



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA



**EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DE UN PRODUCTO VACCINAL CONTRA
LA SEPTICEMIA RICKETTSIAL DEL SALMÓN (SRS), EN CENTROS DE
ENGORDA**

PABLO VALDÉS DONOSO

Profesor guía: **Dr. SANTIAGO URCELAY VICENTE**

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario

SANTIAGO, CHILE

2007

A mis abuelos que ya no están, pero que en mí, existirán siempre.

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar quiero agradecer a mi profesor guía, Dr. Santiago Urcelay V., por su apoyo y enseñanzas de una visión integral de la medicina veterinaria, además por su confianza depositada en las capacidades de los alumnos de esta universidad.
- A mis padres, Marta y Pablo, y hermanos, Lorena y Daniel, por su cariño y tolerancia incondicional que me han manifestado directa e indirectamente durante toda mi vida.
- Al departamento veterinario, medio ambiente y calidad de cultivos de Fjord Seafood Chile. A los Drs. Gonzalo Palma, Manuel Salas y Rodrigo Cristo; a Cecilia Aranda, Francisco Valdés, Pablo Olavarría y Brenda Bera, y en especial al gerente del área Dr. Miguel Jarpa M. por sus enseñanzas, amistad y confianza depositada durante mi práctica y desarrollo de la memoria en la empresa.
- A los Drs. Gabriel Arriagada y Christopher Hamilton-West por su amistad y apoyo en el desarrollo de esta memoria.
- A los Drs. Marcos Rosas y Daniel Woywood de SalmonChile-INTESAL, por la buena disposición a aportar datos para el desarrollo del estudio.
- A los Drs. Luís Ibarra y Julio Larenas por su ayuda, consejos y atención en la corrección de este documento.
- A la Dra. Valeria Rojas por la paciencia y ayuda en el desarrollo estadístico de este documento.
- A todas aquellas personas que han contribuido de forma directa o indirecta en el desarrollo de este documento.
- Finalmente, a Natalia por su comprensión y amor incondicional.

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	2

III. Revisión Bibliográfica.....	3
3.1. Consideraciones Generales.....	3
3.2. El Agente.....	4
3.3. Antecedentes epidemiológicos.....	5
3.4. Diagnóstico.....	7
3.5. Métodos de prevención.....	7
2.5.1. Vacunas.....	8
IV. Objetivos.....	10
4.1. Objetivo general.....	10
4.2. Objetivos específicos.....	10
V. Materiales y método.....	11
5.1. Análisis descriptivo por zona.....	12
5.2. Análisis de eficiencia vaccinal.....	12
5.2.1. Estudio observacional de cohortes.....	13
5.2.2. Análisis de varianza.....	18
5.3. Consideraciones económicas.....	18
VI. Resultados y discusión.....	20
6.1. Análisis descriptivo por zonas.....	20
6.1.1. Zona norte.....	20
6.1.2. Zona centro.....	21
6.2. Análisis de eficiencia vaccinal.....	23
6.2.1. Periodo de esmoltificación.....	23
6.2.1.1. Centro de esmoltificación L.....	23
6.2.1.2. Centro de esmoltificación E.....	25
6.2.1.3. Semana pre-traslado.....	26
6.2.2. Estudio observacional de cohortes.....	26
6.2.2.1. Centro 3.....	26
6.2.2.2. Estimación del riesgo relativo.....	28
6.2.2.3. Centro 4.....	33
6.2.2.4. Estimación del riesgo relativo.....	34
6.3. Análisis de varianza.....	38
6.3.1. Centro 3.....	38
6.3.2. Centro 4.....	39

6.4. Interpretación de resultados.....	40
6.5. Consideraciones económicas.....	43
6.5.1. Centro 3.....	43
6.5.2. Centro 4.....	44
VII. Conclusiones.....	47
VIII. Bibliografía.....	48
IX. Anexos.....	54

TABLAS

Tabla 1: Mes de inicio en el ciclo productivo de cada centro.....	11
Tabla 2: Jaulas seleccionadas para el estudio observacional de cohortes.....	13
Tabla 3: Registro durante la vacunación con Vac-SRS, centro L.....	14
Tabla 4: Registro durante la vacunación con Vac-SRS, centro E.....	14
Tabla 5: Tabla de contingencia construida en estudios observacionales.....	15
Tabla 6: Variables registradas durante el periodo de engorda, centro 3.....	16
Tabla 7: Variables registradas durante el periodo de engorda, centro 4.....	17
Tabla 8: Mortalidad total y por SRS durante treinta y dos semanas.....	20
Tabla 9: Mortalidad total y por SRS durante treinta y dos semanas.....	21
Tabla 10: Diagnósticos de peces enfermos por zona geográfica.....	23
Tabla 11: Pérdidas económicas asociadas al número de peces muertos por SRS.....	43
Tabla 12: Pérdidas económicas asociadas al número de peces muertos con Vac-SRS.....	44

GRÁFICOS

Gráfico 1: Mortalidad (%) por SRS.....	20
Gráfico 2: Mortalidad (%) por SRS post-ingreso.....	21
Gráfico 3: Mortalidad (%) por SRS.....	22
Gráfico 4: Mortalidad (%) por SRS post-ingreso.....	22
Gráfico 5: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.....	24
Gráfico 6: Crecimiento promedio post-vacunación.....	24
Gráfico 7: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.....	25
Gráfico 8: Crecimiento promedio post-vacunación.....	25
Gráfico 9: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.....	26
Gráfico 10: Mortalidad (%) total y por SRS promedio del centro 3.....	27
Gráfico 11: Mortalidad (%) acumulada por SRS en grupos evaluados.....	27

Gráfico 12: Mortalidad (%) total y por SRS promedio del centro 4.....	33
Gráfico 13: Mortalidad (%) acumulada por SRS en grupos evaluados.....	34
Gráfico 14: Peso (gr.) promedio durante ocho intervalos de tiempo.....	43
Gráfico 15: Pérdidas en biomasa (Kg.) según causa de mortalidad, Centro 3.....	45
Gráfico 16: Pérdidas en biomasa (Kg.) según causa de mortalidad, Centro 4.....	45
Gráfico 17: Mortalidad total (número y biomasa).....	46

FIGURAS

Figura 1: Mapa de la distribución de centros de engorda.....	12
Figura 2: Distribución de jaulas, centro 3.....	13
Figura 3: Distribución de jaulas, centro 4.....	13

ANEXOS

Anexo 1: Variables registradas durante el periodo de engorda, centros 6, 5, 2 y 1.....	54
Anexo 3: Análisis de varianza. Zona Norte.....	56
Anexo 2: Análisis de varianza por intervalos. Zona Norte.....	56
Anexo 5. Análisis de varianza. Zona Norte.....	57
Anexo 4. Análisis de varianza por intervalos. Zona Centro.....	57
Anexo 6: Mortalidad (%) acumulada total y por SRS, centro 3.....	58
Anexo 7: Mortalidad (%) acumulada total y por SRS, centro 4.....	58
Anexo 8: Mortalidad por SRS centro 3.....	59
Anexo 9: Mortalidad por SRS centro 4.....	60
Anexo 10: Análisis de varianza entre grupos con distinto esquema de vacunación, centro 4, zona centro.....	61
Anexo 11: Análisis de varianza entre grupos con distinto esquema de vacunación, centro 3, zona norte.....	61

I. RESUMEN

La septicemia rickettsial del salmón (SRS), también llamada síndrome rickettsial salmonídeo o piscirickettsiosis es la enfermedad mas importante que afecta a salmones en cultivo, principalmente en etapa de engorda en mar, descrita en Chile desde 1989. Su agente etiológico es una bacteria Gram negativa denominada *Piscirickettsia salmonis*, la cual genera un efecto citopático y lisis en varias líneas celulares. En la actualidad se han planteado múltiples medidas de control para la enfermedad, dentro de ellas la aplicación de vacunas, no obstante, aún no se tiene del todo claro la real eficiencia que poseen. En dos centros de engorda, ubicados en la costa oriente de la Isla Grande de Chiloé de una empresa productora de salmón del Atlántico, que poseían jaulas con peces vacunados contra SRS y otras con peces sin esta vacuna, se evaluó la eficiencia del producto vaccinal mediante un estudio observacional de cohortes. Uno de los centros presentó una asociación positiva entre la mortalidad por SRS y peces no vacunados contra esta enfermedad, sin embargo, los resultados obtenidos del otro centro demostraron que no existió dicha asociación. A pesar de los resultados obtenidos y mediante un análisis epidemiológico, se determinó que no existió una real asociación entre peces no vacunados y mortalidad por SRS.

ABSTRACT

Septicemia rickettsial salmon (SRS), also known as syndrome rickettsial salmonídeo or piscirickettsiosis is the most important disease affecting salmon in cultivation, mainly in fattening stage at sea, as described in Chile since 1989. Its causative agent is a Gram negative bacterium called *Piscirickettsia salmonis*, which generates a cytopathic effect and lysis in several cell lines. At present have arisen multiple control measures for the disease, in which the application of vaccines, however, has not yet entirely clear that is the real efficiency possess. In two centers fattening, located on the east coast of Isla Grande de Chiloe for a company producing Atlantic salmon, which had a cage with fish vaccinated against SRS and other fish without this vaccine, assessed the efficiency of product vaccinal through an observational study cohort. One of the centers presented a positive association between mortality and fish SRS not vaccinated against the disease, however, the results of another center showed that there was no such association. Despite the results, and through an epidemiological analysis, it was determined that there was no real association between fish unvaccinated and mortality SRS.

II. INTRODUCCIÓN

La industria del salmón en Chile ha crecido a pasos agigantados desde la década de los ochenta, adquiriendo una importancia inesperada a nivel mundial. Esto ha llevado a Chile a convertirse en uno de los dos mayores productores y exportadores mundiales de salmón, junto a Noruega (SalmonChile-INTESAL, 2006a; SalmonChile-INTESAL, 2006b). Las condiciones geográficas, climáticas y socioeconómicas favorables que posee nuestro país, para el desarrollo de esta actividad, ha permitido elevar significativamente la producción año tras año, intensificando el uso de tecnología, elevando su eficiencia y generando una mayor cantidad y variedad de productos de gran calidad (SalmonChile-INTESAL, 2006c). Sin embargo, este aumento productivo coincide con el aumento sostenido de la producción por centro de cultivo, lo que se traduce en un aumento en la densidad de población de peces por concesión productiva (Salgado, 2005).

Este aumento en las densidades poblacionales, junto a otros factores menos evidentes, han generado una condición de mayor riesgo sanitario a enfermedades transmisibles que la industria resiente. (Sandoval, 2004).

La prevención gradualmente ha ido adquiriendo mayor importancia, siendo considerada actualmente como uno de los puntos críticos en la producción de salmónes. Dentro de los métodos preventivos compatibles con la salmonicultura esta la aplicación de vacunas, no obstante, ellas han presentado resultados variables. Para el caso de *Piscirickettsia salmonis*, principal patógeno presente de la salmonicultura nacional, cuyo impacto se estima alrededor del 80% de la mortalidad ocurrida en centros de engorda en mar, se han generado vacunas sin eficiencia comprobada (ANÓN, 2004).

El presente trabajo tuvo como finalidad evaluar desde un punto de vista epidemiológico la eficiencia de un producto vaccinal contra la Septicemia Rickettsial del Salmón (SRS) originado por *P. salmonis*, utilizando un Estudio Longitudinal de Cohortes.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Consideraciones Generales

En el desarrollo de la acuicultura en Chile se pueden distinguir tres periodos. El primero se sitúa entre 1850 y 1921, cuando se inicia una etapa de introducción de especies exóticas orientada a potenciar la pesca recreativa. El segundo periodo, entre 1921 y 1973, se caracterizó por los esfuerzos orientados a la introducción del Salmón coho y por establecer actividades económicas comerciales relacionadas con la acuicultura. En el tercer período, desde 1974 hasta hoy, la actividad a nivel comercial se ha consolidado mediante una política de impulso a la gestión privada y una apertura a los mercados internacionales. A lo largo de estos periodos cada especie de cultivo ha tenido su propia historia, siendo la salmonicultura la actividad más importante y exitosa del rubro (ANÓN, 2003; SalmonChile-INTESAL, 2006d).

Actualmente, Chile y Noruega se sitúan entre los dos mayores productores y exportadores de salmón a nivel mundial, las condiciones geográficas, las políticas gubernamentales y el espíritu emprendedor de la empresa privada ha permitido la consolidación de la industria en nuestro país. A partir de 1994 la salmonicultura ha presentado un crecimiento anual promedio del 15%. Las exportaciones en el año 2005, representaron un 9,5% de las exportaciones distintas del cobre y un 20,2% de las exportaciones de alimentos del país. Ello significa que el sector se ha constituido en un pilar importante de la diversificación económica nacional y en uno de los pilares fundamentales de la estrategia orientada a convertir a Chile en una potencia alimentaria (SalmonChile-INTESAL, 2006e; ANÓN, 2003)

La producción de salmónes se concentra en la zona austral del país, siendo la Décima Región la que posee la mayor producción, concentrando alrededor de un 80% seguida por la Undécima, con un crecimiento sostenido y promisorio. Más atrás está la Duodécima que no tiene aún una participación significativa en la producción de tallas comerciales, pero si en la producción de ovas y smolt (SalmonChile-INTESAL, 2006f; Pontificia Universidad Católica de Chile, 2004).

La altas densidades de producción de la Décima Región junto a la gran cantidad de centros de engorda por área geográfica, sumado a las mayores temperaturas de las aguas, hacen de ésta, un lugar con mayor riesgo sanitario. Dentro de la Décima Región, el lugar mas

explotado por esta actividad es la zona de la Isla Grande de Chiloé (SalmonChile-INTESAL, 2005).

La salmonicultura se caracteriza por poseer sistemas de producción altamente intensivos, la distancia mínima entre un centro de cultivo y otro es de 2,7 km (Servicio Nacional de Pesca, 2002), la cantidad de balsas jaulas por concesión productiva también es elevada, se desarrolla en un medio poco manejable, como es el marítimo y, como se mencionó anteriormente, se concentra principalmente en una región de Chile (Bustos, 1993; SalmonChile-INTESAL, 2005). Estas características la condicionan a que se vea constantemente afectada por la presentación de diversas patologías, generando un importante aumento en los costos de producción (Bustos, 1993).

Las enfermedades de mayor relevancia son aquellas causadas por agentes infecciosos. En un comienzo, el principal patógeno correspondía a *Renibacterium salmoninarum*, agente causal de la enfermedad bacteriana del riñón (BKD), principal causa de muerte en salmónes. No obstante, en la actualidad se conocen varios agentes como son *Piscirickettsia salmonis*, *Yersinia ruckeri*, *Neospora salmonis*, *Flavobacterium psychrophilum*, *Flavobacterium columnare*, *Vibrio spp.*, Cocáceas gram-positivas, *Aeromona salmonicida*, *Aeromona hidrophila*, *Aeromona sobria*, *Aeromona caviae* y el virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV), los que generan diversos cuadros patológicos (Fryer *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991; Larenas *et al.*, 2002; ANÓN, 2004). En la actualidad, la principal causa de mortalidad en peces en etapa de engorda en agua de mar es debido a *Piscirickettsia salmonis*, agente etiológico responsable de la enfermedad llamada Piscirickettsiosis o Septicemia Rickettsial del Salmón (SRS) (Larenas *et al.*, 1997).

