipo H5N1 que afectó a más de 50 países de Asia, Europa, Oriente Medio y África (SAG, 2006). Por otro lado, la baja cantidad de notificaciones observada desde 2007 hasta 2012 podría deberse a una disminución real de casos de influenza aviar gracias al mejoramiento de los programas nacionales de control de influenza aviar y/o a una subnotificación debido a las fuertes repercusiones que tuvo para el comercio internacional de productos avícolas la alta cantidad de notificaciones en el año 2006 (FAO, 2006), o a las limitaciones de los programas de vigilancia epidemiológica, como la subnotificación de la mortalidad estacional en aves de traspatio en África por asumir que se trataba de la enfermedad de Newcastle, señalada por un estudio realizado por EMPRES-FAO en África entre 2007 y 2008 (FAO, 2008; FAO 2009). Y por último, el aumento sostenido en la cantidad de notificaciones que se observó durante el período 2013-2016, se explicaría por la detección de nuevos subtipos del virus, destacándose un brote de H5N8 que afectó a varios países de Europa, Asia, África y las Américas (OIE, s.f.). A pesar de que la variación en la cantidad

de notificaciones por año no fue estadísticamente significativa, el análisis descriptivo sugiere que algunos factores propios de la enfermedad, de la gestión de los SVO y del comercio internacional, pueden haber influido en la información recibida en el sistema WAHIS a través del tiempo. Esta información es de utilidad para continuar incentivando el fortalecimiento de las capacidades de los SVO.

7.2. Descripción y análisis de datos de velocidad de confirmación (objetivo 2).

Dentro de la velocidad de confirmación se considera el tiempo que pasa entre que los SVO toman conocimiento de una sospecha de influenza aviar, van a terreno a tomar muestras, envían dichas muestras al laboratorio para su confirmación y obtienen los resultados. Al respecto, se comprobó que la velocidad de confirmación máxima fue de 133 días y se demostró estadísticamente que las variables laboratorio de confirmación, motivo de notificación, temporada en que se inicia un evento y región geográfica que notifica, estarían asociadas a la variación de la velocidad de confirmación.

Se describió en todos los rangos de velocidad de confirmación (0-10, 11-20, 21-30 y >40 días) una mayoría de notificaciones confirmadas mediante laboratorios de tipo nacional en comparación con laboratorios de referencia de la OIE. La regresión lineal demostró que la confirmación mediante laboratorio de referencia de la OIE (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 10,79) para el diagnóstico de influenza aviar y mediante laboratorio nacional (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 9,20) están fuertemente asociadas al aumento en la velocidad de notificación, aunque el valor de p en esta última subcategoría puede haber resultado menor debido a que contiene una mayor cantidad de datos. Estos resultados eran esperables, debido a que solo existen 10 laboratorios de tales características distribuidos por el mundo (OIE, 2016e), y su distancia geográfica respecto de los SVO podría generar limitantes como aumento de los costos y tiempos de envío de las muestras.

Por otro lado, el motivo de notificación predominante en todos los rangos de velocidad de confirmación (0-10, 11-20, 21-30 y >40 días) fue la reaparición del virus, seguido del motivo nuevo subtipo. Los resultados de la regresión lineal, indicaron que tanto la reaparición del virus (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 8,70) como la detección de un nuevo subtipo (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 14,00) son los motivos más fuertemente asociados al aumento de la velocidad de confirmación, aunque la asociación es ligeramente mayor en el último caso. La explicación para estos resultados podría estar en el tipo de prueba diagnóstica que utilizan los SVO para eventos de influenza aviar. En las notificaciones por reaparición del virus, se observó que los SVO utilizan generalmente RT-PCR como prueba diagnóstica confirmatoria (OIE, s.f.), que es altamente específica y rápida, lo cual sugiere que otros factores como la voluntad política podrían estar influyendo en la velocidad de confirmación. No obstante, para notificar una detección de un nuevo subtipo, se requiere llevar a cabo pruebas de subtipificación serológica, y los SVO que carezcan de un laboratorio nacional o regional especializado en diagnóstico de influenza aviar deben enviar sus muestras a un Laboratorio de Referencia de la OIE (OIE, 2015), situación que podría demorar la obtención de resultados.

De la región geográfica que notifica, el continente África fue predominante en el rango de velocidad de confirmación mayor a 40 días, seguido de Asia que, a su vez, fue predominante en el rango de 0-10 días. Esto concuerda con los resultados de la regresión lineal, que indica que Asia (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 7,34) y África (valor de $p < 0,001$; coeficiente estimado= 30,20) serían los más fuertemente asociados con presentar una velocidad de confirmación más lenta.