3.2. El agente

Piscirickettsia salmonis es un agente patógeno intracelular obligado que se multiplica por división binaria. Bajo condiciones experimentales su temperatura óptima de crecimiento fluctúa entre 15 y 18°C, disminuyendo marcadamente bajo 10 y sobre 21°C (Fryer *et al.*, 1990). Es un organismo Gram negativo, inmóvil, no encapsulado, pleomórfico aunque habitualmente cocoide, en pares o en forma bastones cortos y curvos que parecen anillo y de un diámetro variable entre 0,5 y 1,5 µm (Fryer *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991). Se caracteriza por generar un efecto citopático en diferentes líneas celulares de salmónes produciendo la formación de células redondeadas y vacuoladas para finalmente generar la

lisis celular (Fryer *et al.*, 1990). En la segunda edición de "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology", *P. salmonis* se ubica dentro del género *Piscirickettsia*, familia *Piscirickettsiaceae*, orden *Thiotrichales*, clase *Gammaproteobacteria*, filo o división "Proteobacteria" y ámbito o imperio "Bacteria" o "Eubacteria". (Garrity, G. *et al.*, 2001).

En un comienzo se describió que *P. salmonis* poseía sensibilidad frente a varios antibióticos, siendo solo resistente a la penicilina (Fryer *et al.*, 1990), no obstante, con el paso del tiempo se ha sugerido una posible generación de resistencia de algunas cepas atribuido al uso excesivo de dichas drogas, por lo que los resultados con terapias antibióticas vía oral e inyectable han sido inconsistentes y en general incapaces de controlar la enfermedad de forma efectiva (Smith *et al.*, 1996).

3.3. Antecedentes epidemiológicos.

Inicialmente se describió en Chile, afectando al salmón del Pacífico (*Oncorhynchus kisutch.*) (Bravos y Campos, 1989) y más tarde a otras variedades como el Salmón del Atlántico (*Salmo salar*) y salmón masou (*Oncorhynchus masou*) (Garcés *et al.*, 1991). A la fecha se ha establecido que todas las especies de salmones cultivadas en Chile son susceptibles a *P. salmonis* (Alvarado *et al.*, 1990; Branson y Nieto Díaz-Muñoz, 1991; Cvitanich *et al.*, 1990; Fryer *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991; Fryer y Mael, 1997) Por otro lado, microorganismos similares se han encontrado en Canadá (Cusack *et al.*, 1997; Evelyn *et al.*, 1998), Irlanda (Rodger y Drinan, 1993), Escocia (Grant *et al.* 1996) y Noruega (Olsen *et al.*, 1997). No obstante, se ha demostrado que existe una diferencia significativa en la virulencia de este microorganismo al comparar aislados encontrados en Chile, Canadá y Noruega, siendo la cepa chilena (LF-89) la más virulenta (House *et al.*, 1999). Por otra parte, en Taiwán se ha descubierto la existencia organismos asociados al desarrollo de una enfermedad con características similares a la piscirickettsiosis en cinco especies de tilapia (Chern y Chao 1994; Chen *et al.*, 1994).

Si bien, en un primer momento esta enfermedad se detectó en salmones de cultivo, a la fecha ya se ha aislado en salmones adultos de vida libre capturados en el momento en que ellos regresan a reproducirse a los ríos, demostrando la versatilidad y capacidad de sobrevivencia del agente (Pérez *et al.*, 1998). En Chile, el agente se distribuye prácticamente en todas las zonas estuarinas y de mar donde se realiza la engorda en salmones. Los únicos lugares donde no se ha notificado corresponden a zonas de Puerto Natales y Punta Arenas (ANÓN, 2004).

A pesar de que se ha detectado la presencia de este microorganismo en varias especies acuáticas (cabrilla, jurel, choritos, picorocos, copépodos de vida libre y ectoparásitos) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFAT), la participación de estas especies como reservorios marinos y vectores aún no está del todo clara (Correal, 1995; Venegas, 1996). Por su parte, un estudio realizado por Smith *et al.* (1998) demostró que la bacteria es incluso capaz de penetrar por piel y branquias intactas, además de demostrar la importancia que juegan los ectoparásitos en la infección, inoculando de forma subcutánea el agente se demostró que la mortalidad aumenta considerablemente.

La transmisión natural de *P. salmonis* es de tipo horizontal, de pez a pez, no necesitando la presencia de vectores. Almendras *et al.* (1997), en condiciones experimentales, demostró la transmisión horizontal tanto en agua dulce como salada, por otra parte, Larenas *et al.* (1996) demostró que la transmisión vertical también es posible, pesquizado la existencia de este patógeno en ovas de peces infectados de forma experimental.

Las mortalidades se presentan generalmente luego de seis a doce semanas post-ingreso a los centros de engorda en mar. Los brotes presentan aproximadamente una duración de sesenta a setenta días para luego descender de forma natural (Bravo y Campos 1990; Alvarado *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991). La sobrevivencia de *P. salmonis* en agua salada es alta (Lannan y Fryer, 1994), sumado a que el agente es viable en heces, orina y bilis de los peces (Salinas *et al.*, 1997), las epizootias se presentan especialmente entre otoño y primavera (Bravo y Campos, 1989, Alvarado *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991), cuando la temperatura del agua oscila entre 9 – 16 ° C (Lannan y Fryer, 1994). Por otro lado, factores estresantes como el proceso de esmoltificación puede incrementar la susceptibilidad de los salmones infectados (Graumann *et al.*, 1997), así como también altas densidades, las que a su vez, favorecen la diseminación (Almendras *et al.*, 1997).

Una serie de signos han sido descritos en peces infectados, como por ejemplo signos característicos de un pez con septicemia tales como oscurecimiento de la piel, inapetencias, nado aletargado y errático (Branson y Díaz-Muñoz 1991; Cvitanich *et al.*, 1991; Olsen *et al.*, 1997; Evelyn *et al.*, 1998). Lesiones pequeñas en la piel que pueden derivar a úlceras de hasta dos centímetros de diámetro, descamación, palidez de branquias y petequias en la base de las aletas (Bravo y Campos, 1989; Cubillos *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1990; Branson y Díaz-Muñoz, 1991; Cvitanich *et al.*, 1991; Larenas *et al.*, 1995).

Internamente se aprecian varios órganos y tejidos comprometidos, hay decoloración y aumento de tamaño de hígado, riñón y bazo, estómago, ciegos pilóricos, intestino, vejiga natatoria y tejido muscular (Cvitanich *et al.*, 1991). En casos más severos, el hígado presenta un color amarillo-cremoso y nódulos subcapsulares de cinco a seis mm (Branson Díaz-Muñoz, 1991; Cvitanich *et al.*, 1991; Larenas *et al.*, 1995; Olsen *et al.*, 1997). En la mayoría de los casos el intestino está lleno con un contenido mucoso amarillento y el estómago con un líquido transparente seromucoso, esto último da la impresión de que el pez haya tragado agua (Alvarado *et al.*, 1990).

A nivel histopatológico se observa necrosis en diversos órganos y tejidos, siendo los más afectados el riñón, hígado, bazo e intestino (Cubillos *et al.*, 1990; Cvitanich *et al.*, 1991; Branson y Nieto Díaz-Muñoz, 1991; Larenas *et al.*, 1995).

3.4. Diagnóstico.

Para el diagnóstico presuntivo, están disponibles las técnicas de tinción Gram y tinción May Grunwald Giemsa. También se ha ocupado naranja de acridina y azul de toluidina de forma experimental (ANÓN, 2004; Fryer *et al.* 1990; Cvitanich *et al.*, 1991; Larenas, *et al.* 1995; OIE, 2000). No obstante, el diagnóstico confirmatorio se obtiene ocupando técnicas como inmunofluorescencia directa (DFAT), Elisa, y PCR siendo esta última altamente sensible y específica (ANÓN, 2004).

3.5. Métodos de prevención.

Dentro de las estrategias sanitarias existen una serie de procedimientos destinados a la prevención de la aparición de esta enfermedad, por ejemplo la realización de *screening* bacteriano en reproductores, implementación de “*all in all out*” en los centros de engorda, así como también descanso de centros entre un ciclo productivo y otro, disminución de densidades, constante eliminación de la mortalidad y moribundos de las balsas jaulas, disminución de medidas de manejos, programas de monitoreo rutinario del patógeno, desarrollo de inmunoestimulantes en la dieta, matanza en lugares alejados de los centros, aplicación de terapias antibióticas frente a cuadros clínicos y finalmente desarrollo de vacunas (ANÓN, 2004)

3.5.1. Vacunas.

Cabe destacar que durante el ciclo productivo de engorda, el mayor número de peces muertos se sitúa en los rangos bajo los 2 kg de peso a partir de los cuales la mortalidad es mucho menos numerosa; no obstante, la mayor pérdida en biomasa se genera en los rangos de pesos mas altos, por sobre los 3 kg, donde se mueren menos peces, pero de mayor peso¹. Por otra parte, las terapias antibióticas no pueden efectuarse por sobre los 3 kg de peso sin retardar riesgosamente la eliminación de residuos medicamentosos para garantizar su aptitud como alimento seguro (Servicio Nacional de Pesca, 2006), sumado al hecho de la aparición de resistencia en algunas cepas (Smith *et al.*, 1996).

De lo anterior se deduce la importancia de obtener buenos resultados en la incorporación de productos vaccinales, los que al aplicarse adecuadamente permitan generar una inmunidad capaz de controlar al menos la mortalidad en las primeras etapas del desarrollo en el mar (0,08 – 2,0 kg) reduciendo significativamente la pérdida de biomasa observada al final del ciclo².

Pese a lo anterior, los mecanismos de la respuesta inmune frente a *P. salmonis* no han sido dilucidados del todo, pero estudios recientes incluidos los análisis con productos vaccinales, entregan optimismo respecto a la aproximación del control de la enfermedad (Fryer y Hedrick, 2003). La respuesta humoral luego de una infección natural o experimental es débil, sin embargo, anticuerpos anti-*P. salmonis* han sido detectados (Kuzyk *et al.*, 1996). Varios estudios acerca de la protección inducida por la aplicación de diversos tipos de vacuna utilizando bacterinas completas han arrojado resultados variables (Fryer y Hedrick, 2003). Smith *et al.* (1995) realizó estudios de campo en salmones coho con la aplicación de bacterinas, una consistía en una vacuna formalinizada de *P. salmonis*, de la cepa LF-89 (bactrina) y otra utilizando un coadyuvante mas bacterina concentrada para la aplicación intraperitoneal. El grupo que recibió el coadyuvante más bacterina concentrada paradójicamente presentó una mayor mortalidad. En otros estudios realizados por Kuzyk *et al.* (2001) demostraron un incremento en la sobrevivencia de peces inyectados con una bacterina de *P. salmonis* mas un adyuvante oleoso y otro acuoso, no obstante, cuando ella fue recombinada con una molécula de lipoproteína (OspA) sola o fusionada con epitopos de células T de toxina tetánica, la sobrevivencia fue aún mayor (Kuzyk *et al.*, 2001).

¹ Dr. Miguel Jarpa, M.V., Gerente Técnico, empresa participante, [Comunicación personal, Abril 2006].

² Dr. Miguel Jarpa, M.V., Gerente Técnico, empresa participante, [Comunicación personal, Abril 2006].

Pese a que diversos estudios en aplicaciones de vacunas, sugieren la existencia de una respuesta inmunoprotectiva, las variaciones genéticas y antigénicas de *P. salmonis* deben ser consideradas al momento de generar vacunas (Smith *et al.*, 1997). Por un lado, Barnes *et al.* (1998) estableció ocho proteínas antigénicas propias de *P. salmonis* con diferentes pesos moleculares (108, 95, 60, 56, 40, 36, 32 y 20 kDa), de las cuales tres serían las principales moléculas antigénicas en la respuesta inmune (56, 36 y 20 kDa). Por otro lado, el año 2001 en Chile se logró secuenciar completamente el genoma de *P. salmonis*, siendo un importante aporte el que, sumado a la información existente y a futuras investigaciones, ayudarán a comprender de una mejor forma los mecanismos de acción y transmisión de este agente, de modo de desarrollar vacunas realmente eficientes (Sánchez 2003).

No obstante, en la actualidad ya existen varias vacunas comerciales de distintos laboratorios contra la presentación de SRS. Dentro de ellas están Ricketvac Óleo[®] de laboratorio Recalcine, Bayovac-SRS[®] de laboratorio Bayer, Birnagen Forte 3[®] de laboratorio Novartis Animal Health, Agrovac-SRS[®] de laboratorio Agrovvet, Alpha Ject 4-1[®] de laboratorio Pharmaq AS Chile Ltda., SRS[®] de laboratorio Centrovvet, todas ellas incluidas en el registro provisional de medicamentos inmunológicos autorizados del servicio agrícola y ganadero (SAG) (Servicio Agrícola y Ganadero, 2007).

Además de las vacunas comerciales presentes en el registro provisorio del SAG, están los productos vaccinales o vacunas no comerciales distribuidos bajo una resolución especial del mismo organismo, ellos son las autovacunas y productos experimentales (Servicio Agrícola y Ganadero, 1976a; Servicio Agrícola y Ganadero, 1976b; Servicio Nacional de Pesca, 2003).

Sin embargo, a la fecha se cuenta con un bajo número de estudios de eficiencia vaccinal, la mayoría realizados por los laboratorios fabricantes y en condiciones experimentales³. Por lo que el presente estudio tiene como finalidad la evaluación objetiva, desde una perspectiva epidemiológica, de la efectividad de un producto vaccinal contra *Piscirickettsia salmonis* en condiciones de campo, así como también la relación existente con otros factores epidemiológicos que se puedan relacionar con la presentación de la enfermedad, como son las medidas de profilaxis contra otras patologías, principalmente Vibriosis e IPN, variaciones de temperatura, densidad, etc.

³ Dr. Miguel Jarpa, Gerente Técnico, empresa participante [Comunicación personal, Abril 2006].

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Evaluación de un producto vaccinal contra SRS, mediante un estudio epidemiológico (retrolectivo, prolectivo y prospectivo) a través de un Estudio Longitudinal de Cohortes en dos centros de engorda.

4.2. Objetivos Específicos

- 1.- Evaluación de grupos vacunados contra *Piscirickettsia salmonis*, grupos vacunados contra otras patologías y grupos no vacunados en la presentación de esta enfermedad.

- 2.- Evaluación de los factores y variables asociadas a la presentación de esta enfermedad (Septicemia Rickettsial del Salmón).

- 3.- Evaluación del impacto económico en la toma de decisión de aplicar o no la vacuna contra el SRS y de las pérdidas asociadas a esta enfermedad.

V. MATERIALES Y MÉTODO

El presente análisis correspondió a un estudio epidemiológico observacional de cohortes, donde se analizó la eficiencia de un producto vaccinal experimental contra SRS a un grupo de peces en condiciones reales de producción.

El producto experimental contra SRS (Vac-SRS) evaluado, fue generado por un laboratorio privado y autorizado bajo una resolución especial del Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). Las indicaciones técnicas del producto vaccinal (tipo de coadyuvante, tiempo necesario para la inducción de la inmunidad, temperatura óptima del agua durante la aplicación, etc.) no fueron proporcionados por dicho laboratorio.

Los datos de los peces vacunados con este producto fueron entregados por una empresa productora de salmón, ubicada en la Décima Región de Chile, la cual posee varios centros de engorda ubicados en el borde oriente de la Isla Grande de Chiloé, dos centros de esmoltificación, uno en un lago de la Isla Grande de Chiloé (centro L) y el otro en el Estuario del Reloncaví (centro E), además de una piscicultura ubicada en el continente. Los peces evaluados correspondieron a salmón del Atlántico de una misma variedad (*Salmo salar*, Fanad de origen nacional) de la generación 2004 (peces que eclosionaron durante ese año). La información entregada fue obtenida a partir de un programa computacional (Superior System[®]), el cual registró la información semanal productiva y sanitaria proporcionada por los centros de engorda y de esmoltificación evaluados durante el periodo de estudio.

Para el análisis se consideró la mortalidad atribuida a SRS en grupos de peces (jaulas en producción) de seis centros de engorda (centros 1, 2, 3, 4, 5 y 6) los cuales se distribuyeron en dos zonas geográficas (Figura 1). Se establecieron tres etapas: La primera fue la identificación y caracterización de la mortalidad por SRS por zona geográfica; la segunda relacionada a la evaluación de la eficiencia del producto vaccinal propiamente tal y; la tercera consistió en la evaluación de las pérdidas económica originadas por la mortalidad atribuida al SRS y eventual justificación económica al momento de vacunar o no frente a esta enfermedad. De acuerdo a los requerimientos productivos de la empresa, el mes de inicio del ciclo de engorda de cada centro fue diferente (Tabla 1).

Tabla 1: Mes de inicio del ciclo productivo de cada centro.

Centros	1	2	3	4	5	6
Inicio del ciclo productivo	Sep-05	Dic-05	Oct-05	Oct-05	Nov-05	Jun-05

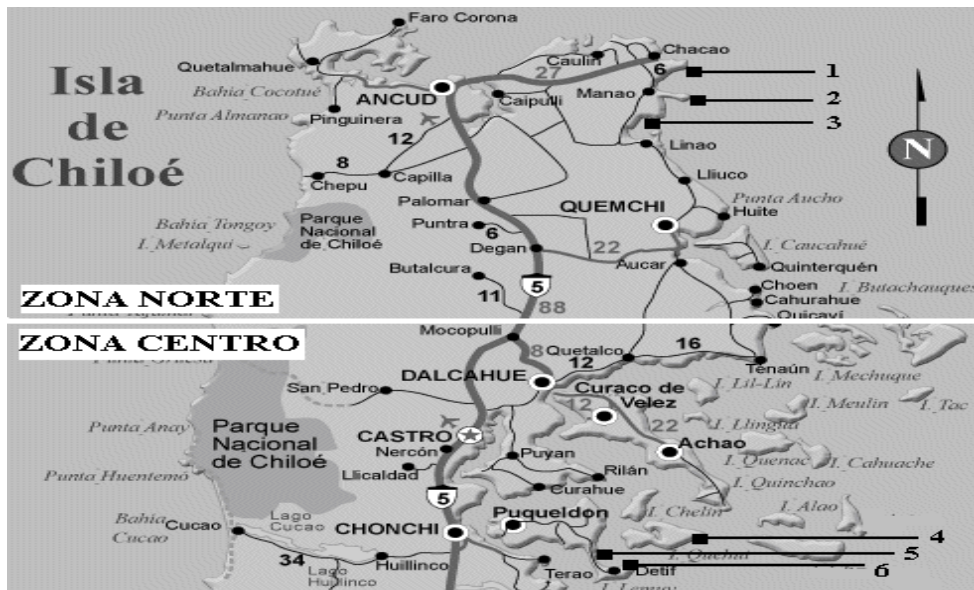


Figura 1: Mapa de la distribución de centros de engorda.

5.1. Análisis descriptivo por zona.

El primer análisis consistió en pesquisar la tendencia de mortalidad a causa de *P. salmonis* por zona geográfica, para ello se obtuvieron gráficos de la mortalidad (%) promedio semanal a causa de SRS por cada centro de cultivo durante treinta y dos semanas post-ingreso de los peces a su respectivo centro. Posteriormente se comparó la mortalidad promedio a causa de SRS durante el periodo evaluado (Tabla 6 y 7, anexo 1), para ello se agruparon las treinta y dos semanas post-ingreso en ocho intervalos de tiempo (de cuatro semanas cada uno). Para cada intervalo de tiempo y para el total del periodo, se realizó un análisis de varianza (Anexo 2, 3, 4 y 5) comparando las medias de mortalidad (%) por SRS de cada centro. Finalmente se comparó la información obtenida con la proporcionada por SalmónChile-INTESAL⁴ con respecto a la situación sanitaria y la cantidad de centros de cultivo de salmónidos presente en las dos áreas.

5.2. Análisis de eficiencia vaccinal.

De los seis centros mencionados anteriormente, solo dos (centros 3 y 4) poseían jaulas con peces vacunados con Vac-SRS y jaulas con peces sin Vac-SRS, por lo que el análisis de eficiencia vaccinal se realizó en base a los datos proporcionados por las jaulas de estos dos centros. Para ello se realizó un estudio observacional de cohortes donde se estimó el riesgo

⁴ SalmonChile-INTESAL es una agrupación que reúne a las principales empresas productoras y proveedoras de la industria salmicultora de Chile, creada con el fin de representar y aunar los esfuerzos del sector en diversos ámbitos, tales como el legal, técnico, investigación, medioambiental, desarrollo de mercados, monitoreo y seguimiento de la actividad, etc.

relativo (RR) y un análisis de varianza entre las medias de mortalidad por SRS de los distintos grupos evaluados.

5.2.1. Estudio observacional de cohortes.

Para el estudio observacional de cohortes, por cada centro, se seleccionaron las jaulas que poseían el 100% de sus peces con un esquema profiláctico similar (Tabla 2). El centro 3 estaba compuesto por un tren de jaulas cuadradas (Figura 2) y el centro 4 por jaulas redondas (Figuras 3), éstas últimas por lo general pueden contener mayor número de peces (Tabla 2).

Tabla 2: Jaulas seleccionadas para el estudio observacional de cohortes.

Centro 3					Centro 4				
Nº Jaula	Profilaxis	Nº inicial de peces	Peso prom. ingreso (g)	Densidad inicial (kg/m³)	Nº Jaula	Profilaxis	Nº inicial de peces	Peso prom. ingreso (g)	Densidad inicial (kg/m³)
301	Vac-SRS	37.700	91	0,50	414	Vac SRS	134.386	56	0,80
304	Vac-SRS	82.963	61	0,80	416	Vac SRS	131.273	63	0,90
305	Vac-SRS	82.939	63	0,80	407	Vac X	131.100	109	1,50
312	Vac-X	72.000	71	0,70	408	Vac X	143.700	81	1,20
309	Vac-X	72.500	94	1,00	411	Vac X	143.000	81	1,20
320	Vac-X	66.400	102	1,00	410	s / Vac	136.350	89	1,30
316	s / Vac	72.500	85	0,90	402	s / Vac	138.200	109	1,00
					413	s / Vac	138.200	73	1,10

Nota: Vac-SRS, peces con el producto experimental a evaluar. Vac-X, peces con vacuna bivalente vibrio-IPN. s/Vac, peces sin vacuna.

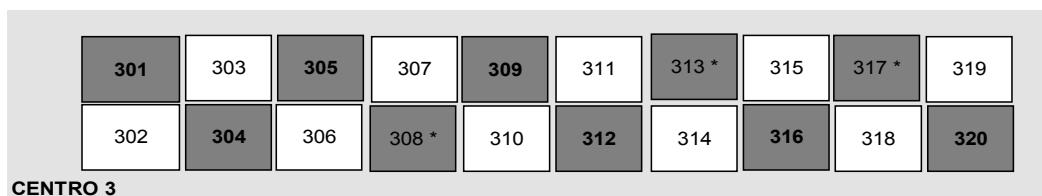


Figura 2: Distribución de jaulas, centro 3.

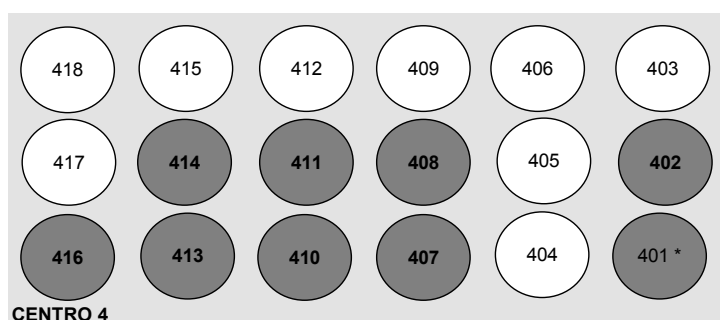


Figura 3: Distribución de jaulas, centro 4.

Nota: Jaulas con campo claro no fueron llenadas con peces, jaulas con asterisco (*) fueron llenadas, pero no fueron consideradas debido a que existió mezcla de peces con diferente esquema de vacunación.

La vacunación con Vac-SRS y Vac-X ocurrió durante el periodo de esmoltificación. En el centro L se vacunaron a todos los peces con Vac-SRS y, en el centro E un grupo fue

vacunado con Vac-X y otro se dejó sin vacunar. Peces de estos dos centros de esmoltificación fueron distribuidos a las jaulas de los centros de engorda analizados. El registro de la vacunación se detalla en las siguientes tablas:

Tabla 3: Registro durante la vacunación con Vac-SRS, centro L.

Jaulas	Vacuna	Peso prom. (g)	Temp. prom. (°C)	Dosis (mL/pez)	Fecha vacunación	Tiempo vac-traslado (sem.)
J-origen 301	Vac-SRS	28	8,3	0,1	jun-05	14
J-origen 304	Vac-SRS	27	8,5	0,1	jun-05	13
J-origen 305	Vac-SRS	28	8,3	0,1	jun-05	13
J-origen 414	Vac-SRS	29	7,9	0,1	jun-05	16
J-origen 416	Vac-SRS	28	7,8	0,1	jun-05	17

Tabla 4: Registro durante la vacunación con Vac-X, centro E.

Jaulas	Vacuna	Peso prom. (g)	Temp. prom. (°C)	Dosis (ml/pez)	Fecha vacunación	Tiempo vac-traslado (sem.)
J-origen 309	Vac-X	31	10,2	0,1	may-05	15
J-origen 312	Vac-X	31	10,5	0,1	jun-05	12
J-origen 320	Vac-X	30	10,1	0,1	jun-05	12
J-origen 407	Vac-X	33	10,6	0,1	jun-05	12
J-origen 408	Vac-X	33	10,6	0,1	jun-05	12
J-origen 411	Vac-X	33	10,6	0,1	jun-05	12

Nota: J-origen son aquellas jaulas del sitio de esmoltificación cuya población de peces fue trasladada a una jaula específica de algún centro de engorda.

Para el periodo de esmoltificación, para cada grupo, se midió de forma semanal la mortalidad (%), variación térmica del agua (°C) y crecimiento (g), desde la vacunación de los peces al momento del traslado a su respectivo centro de engorda.

Para periodo de engorda, momento donde principalmente se manifiesta la enfermedad (SRS), se realizó la estimación del riesgo relativo. Se consideró como unidad de estudio al pez, como factor de exposición la ausencia de Vac-SRS (variable independiente) y como efecto a dicha exposición, la manifestación de SRS, la que fue cuantificada a través de la mortalidad atribuida a esta enfermedad (variable dependiente). Los registros de mortalidad por SRS se obtuvieron a partir de la clasificación de la mortalidad total semanal presente en cada jaula de cada centro. La forma de clasificación fue subjetiva, mediante la inspección externa e interna de signos relacionados a la causa de muerte y fue realizada por el personal capacitado que disponía cada centro para tal efecto, ya sea un asistente de salud, operario del centro, buzos, etc. Esta información (mortalidad) al igual que las otras variables expuestas en las tablas 6 y 7 fueron recopiladas y agrupadas en ocho intervalos de tiempo de cuatro semanas cada uno (treinta y dos semanas en total).

Para la estimación del riesgo relativo, se obtuvieron cohortes (grupos) de peces expuestos y no expuestos y, dentro de ellas, el número de peces vivos y muertos por SRS donde fueron distribuidos en tablas de contingencia de dos por dos (Tabla 5), utilizando el programa computacional WinEpiscope versión 2,0. Para estimar el grado de significación (grado de

asociación entre las tasas de incidencia de los grupos expuestos y no expuestos), se aplicó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) con un elevado nivel de confianza (99,5%) debido al enorme N del estudio (Lazcano-Ponce, E. 2000; Dohoo, I. *et al.*, 2003; Thrusfield, M. 2005).

También se consideró otras variables que pudieran haber influido en la mortalidad por SRS (variables independientes), llamados factores confundidores, tales como el tiempo post-ingreso al centro, variación térmica, densidad, peso, aplicación o no de tratamientos antibióticos, etc., a los cuales se les aplicó el método de estratificación de Mantel-Haenszel el cual estima un nuevo valor de riesgo relativo, controlando dichos factores.

Tabla 5: Tabla de contingencia construida en estudios observacionales.

	Cohorte expuesta	Cohorte no expuesta	Total
SRS	A	B	A+B
No SRS	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N

$$RR = \frac{A/(A+C)}{B/(B+D)} \rightarrow \text{Incidencia acumulada de expuestos} \\ \rightarrow \text{Incidencia acumulada de no expuestos}$$

Fuente: Thrusfield, M. Veterinary Epidemiology, 2005.

Las cohortes del estudio fueron identificadas en el tiempo y en el espacio por medio de las jaulas, por lo que fueron poblaciones cerradas, es decir, presentaron un número inicial de individuos (Tabla 2), el cual se modificó exclusivamente por las muertes ocurridas, de tal modo que se trabajó con incidencias acumuladas durante un periodo de tiempo fijo (Dohoo, I. *et al.*, 2003).

Para cada centro se obtuvieron cuatro cohortes:

- Cohorte 1: Población de peces no expuesta (con Vac-SRS)
- Cohorte 2: Población de peces expuesta (con Vac-X más s/Vac)
- Cohorte 3: Población de peces expuesta (con Vac-X)
- Cohorte 4: Población de peces expuesta (s/Vac)

Tabla 6: Variables registradas durante el periodo de engorda, centro 3.