Respecto a África, la ONU indica que, “la corrupción continúa siendo el mayor desafío para las buenas prácticas de gobierno, el crecimiento económico sostenible, la paz, la estabilidad y el desarrollo en África” y que desde 1960, se han establecido alrededor de 30 operaciones de mantenimiento de la paz en países como Angola, Mozambique, Somalia, Sierra Leona, Etiopía y Eritrea,

Burundi y Sudán (ONU, s.f.). De tal manera que sería lógico pensar que la situación política y humanitaria de cada país podría influir en la voluntad política por llevar a cabo las gestiones para confirmar un evento de influenza aviar.

Los territorios que demoraron más en confirmar eventos en África fueron Sudáfrica (valores máximos= 133 y 78 días), Níger (valor máximo= 95 días), Burkina Faso (valor máximo= 49 días), Costa de marfil (valor máximo= 41 días) y Ghana (valor máximo= 29 días), los cuales se consideran de ingreso mediano alto, bajo, bajo, mediano bajo, y mediano bajo, respectivamente (The World Bank, 2017). Es decir, la falta de recursos para el envío de muestras al laboratorio de confirmación nacional o de referencia podrían explicar una parte del problema, pero probablemente esta no sea la mayor limitante para países como Sudáfrica. En este contexto, es importante recordar que dentro del continente africano no existen laboratorios de referencia de la OIE para el diagnóstico de influenza aviar (OIE, 2016e), razón por la cual muy pocos eventos fueron confirmados mediante este tipo de laboratorio (3 eventos de 20 en total) entre 2014 y 2016. De dichos eventos, 2 acontecieron en Níger y 1 en Burkina Faso, presentaron velocidades de confirmación de 19 días, 95 días y 49 días y todos fueron confirmados mediante un laboratorio de referencia OIE ubicado en Italia, país que se encuentra a 2.735 km de Níger y a 3.573 km de Burkina Faso (distancia aérea entre punto central de cada país).

En cuanto a Asia, los territorios que demoraron más en confirmar eventos fueron Iraq (valores máximos= 121 y 26 días), Vietnam (valores máximos= 85 y 15 días), y Hong Kong (valor máximo= 19 días), los cuales se consideran de ingreso mediano alto, mediano bajo, y alto, respectivamente (The World Bank, 2017). El continente asiático cuenta con 3 laboratorios de referencia de la OIE distribuidos en Japón, India y China (OIE, 2016e), por lo cual se observa una mayor cantidad de eventos confirmados mediante este tipo de laboratorio (23 eventos de 85 en total) entre 2014 y 2016.

De tal manera, los eventos acontecidos en China (VC= entre 3 y 10 días) se confirmaron mediante el laboratorio de referencia OIE ubicado en China. Aquellos

eventos que acontecieron en la India (VC= entre 2 y 9 días) y uno en Bután (VC= 10 días), país ubicado a 1.396 km de la India (distancia aérea entre punto central de cada país) fueron confirmados mediante el laboratorio de referencia OIE ubicado en la India. Un evento que afectó a Japón (VC= 6 días) fue confirmado en el laboratorio de referencia OIE ubicado en Japón. Y el evento que más tardó en confirmarse de Iraq (VC= 121 días) lo hizo mediante laboratorio de referencia OIE ubicado en Reino Unido, país ubicado a 4.370 km de Iraq (distancia aérea entre punto central de cada país).

Por lo tanto, la lejanía del territorio afectado respecto del laboratorio de confirmación seleccionado por cada SVO podría influir en la velocidad de confirmación de eventos.

Sobre las temporadas, aquellos eventos que tardaron más de 40 días en confirmarse, se iniciaron mayoritariamente en invierno (4 eventos) y otoño (3 eventos), que según la regresión lineal, serían las temporadas de inicio más fuertemente asociadas a una velocidad de confirmación más lenta. Estos resultados se compararon con las prevalencias descritas de LPAI en aves migratorias del hemisferio norte en la revisión bibliográfica de Olsen *et al.* (2006): alrededor de 60% entre fines de verano y principios de otoño; entre 0,4% y 2% en invierno, y cercano al 0,25% en primavera en patos de Estados Unidos, aunque hacia el norte de Europa se puede observar hasta un 6,5% en primavera.

Se esperaría que los SVO llevaran a cabo una vigilancia epidemiológica de menor intensidad durante los meses invierno debido a que en aquella temporada se espera una menor prevalencia de LPAI en sus principales reservorios, pudiendo haber una demora en la confirmación de casos en este período. Y, por el contrario, en otoño se esperaría una vigilancia más intensiva debido a la alta prevalencia esperada en aves silvestres, lo cual podría disminuir los tiempos de demora en la confirmación de eventos. Sin embargo, los resultados obtenidos para la temporada otoño no reflejan dicha hipótesis, y podrían sugerir que exista una vigilancia epidemiológica más reactiva que preventiva por parte de algunos SVO.