Nº jaula	Profilaxis	Intervalo	Población susceptible	Mort (Nº) SRS	Mort.(%) SRS	Densidad prom. (kg/m³)	Peso prom.(g)	Temp prom. (°C)	Alim.consum/pez (g)	Trat. Antib.
301	Vac SRS	1	37.640	60	0,16	0,60	106	11,13	11	SI
304	Vac SRS	1	82.892	71	0,09	0,88	71	11,13	7	SI
305	Vac SRS	1	82.202	737	0,90	0,95	73	11,13	7	SI
312	Vac X	1	71.890	110	0,15	0,90	82	11,13	8	SI
309	Vac X	1	72.270	230	0,32	1,18	106	11,13	10	SI
320	Vac X	1	66.007	393	0,60	1,18	117	11,13	10	SI
316	Sin Vac	1	72.370	130	0,18	1,05	97	11,13	8	SI
301	Vac SRS	2	36.316	17	0,05	0,95	169	11,63	22	SI
304	Vac SRS	2	80.335	183	0,24	1,35	110	11,63	15	SI
305	Vac SRS	2	80.368	185	0,23	1,43	115	11,63	15	SI
312	Vac X	2	70.058	360	0,52	1,28	122	11,63	12	SI
309	Vac X	2	70.988	418	0,59	1,60	148	11,63	15	NO
320	Vac X	2	64.310	697	1,08	1,73	173	11,63	20	SI
316	Sin Vac	2	70.668	226	0,32	1,58	144	11,63	16	SI
301	Vac SRS	3	35.931	12	0,00	1,63	287	12,65	35	NO
304	Vac SRS	3	75.649	10	0,01	2,28	192	12,65	24	NO
305	Vac SRS	3	77.600	52	0,07	2,25	186	12,65	21	NO
312	Vac X	3	64.914	224	0,35	1,75	180	12,65	21	NO
309	Vac X	3	70.216	473	0,67	2,40	222	12,65	26	NO
320	Vac X	3	62.227	964	1,55	2,55	268	12,65	31	NO
316	Sin Vac	3	70.424	54	0,08	2,63	240	12,65	28	NO
301	Vac SRS	4	35.491	67	0,19	2,68	490	13,15	49	SI
304	Vac SRS	4	74.359	191	0,26	3,45	306	13,15	32	SI
305	Vac SRS	4	77.040	92	0,12	3,75	312	13,15	35	SI
312	Vac X	4	61.064	561	0,91	2,73	292	13,15	28	SI
309	Vac X	4	68.359	1.679	2,42	3,05	294	13,15	22	SI
320	Vac X	4	59.943	345	0,58	3,75	409	13,15	40	SI
316	Sin Vac	4	69.847	125	0,18	3,65	345	13,15	24	SI
301	Vac SRS	5	35.371	74	0,21	3,88	709	14,20	76	SI
304	Vac SRS	5	74.126	118	0,16	4,93	431	14,20	47	SI
305	Vac SRS	5	76.774	86	0,11	5,48	459	14,20	50	SI
312	Vac X	5	60.462	388	0,64	3,63	391	14,20	41	SI
309	Vac X	5	68.573	134	0,20	4,80	443	14,30	59	NO
320	Vac X	5	58.895	687	1,16	5,15	567	14,20	54	SI
316	Sin Vac	5	69.687	81	0,12	4,55	430	14,20	34	SI
301	Vac SRS	6	35.280	62	0,18	5,95	1.092	13,98	145	NO
304	Vac SRS	6	74.012	71	0,10	8,13	706	13,98	92	NO
305	Vac SRS	6	76.635	86	0,11	8,48	719	13,98	81	NO
312	Vac X	6	60.192	122	0,20	5,55	595	13,98	65	NO
309	Vac X	6	68.309	181	0,26	7,55	721	13,98	67	NO
320	Vac X	6	58.670	195	0,33	7,58	836	13,98	72	NO
316	Sin Vac	6	69.521	141	0,20	6,60	619	13,98	55	NO
301	Vac SRS	7	35.188	67	0,19	7,88	1.472	12,75	113	NO
304	Vac SRS	7	73.469	513	0,70	11,60	1.001	12,75	78	SI
305	Vac SRS	7	76.464	142	0,19	11,33	974	12,75	74	NO
312	Vac X	7	60.040	114	0,19	7,90	854	12,75	88	NO
309	Vac X	7	68.044	206	0,30	10,78	1.032	12,75	93	NO
320	Vac X	7	58.462	208	0,35	10,93	1.216	12,75	103	NO
316	Sin Vac	7	68.589	894	1,29	8,70	829	12,75	59	SI
301	Vac SRS	8	34.926	89	0,25	10,25	1.942	12,45	138	NO
304	Vac SRS	8	83.801	451	0,54	15,53	1.247	12,45	83	NO
305	Vac SRS	8	76.111	262	0,34	14,80	1.281	12,45	96	NO
312	Vac X	8	59.839	138	0,23	10,95	1.206	12,45	97	NO
309	Vac X	8	67.836	151	0,22	14,10	1.369	12,45	108	NO
320	Vac X	8	58.273	189	0,32	14,70	1.664	12,45	121	NO
316	Sin Vac	8	67.723	615	0,91	10,98	1.071	12,45	87	NO

Tabla 7: Variables registradas durante el periodo de engorda, centro 4.

Nº jaula	Profilaxis	Intervalo	Población susceptible	Mort (Nº) SRS	Mort.(%) SRS	Densidad prom. (kg/m³)	Peso prom.(g)	Temp prom. (°C)	Alim.consum/pez (g)	Trat. Antib.
410	Sin Vac	1	136.012	338	0,25	1,45	100	11,00	9	SI
402	Sin Vac	1	137.878	322	0,23	1,08	124	11,00	12	SI
413	Sin Vac	1	137.095	1.105	0,81	1,18	83	11,00	8	SI
407	Vac X	1	130.860	240	0,18	1,68	121	11,00	10	SI
408	Vac X	1	143.322	378	0,27	1,38	91	11,00	8	SI
411	Vac X	1	142.742	258	0,18	1,35	89	11,00	8	SI
414	Vac SRS	1	133.308	1.078	0,81	0,88	64	11,00	6	SI
416	Vac SRS	1	131.015	258	0,20	0,98	73	11,00	7	SI
410	Sin Vac	2	134.223	438	0,33	2,08	145	11,00	17	NO
402	Sin Vac	2	136.898	234	0,17	1,70	190	11,00	21	NO
413	Sin Vac	2	131.190	1.634	1,24	1,73	122	11,00	14	NO
407	Vac X	2	129.658	319	0,25	2,38	173	11,00	18	NO
408	Vac X	2	140.416	732	0,52	2,03	133	11,00	15	NO
411	Vac X	2	141.173	232	0,17	2,03	134	11,00	16	NO
414	Vac SRS	2	130.215	1.230	0,94	1,40	100	11,00	14	NO
416	Vac SRS	2	125.684	1.782	1,42	1,45	109	11,00	15	NO
410	Sin Vac	3	133.175	602	0,45	3,13	219	11,80	24	NO
402	Sin Vac	3	136.236	586	0,43	2,58	294	11,80	30	NO
413	Sin Vac	3	129.414	462	0,35	2,63	190	11,80	22	NO
407	Vac X	3	128.884	529	0,41	3,60	261	11,80	28	NO
408	Vac X	3	139.329	447	0,32	3,13	209	11,80	25	NO
411	Vac X	3	140.309	602	0,44	3,23	216	11,80	25	NO
414	Vac SRS	3	128.688	864	0,67	2,40	173	11,80	23	NO
416	Vac SRS	3	123.349	551	0,45	2,43	180	11,80	24	NO
410	Sin Vac	4	132.280	645	0,49	4,48	321	13,15	30	SI
402	Sin Vac	4	135.714	319	0,23	3,58	411	13,15	33	SI
413	Sin Vac	4	128.690	417	0,33	3,80	280	13,15	27	NO
407	Vac X	4	128.255	466	0,36	5,13	377	13,15	35	NO
408	Vac X	4	138.695	458	0,33	4,65	315	13,15	31	NO
411	Vac X	4	139.526	542	0,39	4,75	321	13,15	31	NO
414	Vac SRS	4	127.731	415	0,32	3,68	268	13,15	27	NO
416	Vac SRS	4	122.461	342	0,28	3,68	281	13,15	32	NO
410	Sin Vac	5	130.183	1.762	1,34	5,73	415	12,88	31	NO
402	Sin Vac	5	135.173	413	0,30	4,58	528	12,88	38	NO
413	Sin Vac	5	127.810	658	0,51	5,38	395	12,88	40	NO
407	Vac X	5	127.358	742	0,58	6,48	487	12,88	30	NO
408	Vac X	5	137.615	851	0,62	6,05	418	12,88	27	NO
411	Vac X	5	138.261	1.023	0,73	6,40	438	12,88	34	NO
414	Vac SRS	5	126.947	530	0,42	5,25	387	12,88	38	NO
416	Vac SRS	5	121.741	465	0,38	5,40	415	12,88	44	NO
410	Sin Vac	6	128.411	956	0,74	8,23	599	12,08	61	SI
402	Sin Vac	6	134.760	239	0,18	6,45	744	12,08	71	SI
413	Sin Vac	6	124.466	2.928	2,32	8,20	614	12,08	60	SI
407	Vac X	6	126.267	834	0,66	9,10	676	12,08	72	SI
408	Vac X	6	135.095	2.180	1,60	8,65	596	12,08	63	SI
411	Vac X	6	132.849	5.098	3,75	9,40	653	12,08	63	SI
414	Vac SRS	6	125.522	1.221	0,97	8,00	597	12,08	61	SI
416	Vac SRS	6	120.410	1.157	0,96	8,23	640	12,08	68	SI
410	Sin Vac	7	126.519	1.657	1,29	11,60	863	11,35	73	SI
402	Sin Vac	7	134.505	193	0,14	8,85	1.022	11,35	79	SI
413	Sin Vac	7	122.865	879	0,71	10,75	871	11,35	76	SI
407	Vac X	7	121.092	5.020	4,04	12,15	939	11,35	62	SI
408	Vac X	7	130.844	3.782	2,84	11,10	807	11,35	44	SI
411	Vac X	7	131.275	1.231	0,94	11,33	919	11,35	73	SI
414	Vac SRS	7	124.237	1.129	0,90	10,05	856	11,35	77	SI
416	Vac SRS	7	118.325	2.022	1,69	10,58	885	11,35	76	SI
410	Sin Vac	8	124.169	1.931	1,54	12,80	1.191	10,83	86	NO
402	Sin Vac	8	134.244	165	0,12	11,88	1.381	10,83	97	NO
413	Sin Vac	8	122.375	324	0,26	12,55	1.185	10,83	83	NO
408	Vac X	8	122.469	443	0,36	11,73	1.104	10,83	84	NO
411	Vac X	8	130.730	519	0,39	10,05	1.204	10,83	70	NO
414	Vac SRS	8	123.697	471	0,38	9,30	1.173	10,83	79	NO
416	Vac SRS	8	117.483	692	0,59	12,43	1.220	10,83	87	NO

5.2.2. Análisis de varianza

A modo de cotejar los resultados en el estudio observacional de cohortes, se realizó un análisis de varianza, el cual utilizó como unidad de estudio a la jaula. Se analizó la diferencia entre las medias de mortalidad por SRS para el periodo de estudio (treinta y dos semanas) entre grupos con diferente esquema profiláctico (peces con Vac-SRS, con Vac-X y s/Vac), por cada centro de cultivo (centro 3 y 4). El modelo de estudio, aparte de incluir el factor profilaxis, incluyó otros factores que podrían estar asociados a la manifestación de la enfermedad (Rangos de temperatura, rangos de densidad, rangos de peso y tratamientos aplicados). Los datos acerca de la mortalidad obtenida por SRS de cada grupo fueron porcentuales, debido a que el número de peces por jaula fue diferente. No obstante, a fin de evitar que los datos porcentuales adquieran una distribución binominal y no normal (uno de los supuestos del análisis de varianza) de modo que contribuyan por igual a formar el error experimental, se utilizó el método de transformación de Bliss (Calzada, 1964), aplicando a cada dato de mortalidad porcentual la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Arcoseno}(\sqrt{n}) \times 57,29578}{100}$$

Para el cálculo del análisis de varianza se utilizó el programa computacional *InfoStat* versión 2004 y se utilizó el siguiente modelo:

$$\gamma = \mu + P + T^{\circ} + D + Pe + Tto + e$$

Donde:

μ	Mortalidad (%) SRS
γ	Media
P	Profiláxis
T°	Rangos de Temperatura
D	Rangos de Densidad
Pe	Rangos de Peso
Tto	Tratamiento Antibiótico durante el intervalo
C	Centros

Dentro de los estudios de análisis de varianza se incluyó la prueba de comparación de medias de Tukey modificada (prueba de Tukey-Cramer) para tamaños de muestras desiguales. El nivel de confianza utilizado fue de 95%.

5.3. Consideraciones económicas.

Finalmente se calcularon las pérdidas económicas asociadas a la mortalidad total y a causa de SRS durante el periodo evaluado. El análisis se realizó en base al número de peces muertos de los dos centros analizados (3 y 4). Se asignó un valor económico que posee el pez dentro de determinados estratos de peso (>500g, 500g-1.000g, 1.000g-1.500g y 1.500g <). El valor asignado fue obtenido a través de una estimación aproximada entregada por la

empresa participante, el que incluye todos los costos asociados al proceso de producción desde el inicio (ova) hasta la muerte (pez en engorda con un determinado peso), como son la alimentación, tratamientos antibióticos, traslados, vacunas, desinfectantes, etc.

Por otra parte, se cuantificaron las pérdidas económicas asociadas a la mortalidad por SRS en las jaulas con peces vacunados contra Vac-SRS y se comparó este valor con el valor que significó vacunar a dichos peces con el producto evaluado, de tal modo de justificar o no la aplicación de ese producto.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Análisis descriptivo por zonas:

6.1.1. Zona norte.

Para los centros analizados en esta zona, de la mortalidad total obtenida durante el periodo de estudio, la mortalidad atribuida a SRS en los tres centros evaluados, no superó el 40% de participación. Los centros 1 y 3 presentaron similar mortalidad por SRS (3%), no obstante, en el primero *P. salmonis* tuvo una mayor participación dentro de la mortalidad total (40%) (Tabla 8).

Tabla 8: Mortalidad total y por SRS durante treinta y dos semanas.

Centros	Cant. jaulas evaluadas	Mes de Ingreso	Peces ingresados (N°)	Mort (N°) total	Mort (N°) SRS	Mort (%) total	Mort (%) SRS	Mort SRS/ Mort total	Tipo de jaula	Densidad inicial (kg/m ²)	Densidad final (kg/m ³)
1	4	Sep-05	536.000	33.389	13.428	6%	3%	40%	circular	0,8	10,3
2	4	Dic-05	175.300	6.192	1.331	4%	1%	21%	cuadrada	1,2	11,5
3	7	Oct-05	555.746	55.788	15.129	10%	3%	27%	cuadrada	1,0	13,0

El gráfico 1, el cual consideró las semanas cronológicas del año 2005 y 2006 y el inicio del ciclo productivo de cada centro, muestra la mortalidad (%) promedio semanal en cada uno de ellos. A pesar de las diferencias en las curvas de mortalidad por SRS de cada centro, se observó una tendencia similar, con alzas de mortalidad similares entre los centros 1 y 3.

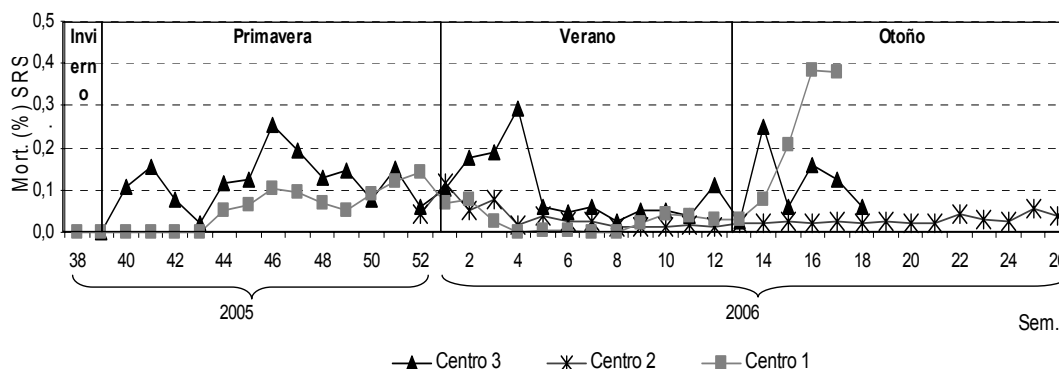


Gráfico 1: Mortalidad (%) por SRS.

Por otro lado, el gráfico 2 muestra la mortalidad promedio por SRS según intervalos de tiempo post-ingreso a cada centro de engorda. A simple vista se observan diferencias entre las medias de mortalidad para cada intervalo, donde los centros 1 y 3 presentaron una mayor mortalidad promedio. Al realizar un análisis de varianza para cada intervalo, se demostró que existió diferencia significativa de mortalidad por SRS solo en dos intervalos (1 y 6). En ambos intervalos el centro 1 posee una mortalidad por SRS significativamente diferente a la existente en el centro 3 (Anexo 2). Sin embargo, el coeficiente de determinación del modelo (R^2) para todos los análisis de varianza realizados para cada intervalo fue bajo, lo que se

podría atribuir al escaso número de variables incluidas (solo se ocupó la variable centros de engorda) para explicar las diferencias en mortalidad por SRS. Al considerar todo el periodo e incluir otras variables que pudieran estar afectando en las diferencias de mortalidad por SRS entre centros (Anexo 4), se observó que hay una diferencia significativa en la mortalidad por SRS entre el centro 2 con el centro 1 y 3, siendo similar la mortalidad por SRS en éstos dos últimos, coincidiendo con lo registrado en la tabla 8. Para las otras variables incluidas, salvo la aplicación de tratamientos, se determinó que no hubo una real participación en la determinación de diferencias por mortalidad atribuida a *P. salmonis*.

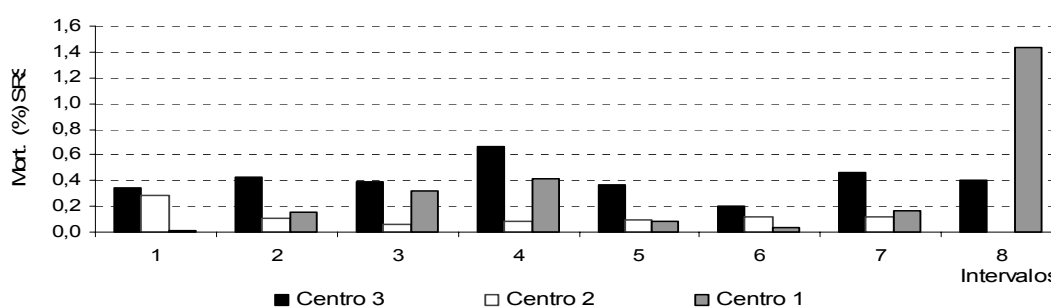


Gráfico 2: Mortalidad (%) por SRS post-ingreso al centro.

6.1.2. Zona centro.

En los centros analizados de esta zona, de la mortalidad total obtenida para el periodo evaluado, la mortalidad por SRS fue considerablemente superior al 50% en dos centros, a pesar de que uno de ellos presentó notoriamente una menor densidad (Tabla 9).

Tabla 9: Mortalidad total y por SRS durante treinta y dos semanas.

Centros	Cant. jaulas evaluadas	Mes de Ingreso	Peces ingresados (Nº)	Mort (Nº) total	Mort (Nº) SRS	Mort (%) total	Mort (%) SRS	Mort SRS/ Mort total	Tipo de Jaula	Densidad inicial (kg/m³)	Densidad final (kg/m³)
4	8	oct-05	1.096.209	94.832	60.342	9%	6%	64%	circular	1,2	11,5
5	4	nov-05	545.990	76.307	28.767	14%	5%	38%	cuadrada	1,0	10,3
6	8	jun-05	684.749	44.604	27.789	7%	4%	62%	circular	0,5	4,3

El gráfico 3, el cual consideró las semanas cronológicas del año 2005 y 2006 y el inicio del ciclo productivo de cada centro, muestra que existe una tendencia en mortalidad por SRS, la que comenzó a aumentar a fines del 2005, mostrando un fuerte asenso a partir de la octava semana del año 2006.

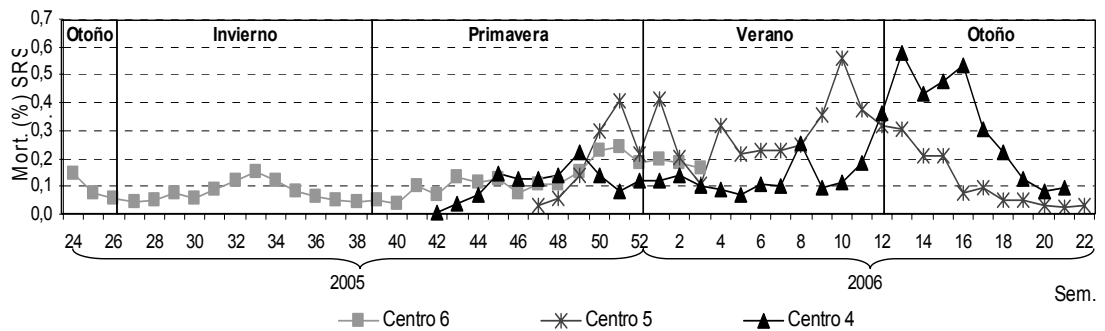


Gráfico 3: Mortalidad (%) por SRS.

El gráfico 4 indica las mortalidades (%) promedio por SRS en cada centro y por cada intervalo post-ingreso. Al realizar un análisis de varianza, se obtuvieron diferencias significativas en intervalos 1, 4 y 7, principalmente entre el centro 5 con los otros dos centros (Anexo 4). No obstante, al realizar un análisis de varianza considerando todo el periodo, no se obtuvieron diferencias significativas entre las medias de mortalidad por SRS de los centros seleccionados (Anexo 5). La diferencia en la mortalidad por SRS estuvo dada principalmente por los tratamientos efectuados, la temperatura y las diferencias de peso. Al considerar que existió un importante desfase en el inicio del ciclo productivo entre centros (Tabla 9), el rango de temperatura considerado fue mayor (temperaturas registradas desde Junio del 2005 a Abril del 2006), por lo que la probabilidad de encontrar diferencias de mortalidad por SRS dentro de ellos es mayor. Por otra parte, la aplicación de tratamientos antibióticos condiciona la mortalidad generada por el agente bacteriano, por lo que es esperable la existencia de diferencias en la mortalidad por a causa de *P. salmonis*.

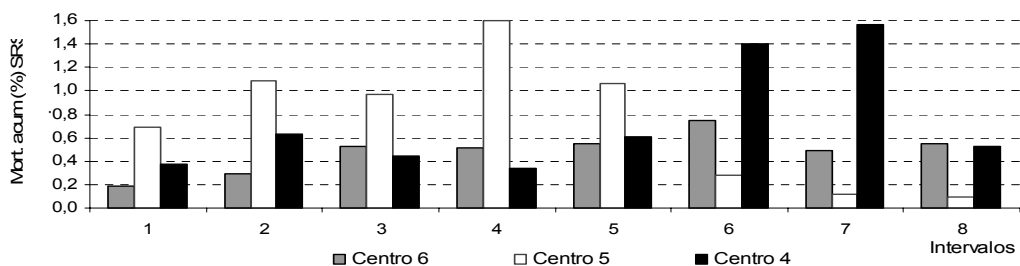


Gráfico 4: Mortalidad (%) por SRS post-ingreso al centro.

A pesar de los innumerables factores que pudieran condicionar la mortalidad por SRS (y por otras causas) de un centro de cultivo determinando diferencias entre centros aledaños, se podría decir que existe una cierta tendencia o condición sanitaria de zona la que podría influir positiva o negativamente en dicha mortalidad (Gráficos 1 y 3). La mortalidad a causa de *P. salmonis* fue superior en todos los centros de la zona centro, respecto a los centros de la zona norte (Tablas 8 y 9), esta situación coincide con estudios realizados por SalmonChile-INTESAL, donde se observó una mayor cantidad de diagnósticos asociados a *P. salmonis* en peces enfermos en la zona centro durante el periodo de estudio (Tabla 10). Esta situación podría estar influenciada por la cantidad de centros de cultivo de salmón que existe en cada zona, siendo la zona centro el área geográfica que concentra la mayor cantidad de centros productivos por superficie⁵. Para el año 2007, la cantidad de centros en producción de esta zona fue más del doble que los existentes en la zona norte⁶.

Tabla 10: Diagnósticos de peces enfermos por zona geográfica.

	Diagnóstico	Zona norte	Zona Centro
Agosto-Diciembre 2005	SRS	46%	55%
	Calligus	36%	32%
	IPNv	8%	5%
	Vibriosis	10%	8%
Enero-Abril 2006	SRS	34%	49%
	Calligus	44%	37%
	IPNv	13%	6%
	Vibriosis	9%	8%

Fuente: SalmonChile-INTESAL, Programa zonal.

6.2. Análisis de eficiencia vaccinal.

6.2.1. Período de esmoltificación

6.2.1.1. Centro de esmoltificación L

El gráfico 5 muestra la mortalidad ocurrida desde el momento de la vacunación hasta el traslado a alguno de los dos centros de engorda. Los peces destinados al centro 3 fueron trasladados la semana 38, mientras que los peces destinados al centro 4, fueron trasladados la semana 42. Durante el periodo de vacunación, post-vacunación y traslado de los peces, la mortalidad se mantuvo dentro de los límites aceptables (inferior a 0,2% semanal). Por otra parte, la temperatura promedio del agua registrada no presentó grandes fluctuaciones, describiendo descensos y aumentos de forma gradual.

⁵ Adolfo Alvial, B.M., Gerente General, SalmonChile-INTESAL, [Comunicación VII Jornadas de Salmonicultura, Estrategias para el control de piscirickettsiosis (SRS) en Chile: Diagnostico y perspectivas, Octubre 2006].

⁶ Daniel Woywood, M.V., Área de salud y producción, SalmonChile-INTESAL, [Comunicación personal, Abril 2007].

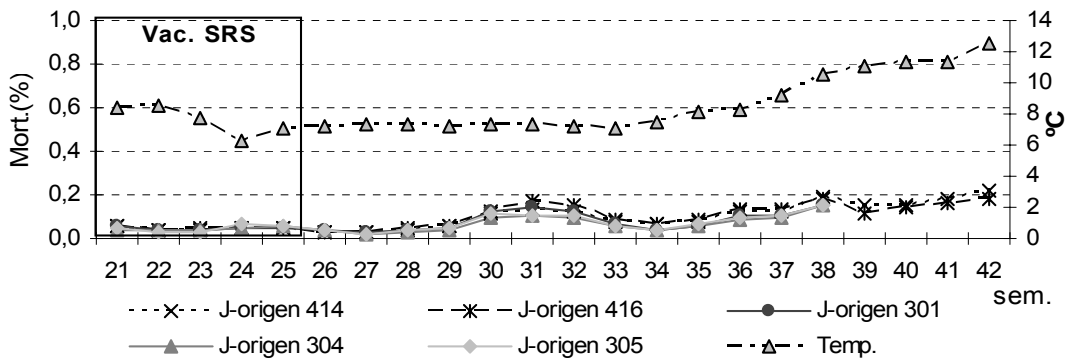


Gráfico 5: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.

El gráfico 6 muestra el crecimiento en el periodo vacunación-traslado. Durante la vacunación y las semanas posteriores se observa que una disminución en la velocidad de crecimiento en los distintos grupos, fenómeno que se puede atribuir a la mortalidad inherente que ocurre durante el proceso de la vacunación, selección y eliminación de tallas extremas y al estrés que provoca el procedimiento en sí, por lo tanto, inapetencias y mortalidad posterior.

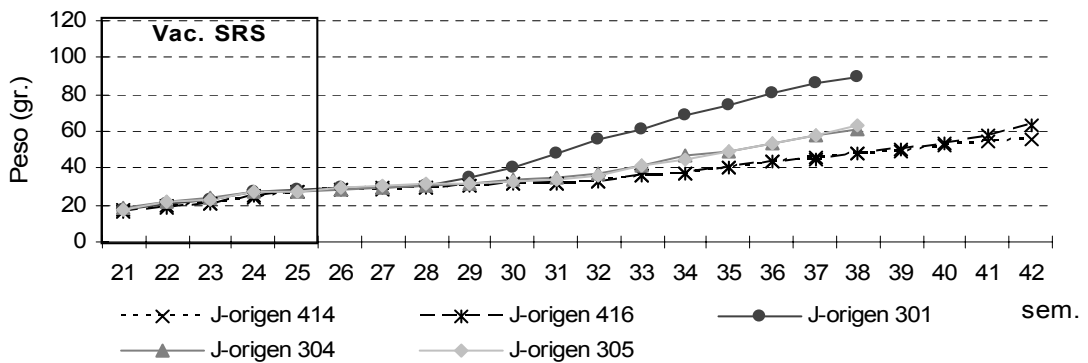


Gráfico 6: Crecimiento promedio post-vacunación.

En general, no se observaron grandes mortalidades durante el proceso de vacunación, ni las semanas siguientes a dicho proceso, así como tampoco se registró una notoria baja en el crecimiento post-vacunación, por lo que se deduce que el procedimiento de vacunación fue adecuado y no existieron reacciones adversas inmediatas. La mortalidad durante las semanas de traslado fue considerada dentro de los límites aceptables para todos los grupos, por lo que se podría decir que los peces trasladados se encontraban en buena condición de salud.

6.2.1.2. Centro de esmoltificación E

a) Grupo con Vac-X

El gráfico 7 muestra la mortalidad ocurrida desde el momento de la vacunación hasta el traslado a alguno de los dos centros de engorda. Los peces destinados al centro 3 fueron trasladados la semana 38, los peces destinados al centro 4, la semana 41 y 42. A diferencia de lo ocurrido en el centro L, en el centro E la mortalidad fue considerablemente mayor (en varias ocasiones superior a 0,2% semanal) durante el periodo de vacunación y posterior a este periodo. La fluctuación térmica del agua fue gradual situándose entre los 8 y 12°C.

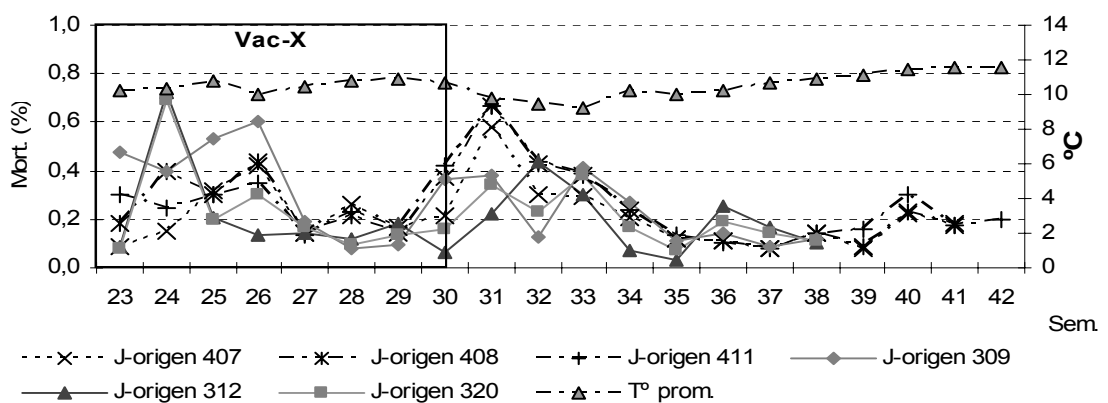


Gráfico 7: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.

El gráfico 8 muestra una disminución en la velocidad de crecimiento en todos los grupos durante el periodo de vacunación, no obstante, posterior a él, se observa el crecimiento esperado (de tipo exponencial).