Aparte, es importante mencionar que ninguna de las regresiones lineales aplicadas a cada variable analizada (laboratorio de confirmación, región geográfica, motivo de notificación y temporada de inicio) presentó un R cuadrado cercano a 1. Esto significa que ninguna de las variables analizadas explicaría de manera satisfactoria por sí sola una mayor demora en la velocidad de confirmación de eventos, lo cual a su vez podría sugerir una alta interacción entre los datos o que la regresión seleccionada no fuese la más adecuada para resolver la hipótesis.

Teniendo en cuenta lo anterior, el modelo que presentó el mayor valor para R cuadrado fue aquel que solo consideró como variable explicativa a la región geográfica respecto de la velocidad de confirmación ($R^2= 0,33$). Este resultado sugiere que las capacidades de los SVO para confirmar eventos presentan importantes diferencias entre continentes, las cuales a su vez podrían estar relacionadas con las diferencias que se observan dentro de cada continente: la voluntad política para confirmar eventos, el programa de vigilancia epidemiológica que aplica cada SVO, la distancia de cada SVO respecto del laboratorio que utiliza para confirmar eventos, la estructura de organización de cada SVO (centralizado o descentralizado) e incluso la estructura de cada gobierno (federado, con regiones administrativas especiales, etc). Todos estos factores podrían afectar la agilidad con que se logran ejecutar los procedimientos necesarios para confirmar un evento (detección de una sospecha, toma de muestras en terreno, envío de la muestra al laboratorio y obtención de resultados).

7.3. Descripción y análisis de datos de velocidad de notificación (objetivo 3).

En cuanto a la velocidad de notificación de los eventos de influenza aviar notificados a la OIE durante 2014-2016, se observó un valor máximo de 351 días y se comprobó que en el 59,5% de las notificaciones los SVO actuaron en discordancia con la misión de la OIE de garantizar la transparencia de la situación

zoosanitaria en el mundo al no cumplir el tiempo límite establecido para enviar una notificación inmediata ($VN \leq 24$ horas).

Generalmente, los SVO aplican varias pruebas de laboratorio para la confirmación de eventos para asegurarse de la veracidad del resultado frente a un evento epidemiológico excepcional debido a las restricciones para el comercio internacional que se pueden generar luego de notificar a la OIE, lo cual induce a un retraso en la notificación respecto de otros sistemas no oficiales (Ben Jebara *et al.*, 2012). Por lo tanto, a pesar de que el Código Sanitario no lo indica explícitamente, es razonable que frente a un evento de alto impacto económico los SVO consideren que el límite de tiempo para notificar a la OIE (24 horas) empieza a correr desde la confirmación del evento. Es importante señalar que en algunas notificaciones los SVO establecieron como fecha de confirmación aquella que correspondía al primer resultado de laboratorio obtenido, mientras que en otras se trataba del último resultado obtenido, lo cual podría afectar la interpretación de los resultados expuestos (OIE, s.f.).

También es importante tener cuenta que la notificación de enfermedades animales depende entre otras cosas del compromiso y las competencias técnicas de los puntos focales de la OIE, la voluntad política por mantener la transparencia en la información y los recursos humanos y financieros asignados a los SVO (Ben Jebara *et al.*, 2012). La OIE realiza capacitaciones regulares de los puntos focales, por lo cual serían los últimos dos aspectos los que podrían explicar de mejor manera las velocidades de notificación que exceden las 24 horas posterior a su fecha de confirmación.

Por otro lado, se demostró estadísticamente que las variables motivo de notificación, temporada en que se inicia un evento y región geográfica que notifica, estarían asociadas a la variación de la velocidad de notificación.

Para todos los motivos de notificación, se registraron mayoritariamente velocidades de notificación mayores a 24 horas ($VN > 24$ horas), aunque destaca el porcentaje de notificaciones que presentan $VN > 24$ horas para el motivo primera

aparición (77,8% de 18 notificaciones) en comparación con otros motivos (reaparición= 55,3% de 150 notificaciones; nuevo subtipo= 69,2% de 26 notificaciones), considerando que el motivo aparición en una especie hospedadora inusual (100% de una notificación) posee muy baja representatividad. En cuanto a la distribución de la velocidad de notificación (VN), los valores más altos se registraron en un evento de primera aparición del virus (valor máximo= 351 días) y dos eventos de reaparición del virus (valor máximo= 125 y 109 días). Por lo tanto, los resultados del análisis descriptivo concuerdan con los resultados de la regresión logística, los cuales sugieren que la primera aparición del virus (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 3,5) sería el motivo con mayor riesgo de presentar una VN > 24 horas.