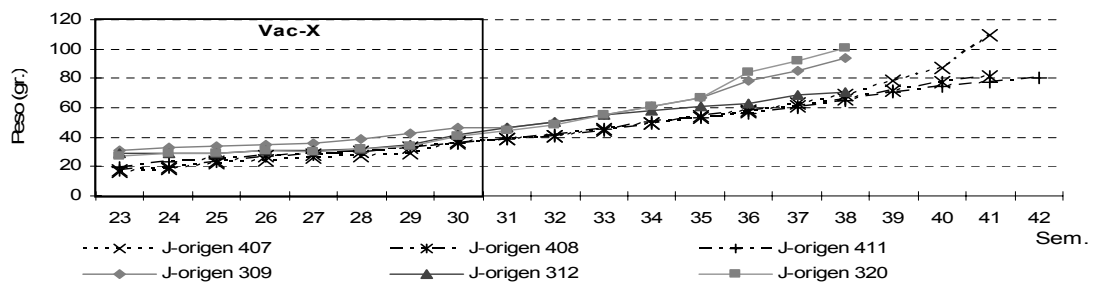


Gráfico 8: Crecimiento promedio post-vacunación.

Se observaron grandes mortalidades durante el proceso de vacunación y posterior a éste, sin embargo, al no existir registros anteriores a dicho proceso, no se puede inferir que el procedimiento o el producto de vacunación fue el causal de las alzas de mortalidad. Por otro lado, el crecimiento de los peces si bien disminuyó durante y post-vacunación, luego de un tiempo éste se regularizó. La mortalidad durante las semanas de traslado fue inferior a 0,2% en todos los grupos, por lo que se podría decir, al igual que lo ocurrido en el centro L, que

los peces de este grupo se encontraban también en una condición de salud aceptable al momento del traslado.

b) Grupo sin Vac.

Durante casi todas las semanas, la mortalidad fue elevada en este grupo (superior a 0,2%) (Gráfico 9), sin embargo, se observa que durante las semanas 23 y 30, periodo que correspondió a la vacunación con Vac-X, la mortalidad fue menor a la del grupo vacunado (Gráfico 7). Entre las semanas 29 y 33, ocurrió una nueva alza de mortalidad en el grupo vacunado, periodo post-vacunación (Gráfico 7), la que fue precedida por una alza de mortalidad en el grupo de peces sin vacunación (semana 32 a la 38) (Gráfico 9).

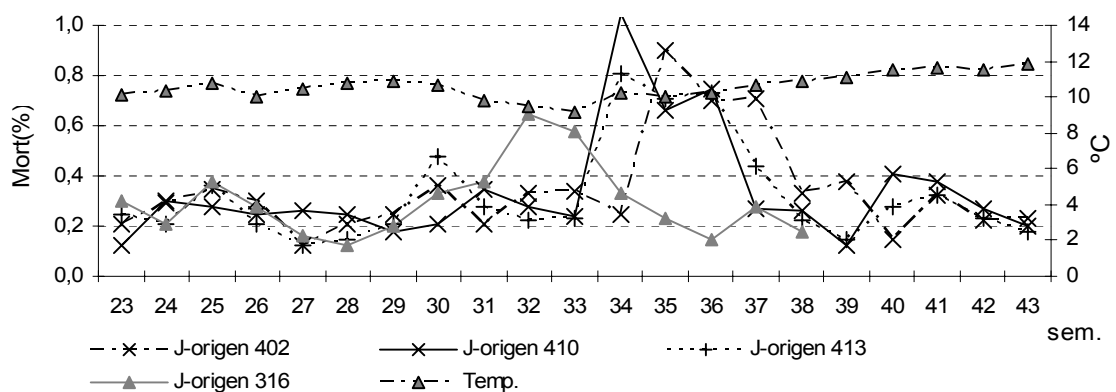


Gráfico 9: Mortalidad total y variación de la temperatura del agua.

A pesar de que al momento del traslado los grupos de peces s/Vac poseen una mortalidad cercana al 0,2%, las alzas de mortalidad previas a la semana de dicho traslado pudieran haber representado un mayor riesgo.

6.2.1.3. Semana pre-traslado.

Si bien la condición sanitaria en los dos centros de esmoltificación fue distinta, donde el centro E presentó mayores problemas, la mortalidad durante las semanas de traslado de los distintos grupos estuvo dentro de límites tolerables (cercana a 0,2% semanal).

6.2.2. Estudio observacional de cohortes.

6.2.2.1. Centro 3.

Durante las primeras doce semanas equivalente a los primeros tres intervalos, la mortalidad total fue considerablemente alta en todos los grupos evaluados (Anexo 6, Gráfico 10), principalmente asociada a brotes de vibriosis y al virus IPN, posteriormente a SRS. El gráfico 12 muestra parte de la mortalidad total promedio del centro atribuida a *P. salmonis*,

se observó que la mortalidad asociada a este patógeno adquirió mayor importancia a partir de la semana 13 post-ingreso de los peces al centro (cuarto intervalo), donde prácticamente el casi el 100% de la mortalidad fue atribuida a este patógeno. Por otro lado, durante el periodo analizado, la temperatura del agua fluctuó entre 10,5 y 15,5°C con una oscilación no mayor de 0,5-1,0 °C de una semana a otra. El aumento en la temperatura comenzó a partir de la sexta semana post-traslado con una fuerte alza, la cual decae posteriormente. Durante la sexta y décimo octava semana (intervalos 2 y 5) post-ingreso ocurren los mayores cambios en la temperatura. (Gráfico 10). Sin embargo, a simple vista, no se observa que las oscilaciones de temperatura coincidan con aumentos en la mortalidad por *P. salmonis*.

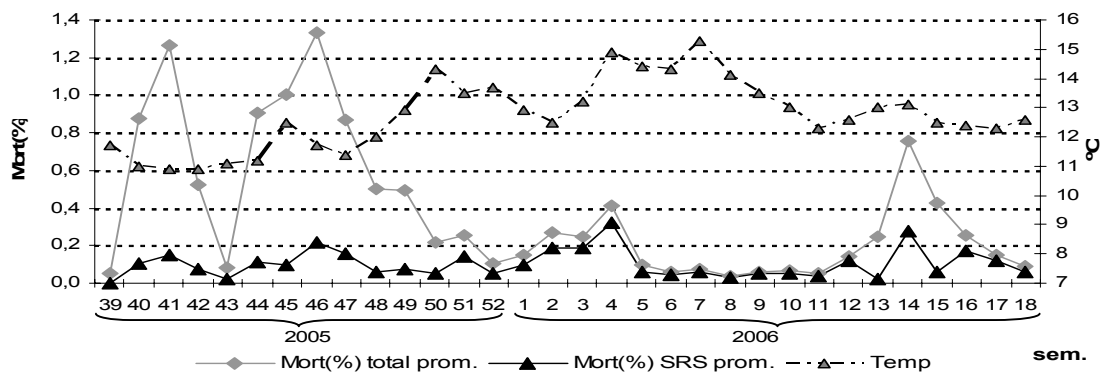


Gráfico 10: Mortalidad (%) total y por SRS promedio del centro 3.

El gráfico 11 muestra la mortalidad (%) acumulada a causa de SRS por intervalo en cada grupo de peces. Se observa que los grupos expuestos presentaron una mayor mortalidad acumulada a causa de SRS.

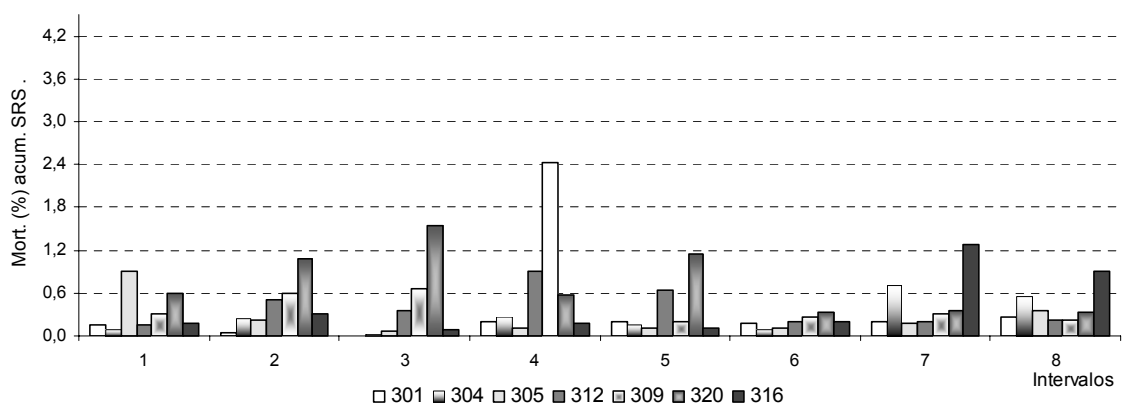


Gráfico 11: Mortalidad (%) acumulada por SRS en grupos evaluados.

6.2.2.2. Estimación del riesgo relativo.

Los resultados en la obtención del riesgo relativo fueron los siguientes:

1. Cálculo de riesgo relativo con estratificación según intervalos de tiempo (Tabla 6):

1.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2.24	2.12	2.36
Estrato 1	0.71	0.62	0.82
Estrato 2	3.14	2.70	3.65
Estrato 3	16.28	12.74	20.80
Estrato 4	5.54	4.81	6.37
Estrato 5	3.34	2.81	3.98
Estrato 6	2.11	1.70	2.61
Estrato 7	1.43	1.26	1.62
Estrato 8	1.05	0.92	1.19

1.2. Cohorte 1 versus cohorte 3.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2.44	2.31	2.57
Estrato 1	0.82	0.71	0.94
Estrato 2	3.65	3.15	4.24
Estrato 3	21.35	16.94	26.90
Estrato 4	7.20	6.29	8.25
Estrato 5	4.29	3.62	5.09
Estrato 6	2.25	1.80	2.81
Estrato 7	0.73	0.62	0.85
Estrato 8	0.63	0.53	0.74

1.3. Cohorte 1 versus cohorte 4.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1.69	1.57	1.82
Estrato 1	0.42	0.33	0.54
Estrato 2	1.64	1.30	2.06
Estrato 3	1.96	1.20	3.21
Estrato 4	0.96	0.71	1.28
Estrato 5	0.78	0.55	1.11
Estrato 6	1.72	1.28	2.32
Estrato 7	3.31	2.90	3.78
Estrato 8	2.20	1.90	2.54

El valor del riesgo relativo mide el grado de asociación entre el evento (enfermedad, mortalidad, etc.) y la exposición (variables asociadas al evento), es decir, el número de veces que se da el evento en grupos con la presencia o ausencia de la exposición en comparación al grupo contrario (Lazcano-Ponce, *et al.*, 2000) Valores de riesgo relativo superiores a 1, con intervalos de confianza que no incluyan este valor, indican una asociación estadística positiva entre el factor de exposición y la mortalidad por SRS, valores inferiores a 1 indican una asociación negativa y valores iguales a 1, con intervalos que incluyen este valor, sugiere la no existencia de asociación (Thrusfield, 2005).

Los resultados obtenidos en la comparación de cohortes 1-2 fueron en su mayoría significativamente superiores a 1, salvo en los estratos 1 y 8, los resultados obtenidos sugieren una asociación entre la ausencia de Vac-SRS y mortalidad por SRS. En los estratos (intervalos de tiempo) 2, 3, 4 y 5 la diferencia de mortalidad entre grupos con Vac-SRS y sin

Vac-SRS fue mayor. En el intervalo 3 la mortalidad por SRS en las jaulas con Vac-SRS fue considerablemente inferior en relación con los otros grupos, lo que determinó un valor de riesgo relativo elevado. El riesgo relativo tendió a disminuir en los últimos intervalos analizados, es decir, con un mayor tiempo post-ingreso de los peces al centro de engorda, la asociación fue disminuyendo. Por otra parte, el valor del riesgo relativo utilizando el método de Mantel-Haenszel, controlando el factor intervalos de tiempo, también fue superior a 1 explicando que para todo el periodo evaluado (treinta y dos semanas) existió una asociación positiva entre mortalidad por SRS y ausencia de Vac-SRS.

En la comparación de cohortes 1-3 y 1-4, el valor de riesgo relativo utilizando el método de Mantel-Haenszel fue superior en la primera (1-3), indicando una mayor diferencia de mortalidad por SRS entre grupos con Vac-SRS y grupos con Vac-X. La elevada mortalidad por SRS presentada en los grupos con Vac-X durante los intervalos 2, 3, 4 y 5 (Tabla 6, gráfico 11) influyó en los resultados obtenidos. Por otro lado, el único grupo sin vacuna (J-316) durante los intervalos 7 y 8 presentó mortalidad considerablemente mayor con respecto al grupo con Vac-SRS, por lo que el riesgo relativo fue notoriamente superior a 1 en esos intervalos.

2. Cálculo de riesgo relativo para el intervalo 1, con estratificación según peso de ingreso. Estrato 1, población con peso de ingreso al centro menor a 85 g. Estrato 2, población con peso de ingreso al centro mayor o igual a 85 g.

2.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	0.65	0.53	0.79
Estrato 1	0.31	0.24	0.41
Estrato 2	2.24	1.55	3.22

En el análisis del punto anterior (punto 1), se obtuvo para todas las comparaciones de cohortes (1-2, 1-3 y 1-4) en el intervalo de tiempo 1 (estrato 1) un riesgo relativo inferior a 1, indicando que para ese intervalo la exposición fue un factor protector frente a la mortalidad por SRS. No obstante, como el peso promedio de ingreso al centro fue diferente en los grupos (Tabla 2), se realizó un nuevo cálculo estratificado según peso de ingreso (punto 2). El estrato 1 (población con peso de ingreso menor a 85g) arrojó un valor considerablemente inferior a 1, esto se explica por la gran mortalidad presente en los grupos con Vac-SRS con bajo peso de ingreso, con respecto a los sin Vac-SRS con bajo peso de ingreso (Gráfico 11, anexo 6). Situación contraria ocurre en el estrato 2, donde el único grupo con Vac-SRS con un mayor peso de ingreso, presentó una menor mortalidad por SRS con respecto al resto de

los grupos con mayor peso de ingreso (Gráfico 11, anexo 6). No obstante, de igual forma, el riesgo relativo eliminando el factor confundidor peso de ingreso utilizando Mantel-Heaszel fue significativamente inferior a 1, indicando una asociación negativa entre exposición y muerte por SRS para ese intervalo. Sin embargo, cabe destacar que para este intervalo (1), además de lo mortalidad ocurrida por SRS existieron otras causales de mortalidad (Gráfico 10, anexo 6), que pudieron favorecer o influenciar la mortalidad por SRS de los grupos evaluados.

3. Cálculo de riesgo relativo con estratificación según terapia antibiótica. Estrato 1, con antibióticos. Estrato 2, sin antibióticos.

3.1. Cohorte 1 versus cohorte 2

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2,31	2,20	2,44
Estrato 1	2,42	2,27	2,58
Estrato 2	1,94	1,86	2,33

El valor de riesgo relativo obtenido en el estrato 1 fue superior al obtenido en el 2, indicando que la asociación entre presencia de exposición y mortalidad por SRS o ausencia de la exposición y menor mortalidad por SRS fue más fuerte cuando los grupos evaluados poseían una terapia antibiótica. Las terapias antibióticas tienden a reducir la mortalidad por SRS, por lo que el efecto de una vacuna contra SRS puede estar sobreestimado por la aplicación del tratamiento antibiótico.