Esto podría deberse a las implicancias económicas que tiene una notificación de tales características, ya que se estaría comunicando al mundo un cambio en la situación sanitaria de un territorio que podría conllevar graves consecuencias. En este contexto, existen tres vías principales mediante las cuales se ve afectada la producción animal frente a un brote de HPAI, según una revisión bibliográfica realizada por Otte *et al.* (2008):

1. Impacto inmediato por pérdidas directas de los productores: Estos costos están asociados a morbilidad y la mortalidad ocasionada por la enfermedad o por el sacrificio sanitario para controlarla, las medidas de mitigación como la inversión en instalaciones de aislamiento, la reinversión en aves de reemplazo considerando un período de vacío sanitario y al período de tiempo de inactividad comercial.

2. Impacto debido a la intervención de la autoridad sanitaria (SVO): Estos costos incluyen la aplicación de medidas sanitarias de emergencia para controlar la enfermedad como el sacrificio sanitario, la destrucción de las carcasas, la desinfección de instalaciones y la restricción de movimientos; y las medidas de prevención como el fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica y las capacidades de diagnóstico de laboratorio para la detección temprana, la inversión en infraestructura para mantener la bioseguridad de los planteles, el financiamiento de campañas educativas y la vacunación.

3. Impacto atribuido a las reacciones del mercado: A nivel de mercado doméstico en economías menos abiertas, pueden haber importantes disminuciones de precio asociadas a la baja en la demanda de productos avícolas por parte de los consumidores, debido a la ansiedad que producen los medios de comunicación al informar el potencial zoonótico de los virus HPAI. En cambio, las economías más abiertas sufren las repercusiones del mercado internacional asociadas a la prohibición de la importación de productos avícolas desde países afectados. Por lo tanto, todos los motivos expuestos pueden influir en la voluntad política para notificar oportunamente a la OIE.

En cuanto a la temporada de inicio, en todas las estaciones del año se registraron mayoritariamente VN > 24 horas, destacándose el porcentaje de notificaciones que presentan VN > 24 horas para las temporadas cálidas, como lo son primavera (66,7% de 42 eventos) y verano (60% de 20 eventos), en comparación con aquellas más frías como otoño (57,5% de 80 eventos) e invierno (56,6% de 53 eventos). Los valores más altos para la VN se registraron en invierno (valor máximo= 351 días), primavera (125 días) y verano (valor máximo= 109 días). En este caso, los resultados del análisis descriptivo también concuerdan con los resultados de la regresión logística, los cuales sugieren que la temporada primavera (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 2) sería la única asociada con un mayor riesgo de presentar una VN > 24 horas.

Recordando las prevalencias de LPAI descritas por la revisión bibliográfica de Olsen *et al.* (2006) en aves migratorias del hemisferio norte (alrededor de 60% entre fines de verano y principios de otoño; entre 0,4% y 2% en invierno, y entre 0,25% y 6,5% en primavera), se esperaría que la vigilancia epidemiológica se intensificara entre fines de verano y comienzos de otoño, y que los SVO estuvieran preparados para dar una respuesta más rápida frente a una contingencia en dichas temporadas. No obstante, los resultados de este estudio no se condicen con esta hipótesis, ya que en este contexto era más esperable que hubiera un mayor riesgo de notificar en más de 24 horas cuando el evento se inicia en la temporada de invierno.

Por lo tanto, faltan antecedentes para explicar un mayor riesgo de notificar en más de 24 horas atribuible al inicio del evento en primavera, de modo que la voluntad política, el acceso a los medios para comunicar la información confirmada y las capacidades técnicas de los puntos focales tendrían mayor peso que la temporada del año en la variación de la velocidad de notificación.

Y, por último, dentro de las regiones geográficas que registraron mayoritariamente VN > 24 horas, se destacan los porcentajes de notificaciones con VN > 24 horas provenientes de las Américas (75% de 20 eventos), Asia (67,1% de 85 eventos) y África (65% de 20 eventos). Por el contrario, llama la atención el hecho de que solo en la región de Europa se registraran mayoritariamente VN ≤ 24 horas, aunque con un porcentaje no muy elevado (55,7% de 70 eventos). Los valores más altos para la VN se registraron dentro de Asia, específicamente en Vietnam (valor máximo= 351 días) y los territorios autónomos palestinos (125 días), y dentro de África, en Sudáfrica (valor máximo= 109 días). En este caso, los resultados del análisis descriptivo nuevamente concuerdan con los resultados de la regresión logística, los cuales sugieren que las notificaciones provenientes de las Américas (valor de $p= 0,03$; *Odds ratio*= 3,0) y Asia (valor de $p= 0,002$; *Odds ratio*= 2,04) serían aquellas con mayor riesgo de presentar una VN > 24 horas, aunque Asia fue la región que demoró la mayor cantidad de días en notificar.

Durante el período 2014-2016 todas las notificaciones de la región de las Américas se concentraron en 4 países, registrándose en todos ellos una mayor cantidad de notificaciones con VN > 24 horas: Belice (1 de un evento), Canadá (4 de 5 eventos), Estados Unidos de América (7 de 10 eventos) y México (3 de 4 eventos). El nivel de ingresos de estos países se considera mediano alto, alto, alto y mediano alto, respectivamente (The World Bank, 2017).

Por otro lado, las notificaciones de la región de Asia provenían de 21 territorios distintos, de los cuales destacan aquellos que presentaron la mayor cantidad de notificaciones con VN > 24 horas: Vietnam (10 de 11 eventos), la India (10 de 11 eventos), China (7 de 9 eventos), Taipei Chino (5 de 8 eventos) y Laos (4 de 4 eventos). El nivel de ingresos de estos países se considera mediano bajo,

mediano bajo, mediano alto, alto y mediano bajo, respectivamente (The World Bank, 2017). Y de los territorios que más demoraron en notificar, Vietnam se considera de ingresos mediano bajo, los territorios autónomos palestinos (Cisjordania y la Franja de Gaza) se consideran de ingreso mediano bajo y Sudáfrica se considera de ingresos mediano alto (The World Bank, 2017).

Los datos sobre nivel de ingresos podrían relacionarse con el presupuesto, los recursos humanos y el acceso a computadores e internet que posee cada territorio para enviar oportunamente una notificación a la OIE, aunque no se encontró bibliografía que suministrara estos datos en detalle.

Volviendo al análisis de las implicancias económicas que conllevan la notificación de un evento de influenza aviar a la OIE, en el año 2015 según el Observatorio de Complejidad Económica (OEC, por sus siglas en inglés *Observatory of Economic Complexity*), los mayor exportadores de carne de ave del mundo fueron Brasil (\$6,378,888,000 USD), los Estados Unidos (\$3,473,037,000 USD), Países bajos (\$2,485,108,000 USD), Polonia (\$1,796,750,000 USD) y Francia (\$1,141,903,000 USD); mientras que los mayores exportadores de huevos fueron Países bajos (\$786,193,000 USD), Estados Unidos (\$515,351,000 USD), Polonia (\$278,352,000 USD), Turquía (\$273,457,000 USD) y Alemania (\$262,129,000 USD) (World atlas, s.f.a; World atlas, s.f.b).

La voluntad política por notificar oportunamente un brote de influenza aviar a la OIE podría verse afectada a causa de las restricciones que se desencadenan en el comercio internacional luego de notificar y que pueden generar grandes pérdidas económicas para los países que son importantes exportadores de productos de la industria avícola. Este punto podría explicar una mayor cantidad de notificaciones enviadas fuera del plazo límite por países como Estados Unidos. No obstante, según un análisis hecho por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés, *United States Department of Agriculture*) en su reporte de octubre del año 2016, la expansión de los Estados Unidos, Brasil, India y la Unión Europea compensó con creces una disminución del 5% de la producción avícola de China (otro importante exportador)

desencadenada por las restricciones comerciales asociadas a los brotes de influenza aviar HPAI en 2016 (USDA, 2016).

En el caso de Vietnam, que no se encuentra en los rankings de países que más exportan productos de la industria avícola, existen registros del propio gobierno vietnamita que indican pérdidas económicas de hasta \$205 millones de USD solo por costos asociados a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad y a su control durante un brote ocurrido en el año 2004 (Otte *et al.*, 2008), razón por la cual es posible que la exagerada demora en la velocidad de notificación esté asociada a una falta de voluntad política por notificar a la OIE.

Finalmente, se destaca el hecho de que la regresión logística aplicada a la variable región geográfica fue aquella que presentó el menor valor para el Criterio de Información de Akaike (AIC) en comparación con las otras dos variables analizadas (motivo de notificación y temporada de inicio) respecto de la VN > 24 horas. Este resultado sería indicativo de que la variable región geográfica que notifica sería la que mejor explicaría el riesgo de enviar una notificación a la OIE en un plazo mayor a 24 horas desde la confirmación del evento.

Algunos factores asociados a la región geográfica de origen de la notificación podrían ser la voluntad política por notificar eventos oportunamente a la OIE, los recursos asignados a los SVO y las capacidades de los puntos focales de notificación. No obstante, teniendo en cuenta que muchos de los SVO que presentaron mayor cantidad de notificaciones con VN > 24 horas se encuentran en países con nivel de ingresos alto o mediano alto, y que los puntos focales son sometidos a capacitaciones regularmente por parte de la OIE, se estima que la voluntad política ligada a consecuencias económicas para la industria avícola sería el factor que más importante para explicar el no cumplimiento del tiempo límite para notificar a la OIE los eventos ya confirmados de influenza aviar.

8. CONCLUSIONES

En el marco de la misión de la OIE de garantizar la transparencia de la situación zoonosana en el mundo, los SVO juegan un rol fundamental, que se pone a prueba cuando ocurren eventos de notificación inmediata a la OIE que involucran enfermedades de alto impacto económico como la influenza aviar.