Por lo general las terapias antibióticas se administraron por igual a todos los grupos en los intervalos indicados (Tabla 6), no obstante, en algunos intervalos, hubo grupos que no recibieron un tratamiento similar al resto. En los intervalos 2 y 5 hubo un grupo de peces (J-309) que no recibió terapia antibiótica, por lo que se realizó un cálculo de riesgo relativo excluyéndolo. Para el intervalo 7 debido a sus altas mortalidades, solo dos grupos recibieron terapia antibiótica, por lo que se realizó un cálculo de riesgo relativo excluyendo a esos dos grupos:

3.2. Cálculo de riesgo relativo, cohorte 1 versus cohorte 2 con la exclusión de J-309, intervalo 2:

RR	Intervalos de Confianza χ^2 .	
	Límite inferior	Límite superior
3,19	2,73	3,72

3.3. Cálculo de riesgo relativo, cohorte 1 versus cohorte 2 con la exclusión de J-309, intervalo 5:

RR	Intervalos de Confianza χ^2 .	
	Límite inferior	Límite superior
4,08	3,43	4,85

3.4. Cálculo de riesgo relativo, cohorte 1 versus cohorte 2 con la exclusión de J-304 y J-316, intervalo 7:

RR	Intervalos de Confianza χ^2 .	
	Límite inferior	Límite superior
1,51	1,29	1,77

A pesar de la exclusión de grupos con un tratamiento diferente al resto, los resultados de riesgo relativo obtenidos no difieren notoriamente de los obtenidos en el punto 1.

4. Cálculo de riesgo relativo con estratificación según peso. Estrato 1, población de peces menor a 500g. Estrato 2, población de peces entre 500 y 1.000g. Estrato 3, población de peces entre 1.000 y 1.500g. Estrato 4, población de peces superior a 1.500g (Tabla 6):

4.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2.28	2.16	2.40
Estrato 1	3.29	3.06	3.54
Estrato 2	3.55	3.13	4.04
Estrato 3	0.71	0.64	0.79
Estrato 4	1.46	1.08	1.97

La asociación positiva entre exposición y muerte por SRS fue más fuerte en los dos primeros estratos de peso (0-500 g y 500-1.000 g), indicado que el producto vacunal evaluado tendría una mayor efectividad en etapas tempranas post-ingreso de los peces al centro de engorda. Por otro lado, los resultados de riesgo relativo, controlando el factor estratos de peso post-ingreso al centro utilizando el método de estratificación de Mantel-Haenszel, arrojó un valor significativamente superior a 1 indicando asociación entre la exposición y la mortalidad por SRS.

5. Cálculo del riesgo relativo con estratificación según densidad. Estrato 1, menor que 5kg/m.³. Estrato 2, densidad desde 5-10kg/m.³. Estrato 3, densidad desde 10-12,5kg/m.³. Estrato 4, densidad superior a 12,5kg/m.³ (Tabla 6):

5.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2.34	2.22	2.46
Estrato 1	2.88	2.69	3.08
Estrato 2	4.52	3.92	5.21
Estrato 3	1.14	1.00	1.30
Estrato 4	0.61	0.51	0.73

La asociación positiva entre exposición y muerte por SRS (riesgo relativo significativamente superior a 1) fue más fuerte en los estratos de menor densidad. Una menor densidad de peces podría favorecer a una menor tasa de contacto entre ellos y menor estrés entre otros y, por lo tanto, la propagación del agente podría ser menor. Por su parte el resultado de riesgo relativo controlando el factor estratos de densidad post-ingreso al centro, utilizando el método de

pooling de Mantel-Haenszel, arrojó un valor significativamente superior a 1 indicando asociación entre la exposición y la mortalidad a causa de *P.salmonis*.

6. Cálculo de RR con estratificación según temperatura. Estrato 1, temperatura menor a 12°C. Estrato 2, temperatura desde 12 a 13°C. Estrato 3, temperatura mayor que 13°C. (Tabla 6):

6.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	2.26	2.15	2.38
Estrato 1	1.21	1.10	1.34
Estrato 2	2.08	1.92	2.25
Estrato 3	4.15	3.78	4.57

La asociación positiva entre exposición y muerte por SRS fue más fuerte en el estrato de temperatura mayor a 13°C (significativamente superior a 1). Es decir, a mayores temperaturas, los grupos de peces con Vac-SRS tuvieron una menor mortalidad que los sin Vac-SRS (Vac-X y S/Vac). El resultado de riesgo relativo controlando el factor estratos de temperatura post-ingreso al centro, utilizando el método de pooling de Mantel-Haenszel, arrojó un valor significativamente superior a 1.

Al considerar la comparación de cohortes 1-2, los resultados de riesgo relativo que se obtuvieron para todo el período (8 intervalos de tiempo), controlando diversos factores o variables mediante la utilización del método de estratificación de Mantel-Haenszel, fueron significativamente superiores a 1, asociación positiva entre la exposición y la mortalidad por SRS. En otras palabras, grupos vacunados con Vac-SRS tuvieron una menor mortalidad por SRS que los grupos sin Vac-SRS. Los riesgos relativos obtenidos en las comparaciones de cohortes 1-3 fueron siempre mayores que los obtenidos en comparaciones de cohortes 1-4. Se puede indicar que grupos con Vac-X tuvieron una mayor mortalidad que el grupo s/Vac en relación a los grupos con Vac-SRS, determinando un riesgo relativo mayor para la comparación de cohortes 1-3. Sin embargo, cabe mencionar que existió solo un grupo s/Vac (J-316), por lo que variaciones en su mortalidad por SRS determinaron directamente los resultados de riesgo relativo en la comparación de cohortes 1-4. Por otro lado, si bien todas las jaulas de este centro se encontraban en un solo tren⁷, los grupos con Vac-SRS se encontraban a un costado del centro (Figura 2), lo que eventualmente podría favorecer a la mantención de un estado de salud relativamente similar entre ellos el que eventualmente podría estar condicionando el resultado del riesgo relativo.

⁷ Denominación a un conjunto de jaulas cuadradas unidas unas entre sí por medio de pasillos, un centro de cultivo puede estar provisto de varios trenes.

Por otra parte, es necesario indicar que a pesar de que todos los valores obtenidos de riesgo relativo (a través de la estratificación de Mantel-Haenszel) son estadísticamente superiores a 1, al considerar el N del estudio (valores absolutos de peces vivos versus peces muertos en cada estrato y por cada grupo), se esperaría que dichos valores se alejaran considerablemente de 1, algo similar a lo sucedido en el intervalo 3 y 4, para considerar como consistente la asociación positiva entre exposición (peces sin Vac-SRS) y muerte por SRS.

6.2.2.3. Centro 4.

Las ocho primeras semanas (dos primeros intervalos), la mortalidad total es considerablemente alta en todos los grupos evaluados (Anexo 5), principalmente asociado a mortalidad post-traslado, falta de desarrollo y vibriosis, posteriormente a SRS. El gráfico 12 muestra parte de la mortalidad total promedio del centro atribuida a *P. salmonis*. A partir de la novena semana post-traslado (semana 49 del 2005), correspondiente el tercer intervalo de tiempo, la mortalidad por SRS adquiere gran relevancia con respecto al total de muertes. Las fluctuaciones de la temperatura del agua fue menor con respecto al centro 3. Durante la semana cincuenta y dos se registró la mayor alza de temperatura del agua. El gráfico 12 sugiere que las fluctuaciones de temperatura no se relacionan con las variaciones en la mortalidad.

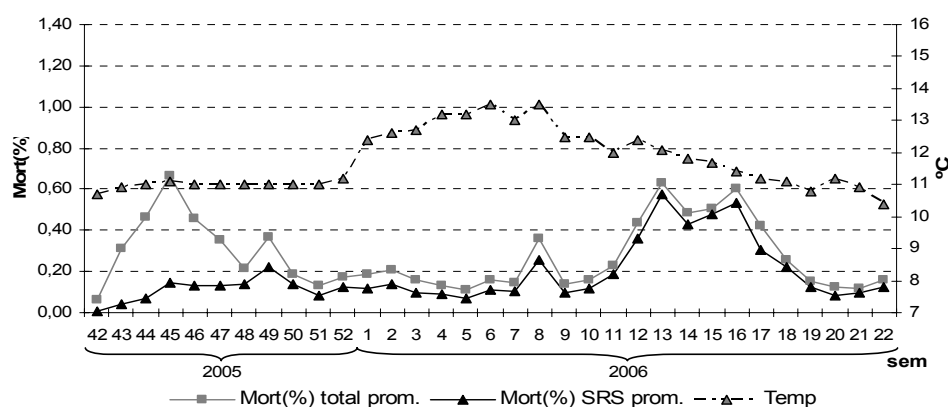


Gráfico 12: Mortalidad (%) total y por SRS promedio del centro 4.

El gráfico 13 muestra la mortalidad (%) acumulada a causa de SRS por intervalo de tiempo en cada grupo de peces, situación notoriamente diferente a lo sucedido con el centro 3.

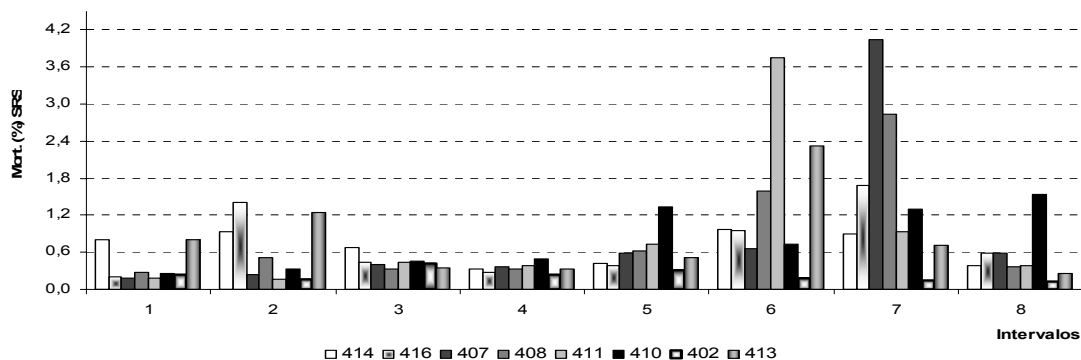


Gráfico 13: Mortalidad (%) acumulada por SRS en grupos evaluados.

62.2.4. Estimación del riesgo relativo.

Cálculo del riesgo relativo con estratificación según intervalos de tiempo (Tabla 7):

1.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1.04	1.01	1.06
Estrato 1	0.63	0.58	0.69
Estrato 2	0.38	0.35	0.40
Estrato 3	0.71	0.65	0.78
Estrato 4	1.17	1.04	1.31
Estrato 5	1.71	1.55	1.88
Estrato 6	1.61	1.51	1.71
Estrato 7	1.28	1.21	1.35
Estrato 8	1.11	1.01	1.22

1.2. Cohorte 1 versus cohorte 3.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1.21	1.17	1.24
Estrato 1	0.42	0.37	0.47
Estrato 2	0.27	0.25	0.29
Estrato 3	0.69	0.62	0.73
Estrato 4	1.19	1.05	1.35
Estrato 5	1.62	1.46	1.80
Estrato 6	2.11	1.98	2.24
Estrato 7	1.99	1.88	2.10
Estrato 8	0.79	0.70	0.89

1.3. Cohorte 1 versus cohorte 4.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	0.86	0.83	0.86
Estrato 1	0.85	0.77	0.94
Estrato 2	0.49	0.45	0.53
Estrato 3	0.74	0.67	0.82
Estrato 4	1.15	1.01	1.30
Estrato 5	1.80	1.62	1.99
Estrato 6	1.10	1.02	1.18
Estrato 7	0.55	0.51	0.59
Estrato 8	1.32	1.19	1.45

En esta ocasión, los resultados obtenidos utilizando el método de estratificación de Mantel-Haenszel sugieren que no existió asociación entre la exposición (ausencia de Vac-SRS) y mortalidad por SRS. En la comparación de cohortes 1-2 el resultado es prácticamente igual a 1. Al comparar las cohortes 1-3, indica un grado de asociación positiva entre la exposición y la mortalidad, donde los grupos con Vac-X presentaron una mayor mortalidad que los con Vac-SRS, no obstante, la diferencia no fue considerable, el riesgo relativo obtenido fue

cercano a 1. A diferencia de lo anterior, al comparar los grupos con Vac-SRS y s/Vac la situación fue inversa, donde la mortalidad fue mayor en los primeros, no obstante, el valor de riesgo relativo tampoco se alejó considerablemente de 1. En los primeros tres intervalos, la mortalidad por SRS fue superior en los grupos con Vac-SRS.

Al analizar los ocho estratos (intervalos de tiempo post-ingreso al centro), se observa que en los tres primeros estratos (intervalos 1, 2 y 3) de las tres comparaciones de cohortes (1-2, 1-3 y 1-4), los valores obtenidos fueron significativamente menores a 1. Esto se podría interpretar como que Vac-SRS favoreció la manifestación de la enfermedad durante las primeras doce semanas post-ingreso al centro generando mayores mortalidades en los grupos con dicha vacuna. Sin embargo, llama la atención que grupos de peces que presentaron mayor mortalidad durante el primer y segundo intervalo post-ingreso correspondieron a grupos de peces que ingresaron con un menor peso (Tabla 2, gráfico 13). A su vez, estos grupos (jaulas) con bajo peso al ingreso y altas mortalidades se encontraban juntos unos de otros (Figura 3), lo que podría haber favorecido diseminación de agentes patógenos entre ellos.

2. Cálculo de riesgo relativo para el intervalo 1, con estratificación según peso de ingreso. Estrato 1, población con peso de ingreso al centro menor a 81 g Estrato 2, población con peso de ingreso al centro mayor o igual a 81 g (Tabla 2).

2.1. Cohorte 1 versus cohorte 2

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,87	1,16	2,10
Estrato 1	1,87	1,16	2,10
Estrato 2	-	-	-

Nota: No existen valores de la cohorte 1 para el estrato 2.

Si bien el riesgo relativo fue significativamente superior a 1, solo consideró un grupo expuesto (J-413), el cual determina el valor del riesgo relativo según sea su estado sanitario. Se realizó el mismo análisis al intervalo 2.

3. Cálculo de riesgo relativo para el intervalo 2, con estratificación según peso de ingreso. Estrato 1, población con peso de ingreso al centro menor a 81 g Estrato 2, población con peso de ingreso al centro mayor o igual a 81 g (Tabla 2).

3.1. Cohorte 1 versus cohorte 2

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,06	1,03	1,31
Estrato 1	1,06	1,03	1,31
Estrato 2	-	-	-

Nota: No existen valores de la cohorte 1 para el estrato 2.

En el intervalo 2 los tres grupos con menor peso de ingreso al centro presentaron las mayores mortalidades (Gráfico 13), pese al tratamiento con antibióticos que recibieron durante el intervalo 1. No obstante, de igual forma el cálculo del riesgo relativo al evaluar estos tres grupos, indicó que no existió asociación entre la exposición y la mortalidad por SRS.

4. Cálculo de riesgo relativo con estratificación según terapia antibiótica. Estrato 1, con antibióticos. Estrato 2, sin antibióticos.

4.1. Cohorte 1 versus cohorte 2

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,01	0,98	1,03
Estrato 1	1,18	1,14	1,23
Estrato 2	0,83	0,8	0,87

Al igual que lo ocurrido en el centro 3, el valor de riesgo relativo obtenido en el estrato 1 fue superior que el obtenido en el 2, indicando que la asociación entre presencia de exposición y mortalidad por SRS fue más fuerte cuando los grupos evaluados poseían una terapia antibiótica, pudiendo enmascarar la eficiencia de la vacuna en grupos con tratamiento. Por su parte, despejando el factor confundidor de las terapias antibióticas, el riesgo relativo indicó que no existió relación entre exposición y mortalidad por SRS.