El tiempo que transcurre entre la fecha de inicio del evento y la fecha de confirmación (velocidad de confirmación) dependen directamente de cada SVO, mientras que aquel que transcurre entre la fecha de confirmación y la fecha de notificación (velocidad de notificación) lo establece el Código Sanitario de la OIE, el cual indica que no debe exceder las 24 horas.

La cantidad de notificaciones inmediatas de influenza aviar enviadas a la OIE desde el año 2005 al año 2016 ha experimentado variaciones anuales no significativas estadísticamente, según motivo, temporada del año y región geográfica que notifica.

Se comprobó estadísticamente la asociación de las variables laboratorio de confirmación, motivo de notificación, temporada de inicio y región geográfica que notifica a la variación de la velocidad de confirmación. No obstante, la región geográfica de la cual procede la notificación explicaría de mejor manera la demora en la velocidad de confirmación de eventos. La voluntad política para confirmar eventos, el programa de vigilancia epidemiológica que se aplica, la distancia respecto del laboratorio de confirmación, la estructura de organización de cada SVO y la estructura de cada gobierno podrían influir en las distintas capacidades que poseen los SVO para confirmar eventos.

Por otro lado, el Código Sanitario de la OIE es sometido a modificaciones todos los años previa aprobación por parte de los Países Miembros de la OIE en la Asamblea General. Por lo tanto, se esperaría que los países cumplan con lo acordado por ellos mismos. Sin embargo, la mayoría de las notificaciones analizadas entre 2014 y 2016 fueron enviadas en más de 24 horas.

Se demostró estadísticamente que las variables motivo de notificación, temporada en que se inicia un evento y región geográfica que notifica están asociadas a la variación de la velocidad de notificación. No obstante, la región geográfica que notifica sería la variable que mejor explicaría el riesgo de enviar una notificación a la OIE en un plazo mayor a 24 horas desde la confirmación del evento. A su vez, la voluntad política ligada a consecuencias económicas para la industria avícola, sería el factor que más influiría en el no cumplimiento del tiempo límite para notificar a la OIE los eventos ya confirmados de influenza aviar.

Finalmente, se recomienda continuar fortaleciendo las capacidades de los SVO para enfrentar exitosamente los eventos de notificación inmediata a la OIE, poniendo especial énfasis en la misión de la OIE de garantizar la transparencia de la información zoonosológica, y empoderando a la OIE para ejercer sanciones, si fuera necesario, en casos de incumplimiento de lo establecido en el Código Sanitario.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAHL J.; PHAM T.; HILL N.; HUSSEIN I.; MA E.; EASTERDAY B.; HALPIN R.; STOCKWELL T.; WENTWORTH D.; KAYALI G.; KRAUSS S.; SCHULTZ-CHERRY S.; WEBSTER R.; WEBBY R.; SWARTZ M.; SMITH G.; RUNSTADLER J. 2016. Ecosystem Interactions Underlie the Spread of Avian Influenza A Viruses with Pandemic Potential. *PLoS Pathog.* 12(5): e1005620.

BEN JEBARA, K.B.; CÁCERES, P.; BERLINGIERI, F.; WEBER-VINTZEL, L. 2012. Ten years' work on the World Organisation for Animal Health (OIE) Worldwide Animal Disease Notification System. *Prev. Vet. Med.* 107(3): 149-159.

CÁCERES, P. 2016. OIE Regional Information Seminar for Recently Appointed OIE Delegates. 21 May 2016, Paris, France.

CÁCERES, S. B. 2011. The long journey of cattle plague. *Can Vet J.* 52(10): 1140.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2017. Avian Influenza in Birds [en línea] <<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-birds.htm>> [consulta: 15-01-2017]

DEL HOYO, J.; ELLIOT, A.; SARGATAL, J. 1992. Handbook of the Birds of the World. Lynx Editions. Barcelona, España. V.1 y V.3 .

DOHOO, I.R.; DUCROT, C.; FOURICHON, C.; DONALD, A.; HURNIK, D. 1996. An overview of techniques for dealing with large numbers of independent variables in epidemiologic studies. *Prev. Vet. Med.* 29(3): 221-239.

DUSEK, R.; HALLGRIMSSON, G.; IP, H.; JÓNSSON, J.; SREEVATSAN, S.; NASHOLD, S.; TESLAA, J.; ENOMOTO, S.; HALPIN, R.; LIN, X.; FEDOROVA, N.; STOCKWELL, T.; DUGAN, V.; WENTWORTH, D.; HALL, J. 2014. North Atlantic migratory bird flyways provide routes for intercontinental movement of avian influenza viruses. *PLoS One*, 9(3): e92075.

HILL, N.; MA, E.; MEIXELL, B.; LINDBERG, M.; BOYCE, W.; RUNSTADLER, J. 2016. Transmission of influenza reflects seasonality of wild birds across the annual cycle. *Ecol. Lett.* 19(8): 915-925.

HINSHAW, V.; WOOD, J.; WEBSTER, R.; DEIBEL, R.; TURNER, B. 1985. Circulation of influenza viruses and paramyxoviruses in waterfowl originating from two different areas of North America. *Bulletin of the World Health Organization*, 63(4): 711–719.

HORST, H.S.; DE VOS, C.J.; TOMASSEN, F.H.; STELWAGEN, J. 1999. The economic evaluation of control and eradication of epidemic livestock diseases. *Rev Sci Tech.* 18: 367-379.

KRAUSS, S.; WALKER, D.; PRYOR, S.; NILES, L.; LI, C.; HINSHAW, V.; WEBSTER, R. 2004. Influenza A viruses of migrating wild aquatic birds in North America. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 4(3): 177-189.

LEWIS, N.; VERHAGEN, J.; JAVAKHISHVILI, Z.; RUSSELL, C.; LEXMOND, P.; WESTGEEST, K.; BESTEBROER T.; HALPIN, R.; LIN, X.; RANSIER, A.; FEDOROVA, N.; STOCKWELL, T.; LATORRE-MARGALEF, N.; OLSEN, B.; SMITH, G.; BAHL, J.; WENTWORTH, D.; WALDENSTRÖM, J.; FOUCHIER, R.; DE GRAAF, M. 2015. Influenza A virus evolution and spatio-temporal dynamics in Eurasian wild birds: a phylogenetic and phylogeographical study of whole-genome sequence data. *J. Gen. Virol.* 96(8): 2050-2060.

LYCETT, S. J.; BODEWES, R.; POHLMANN, A.; BANKS, J.; BÁNYAI, K.; BONI, M. F.; BOUWSTRA, R.; LU, L. 2016. Role for migratory wild birds in the global spread of avian influenza H5N8. *Science.* 354(6309): 213-217.

MUNSTER, V.; BAAS, C.; LEXMOND, P.; WALDENSTROM, J.; WALLENSTEN, A.; FRANSSON, T.; RIMMELZWAAN, G.; BEYER, W.; SCHUTTEN, M.; OLSEN, B.; OSTERHAUS, A.; FOUCHIER, R. 2007. Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds. *PLoS Pathog.* 3(5): 630–638.

NACIONES UNIDAS (ONU). 2013. Composition of macro geographical (continental) regions, geographical sub-regions, and selected economic and other groupings. [en línea] <<http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>> [consulta: 28-07-2016]

NACIONES UNIDAS (ONU). s.f. África. [en línea] <<http://www.un.org/es/sections/issues-depth/africa/index.html>> [consulta: 30-10-2017]

OLSEN, B.; MUNSTER, V.; WALLENSTEN, A.; WALDENSTRÖM, J.; OSTERHAUS, A.; FOUCHIER, R. 2006. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science.* 312(5772): 384-388.

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN Y LA AGRICULTURA (FAO). 2006. Impacts of animal disease outbreaks on livestock markets. In: 21st Session of the Inter-Governmental Group on Meat and Dairy Products. Rome, Italy. 14 november 2006. [en línea]

<<http://www.fao.org/docs/eims/upload//234375/ah670e00.pdf>> [consulta: 30-10-2017]

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN Y LA AGRICULTURA (FAO). 2008. FAO-EMPRES en acción. **In:** EMPRES Boletín de enfermedades transfronterizas de los animales n° 32. [en línea] <<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/011/i0574s/i0574s00.pdf>> [consulta: 30-10-2017]

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN Y LA AGRICULTURA (FAO). 2009. Influenza aviar altamente patógena (IAAP). **In:** EMPRES Boletín de enfermedades transfronterizas de los animales 33. [en línea] <<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/012/i0919s/i0919s00.pdf>> [consulta: 30-10-2017]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 2010. The FAO-OIE-WHO Collaboration. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. A tripartite concept note. [en línea] <http://www.who.int/influenza/resources/documents/tripartite_concept_note_hanoi_042011_en.pdf> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DEL COMERCIO (OMC). 1994a. Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial del Comercio [en línea] <https://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/04-wto_s.htm> [consulta: 24-10-2016].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DEL COMERCIO (OMC). 1994b. The OMC Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures (SPS Agreement). [en línea] <https://www.wto.org/english/tratop_e/sps_e/spsagr_e.htm> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DEL COMERCIO (OMC). 2010. The WTO Agreements Series. Sanitary and Phytosanitary Measures. [en línea] <https://www.wto.org/english/res_e/booksp_e/agrmtseries4_sps_e.pdf> [consulta: 24-10-2016].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 1924a. International Agreement for the Creation of an Office International des Epizooties in Paris. [en línea] <<http://www.oie.int/en/about-us/key-texts/basic-texts/internationalagreement-for-the-creation-of-an-office-international-desepizooties/>> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 1924b. Appendix to the International Agreement – Organic Statutes of the Office International des Epizooties. [en línea] <<http://www.oie.int/en/aboutus/key-texts/basic-texts/organic-statutes/>> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2015. Influenza aviar (Infección por los virus de la influenza aviar). [en línea] cap. 2.3.4. **In:** Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres. <http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf> [consulta: 15-01-2017].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2016a. Quienes somos. [en línea] <<http://www.oie.int/es/quienes-somos/>> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2016b. Nuestras misiones. [en línea] <<http://www.oie.int/es/quienes-somos/nuestras-misiones/>> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2016c. Normas internacionales. [en línea] <<http://www.oie.int/es/normas-internacionales/presentacion/>> [consulta: 28-07-2016]

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2016d. Código Sanitario para los Animales Terrestres. 25ª ed. OIE. Paris, Francia. V.1

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). 2016e. Expertos y Laboratorios de Referencia. [en línea] <<http://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/laboratorios-de-referencia/lista-des-laboratorios/>> [consulta: 15-01-2017].

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OIE). s.f. Eventos epidemiológicos de carácter excepcional. **In:** Base de datos del Sistema mundial de información zoonositaria (WAHIS Interface). [en línea] <http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Countryreports/index/newlang/es> [consulta: 30-10-2017]

OTTE, J.; HINRICHS, J.; RUSHTON, J.; ROLAND-HOLST, D.; ZILBERMAN, D. 2008. Impacts of avian influenza virus on animal production in developing countries. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources. 3 (080): 18-20.

PETRIE A.; WATSON P. 2006. Statistics for Veterinary and Animal Science. 2nd ed. Blackwell Publishing. Ames, Iowa, USA. 299 pp.

RIVERA, D.; ROJAS, H.; URCELAY, S.; HAMILTON-WEST, C. 2012. Sanidad animal y comercio internacional. Avances en Ciencias Veterinarias. 27(1): 48-63.

RUSHTON, J.; THORNTON, P.K.; OTTE, M.J. 1999. Methods of economic impact assessment. Rev Sci Tech. 18(2): 315-342.

SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO (SAG). 2006. Sinopsis Mundial de la Epidemia de Influenza Aviar Altamente Patógena Tipo H5N1 en Aves de Corral y Aves Silvestres. In: Boletín Veterinario Oficial N° 6 [en línea] <file:///C:/Users/HP/Downloads/sinopsis_mundial.pdf> [consulta: 30-10-2017]

STALLKNECHT, D.; SENNE, D.; ZWANK, P.; SHANE, S.; KEARNEY, M. 1991. Avian paramyxoviruses from migrating and resident ducks in coastal Louisiana. J. Wildl. Dis. 27(1): 123–128.

THIERMANN, A. 2004. Emerging diseases and implications for global trade. Rev Sci Tech. 23(2): 701-708.

THRUSFIELD, M. 2005. Veterinary Epidemiology. 3rd edition. Blackwell Science. Oxford, UK. 610 p.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). 2016. Livestock and poultry: world markets and trade. [en línea] <<http://usda.mannlib.cornell.edu/usda/fas/livestock-poultry-ma/2010s/2016/livestock-poultry-ma-10-12-2016.pdf>> [consulta: 30-10-2017]

WALLENSTEN, A.; MUNSTER, V.; LATORRE-MARGALEF, N.; BRYTTING, M.; ELMBERG, J.; FOUCHIER, R.; FRANSSON, T.; HAEMIG, P.; KARLSSON, M.; LUNDKVIST, Å.; OSTERHAUS, A.; STERVANDER, M.; WALDENSTROM, J.; OLSEN, B. 2007. Surveillance of influenza A virus in migratory waterfowl in northern Europe. Emerging Infect. Dis. 13(3): 404–411.

WEBSTER, R.; BEAN, W.; GORMAN, O.; CHAMBERS, T.; KAWAOKA, Y. 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiological reviews. 56(1): 152-179.

WORLD ATLAS, s.f.a. Top 15 Poultry Meat And Offal Exporting Countries. [en línea] <<http://www.worldatlas.com/articles/top-15-poultry-meat-and-offal-exporting-countries.html>> [consulta: 30-10-2017]

WORLD ATLAS, s.f.b. Top 15 Exporters Of Eggs In Shell. [en línea] <<http://www.worldatlas.com/articles/top-15-exporters-of-eggs-in-shell.html>> [consulta: 30-10-2017]

WORLD BANK. 2017. World Bank list of economies (July 2016). In: World Bank Country and Lending Groups. [en línea] <<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>> [consulta: 30-10-2017]

ZEPEDA, C.; SALMAN, M.; THIERMANN, A.; KELLAR, J.; ROJAS, H.; WILLEBERG, P. 2005. The role of veterinary epidemiology and veterinary services in complying with the World Trade Organization SPS agreement. *Prev. Vet. Med.* 67(2): 125-140.