5. Cálculo de riesgo relativo con estratificación según peso. Estrato 1, población de peces entre 0 y 500g. Estrato 2, población de peces entre 500 y 1.000g. Estrato 3, población de peces entre 1.000 y 1.500g. Estrato 4, población de peces superior a 1.500g (No existe población no expuesta con pesos superiores a 1.500g) (Tabla 7):

5.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,02	0,99	1,05
Estrato 1	0,70	0,67	0,72
Estrato 2	1,76	1,67	1,85
Estrato 3	0,97	0,92	1,03

Solo en el estrato dos (500-1.000 g) se presentó una asociación positiva entre exposición y muerte por SRS. El estrato 1 (0-500g) comprende los primeros intervalos de tiempo post-ingreso de los peces al centro, momento donde la mortalidad en grupos con Vac-SRS fue notoriamente elevada respecto de los demás grupos evaluados, influenciando el resultado de riesgo relativo.

6. Cálculo del riesgo relativo con estratificación según densidad Estrato 1, menor que 5kg/m³. Estrato 2, densidad desde 5-10kg/m³. Estrato 3, densidad desde 10-12,5kg/m³. Estrato 4, densidad superior a 12,5kg/m³ (Tabla 7):

6.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,06	1,03	1,09
Estrato 1	0,59	0,57	0,62
Estrato 2	1,68	1,60	1,77
Estrato 3	1,26	1,19	1,32

Nuevamente, el riesgo relativo fue inferior en el estrato 1, valor que puede estar determinado por la elevada mortalidad de grupos con Vac-SRS respecto de los otros grupos evaluados durante los primeros intervalos de tiempo post-ingreso al centro de engorda, el coincide con una menor densidad de peces dentro de cada jaula. Por otra parte, al despejar el factor confundidor de mortalidad por estratos de densidad, tampoco se evidencia asociación entre mortalidad por SRS y exposición.

7. Cálculo de RR con estratificación según temperatura. Estrato 1, temperatura menor a 12°C. Estrato 2, temperatura desde 12 a 13 ° C. Estrato 3, temperatura mayor que 13°C. (Tabla 7):

4.1. Cohorte 1 versus cohorte 2.

Estratos	Riesgo Relativo	Intervalos de Confianza χ^2 .	
		Límite inferior	Límite superior
Polled Mantel-H	1,04	1,01	1,07
Estrato 1	0,83	0,80	0,86
Estrato 2	1,47	1,39	1,55
Estrato 3	1,91	1,71	2,13

La asociación positiva entre exposición y muerte por SRS fue más fuerte en el estrato de temperatura mayor a 13°C (significativamente superior a 1). Esto quiere decir que a mayores temperaturas, los grupos de peces con Vac-SRS tuvieron una menor mortalidad que los sin Vac-SRS (Vac-X y S/Vac).

Como se mencionó anteriormente, en la comparación de cohortes 1-2 los resultados riesgo relativo del punto 1 para este centro, indicaron que no existió una asociación entre la exposición y la mortalidad por SRS. En la comparación 1-3, se obtuvo un riesgo relativo levemente superior a 1 y en la comparación 1-4, un riesgo relativo levemente inferior a 1, lo que indica que hubo una mayor mortalidad en grupos de peces con Vac-X y una menor mortalidad en grupos s/Vac en relación a los grupos con Vac-SRS, no obstante, estas diferencias no fueron consistentes de modo de generar valores de riesgo relativo que se

alejaron considerablemente de 1. Para este centro, los resultados obtenidos de riesgo relativo, considerando el N del estudio, indican que no existió una real asociación entre la exposición y la manifestación de la enfermedad, en otras palabras para este centro el producto vacinal empleado no fue eficiente en la protección contra la mortalidad por SRS durante el periodo evaluado.

Los resultados obtenidos del riesgo relativo, indicaron que existió una mayor asociación entre la exposición y la mortalidad por SRS en el centro 3, donde murieron a causa de *P.salmonis* una menor cantidad de individuos con Vac-SRS que individuos sin Vac-SRS. En el centro 4, la situación no fue similar, no existió asociación entre la exposición y la mortalidad por SRS. No obstante, el N del estudio para ambos centros fue notablemente alto, por lo que es esperable la obtención valores significativos mediante la prueba de Chi cuadrado, es por ello que a pesar de la existencia de valores de riesgo relativo que estadísticamente fueron diferentes de 1, se esperaría que ellos se alejaran considerablemente de ese valor para determinar si existe una real asociación positiva o negativa.

6.3. Análisis de Varianza.

6.3.1. Centro 3.

El modelo planteado para el análisis de varianza, utilizando las variables mencionadas, explicó solo en parte las diferencias entre las medias de mortalidad por SRS, debido a que el coeficiente de determinación del modelo (R^2) obtenido fue inferior a 0,80 (Anexo 10). De todas las variables incluidas en el modelo, solo dos explicaron en parte las diferencias entre las medias de mortalidad. Tanto para la profilaxis, como para la aplicación o no de tratamientos antibióticos, se obtuvieron valores de p inferiores a 0,05, es decir, valores que se encontraron fuera del área de rechazo para este análisis. En otras palabras existieron diferencias significativas entre grupos con un esquema de vacunación diferente (Vac-SRS, Vac-X y s/Vac) y con la aplicación o no de tratamientos antibióticos.

Al aplicar el método de comparación de medias de Tukey modificado, éste detectó diferencias entre grupos con diferente esquema de vacunación, siendo significativamente distintas las medias de mortalidad entre el grupo con Vac-SRS y el grupo con Vac-X. A la vez, el *test* muestra que no existió una diferencia significativa entre grupos con Vac-SRS y s/Vac, así como tampoco hubo una clara diferencia entre la mortalidad de grupos s/Vac y con Vac-X (anexo 10). Esta situación, coincide con lo encontrado en el análisis de riesgo

relativo para este centro, donde se observó una mayor diferencia entre grupos con Vac-SRS y con Vac-X que entre grupos con Vac-SRS y s/Vac.

Las otras variables incluidas, presentaron un valor de p superior a 0,05, indicando que no fueron fuentes de variación relevantes en la mortalidad. En parte se podría explicar para el caso de los estratos de densidad y temperatura, en que ellos no incluían valores extremos. Para el caso de la densidad se trabajó entre rangos de 0,6 kg/m³ al inicio (J-301) y 15 kg/m³ al final del estudio (J-304) (Tabla 6) los que no son un factor determinante en la presentación de la enfermedad (Larenas *et al.*, 1997). Para el caso de la temperatura del agua, éstas no fueron extremas, siendo 11,13°C el registro en promedio mas bajo (intervalo 1) y 14,20°C el mas alto (intervalo 5) (Tabla 6), este último considerado como el límite inferior de temperatura óptima de crecimiento de *P. salmonis* en condiciones experimentales (Fryer *et al.*, 1990), no obstante, las condiciones de densidad fueron tan solo 4,63 kg/m³ en promedio.

6.3.2. Centro 4.

Para este caso, el modelo planteado también fue poco consistente, teniendo un coeficiente de determinación del modelo (inferior al obtenido en el análisis de varianza anterior (Anexo 16). El valor del R^2 obtenido para este caso puede haber sido menor, debido a que solo una de las dos variables (aplicación de tratamientos antibióticos y estratos de densidad) que explican en parte las diferencias entre medias de mortalidad por SRS, posee un valor de p claramente inferior a 0,05 (Anexo 11), el resto de las variables introducidas no explicaron las diferencias entre las medias de mortalidad por SRS. En este caso el diferente esquema profiláctico (Vac-SRS, Vac-X y s/Vac), no se relacionó con dichas diferencias en la mortalidad (Anexo 11), algo similar a lo detectado en el cálculo del riesgo relativo.

Al aplicar la prueba de Tukey modificada, en ninguna de las variables se detectó diferencia significativa. Si bien en el modelo se evidenció diferencias entre los estratos de densidad, el valor de p fue prácticamente 0,05 (0,0498), por lo que en la prueba de Tukey, esta diferencia no fue considerada como tal.

Las otras variables incluidas en análisis, al igual que en el caso anterior (centro 3) no fueron suficientes, es decir el periodo del estudio no comprendió casos extremos donde estas variables sí pudieran relacionarse de una forma directa con la presentación de la enfermedad. El R^2 se podría haber mejorado al haber considerado otras variables que no pudieron ser registradas, como por ejemplo la concentración de oxígeno en el agua, número de ataques de

depredadores durante cada intervalo (principalmente ataques de lobo marino), cantidad de manejos en cada intervalo, etc., así como también tener un mayor número de jaulas por cada grupo con diferente esquema profiláctico, incluir todo el periodo de engorda, etc.

6.4. Interpretación de resultados.

La diferencia que existió en cuanto a los resultados de la eficiencia vaccinal en ambos centros fue coincidente en los estudios de cohortes y análisis de varianza. Para el centro 3, existió diferencia entre grupos con Vac-SRS y sin Vac-SRS (específicamente el grupo con Vac-X), para el centro 4 esta diferencia no existió.

Por un lado se podría sobreestimar la eficiencia del producto (considerando los resultados obtenidos del centro 3) y por otro se podría subestimar (considerando los resultados obtenidos del centro 4). No obstante, existieron una serie de condiciones (factores confundidores) que hacen suponer que la eficiencia del producto no fue la adecuada.

En primer lugar, llama la atención que la diferencia de mortalidad por SRS no se haya manifestado con la misma intensidad con el grupo s/Vac. en el centro 3 el cual no se encontraba a un extremo del centro, no obstante, se debe considerar que para este grupo solo existió una jaula analizada, pudiendo ser un factor confundidor, ya que en ocasiones que aún no están del todo claras, hay determinadas jaulas de un centro cuyo estado de salud difiere completamente del resto. Por otro lado, hay una condición sanitaria de la zona norte que puede haber determinado un menor desafío de *P. salmonis* (Tabla 10). Por su parte, de la mortalidad total obtenida, la mortalidad por SRS no fue la menor en comparación a los otros centros de la misma zona (Tabla 8) y, al realizar un análisis de varianza que incluyera jaulas de los otros centros, no se pesquisaron diferencias significativas en cuanto a un diferente esquema de profilaxis (anexo 3). También existieron diferencias de densidades entre ambos centros. Si bien el estudio no contempló densidades extremadamente altas capaces de favorecer directamente la presentación de la enfermedad como las descritas por Larenas *et al.* (1997), cabe mencionar que para todos los intervalos analizados, a excepción del 8, siempre la densidad de peces por metro cúbico fue mayor en el centro 4 (Tabla 6 y 7), pudiendo favorecer el contacto entre peces y la propagación más rápida y agresiva de un brote. La distribución sectorizada de las jaulas con peces con Vac-SRS dentro del mismo centro (Figura 2) puede haber favorecido la mantención de un estatus sanitario diferente al resto de las otras jaulas. Finalmente, la mayor cantidad de tratamientos aplicados puede ser

un factor que enmascare el análisis de eficiencia vaccinal, más aun si un grupo con Vac-SRS presentó una terapia adicional y otro grupo con Vac-X registró dos terapias menos que el resto (Tabla 6). Por otro lado, una mayor cantidad de terapias antibióticas, pudiera haber favorecido a un menor desafío con el agente, por lo que peces inmunizados previamente, tendrían que responder mejor frente a dicha condición. Esto quedó demostrado al comparar grupos expuestos y no expuestos estratificados por aplicación o no de tratamiento antibiótico, donde se vió que grupos no expuestos (con Vac-SRS) presentaron una menor mortalidad que el resto cuando existió la aplicación de un tratamiento.

Por otra parte, pese a las diferencias significativas entregadas por el análisis de varianza para el centro 3, el valor obtenido en el estudio de cohortes (riesgo relativo) a través del método de Mantel-Heaszal se consideró poco consistente, debido al gigantesco del N del estudio, el cuál puede intervenir en la significancia de los resultados mediante la prueba de Chi cuadrado. Se hubiese esperado un valor más alto, por ejemplo superior a 5, para determinar una real asociación entre el producto vaccinal y la menor mortalidad presentada por los grupos vacunados contra *P. salmonis*.

Para el centro 4, la condición fue distinta, donde no existió asociación entre la exposición (ausencia de Vac-SRS) y mortalidad por SRS. Por un lado la situación sanitaria de la zona respecto a SRS fue superior. Ambos centros (3 y 4) a pesar de tener mortalidades totales similares, la mortalidad atribuida a SRS fue considerablemente mayor en el centro 4 (Tabla 2), por otra parte, las densidades y el número de peces por jaula fueron mayores, lo que favorecería la propagación e instauración de un brote en un grupo, sumado a que este grupo recibió una menor cantidad de tratamientos, todas ellas, condiciones que podrían haber determinado una situación de mayor desafío con el agente y, por lo tanto, una respuesta pobre o nula del producto evaluado.

Otro punto relevante a considerar, fue la clasificación de la mortalidad por SRS obtenida en cada centro, con la cual se basó esta memoria. Una correcta o incorrecta clasificación de mortalidad, puede condicionar los resultados del estudio, más aún si se considera que cada centro posee un esquema propio de trabajo con personal asignado a dichas tareas, los cuales no necesariamente tienen el mismo nivel de capacitación entre un centro y otro. Por otro lado, saber contra qué enfermedad se vacunaron los peces de una determinada jaula, puede eventualmente sesgar un diagnóstico basado principalmente en lesiones externas e internas,

las cuales en ningún caso son un signo patognomónico de una determinada enfermedad. Por su parte, los criterios de clasificación entre un centro de cultivo y otro son diferentes. Sería recomendable aunar criterios (por medio de pautas por ejemplo) para una adecuada clasificación de la mortalidad diaria, a la vez que ésta sea realizada por una persona o asistente de salud capacitada para tal efecto.

Considerando la estimación del riesgo relativo, el estudio se podría ajustar a las jaulas como unidad de investigación, de esta forma el N se reduce considerablemente, esperando que las diferencias significativas entreguen una adecuada respuesta a la hipótesis planteada. No obstante, para ello es necesario contar con un mayor número de ellas con peces con el producto a evaluar y jaulas control (en este trabajo el número de jaulas no expuestas era muy bajo, solo dos poseían peces con Vac-SRS en el centro 4; y tres en el centro 3).

Otro aspecto importante que debe ser considerado para la evaluación de la eficiencia de vacunas, es la inmunidad de masa, es decir, cantidad de peces del total del centro que posee la vacuna evaluada. En las fichas técnicas de algunos productos se indica el porcentaje de la población que debe ser inmunizada para lograr una buena inmunidad de masa y, de esta forma, no subestimar la eficiencia del producto evaluado.

Por otro lado, sería conveniente ordenar la disposición de jaulas de una forma homogénea en el centro y no sectorizada, pues la ocurrencia de brotes puede afectar a solo un extremo del centro y así subestimar o sobreestimar la eficiencia del producto evaluado. Así mismo, la distribución de jaulas al comienzo del ciclo productivo, en lo posible debiera ser de modo que exista la máxima distancia entre una y otra, algo similar a lo ocurrido en el centro 3 (Figura 2) y no distribuirlas en un solo sector, como lo sucedido con el centro 4 (figura 3), donde llama la atención la baja mortalidad en el grupo de peces de J-402 (Gráfico 13) con respecto a los otros grupos evaluados, coincidentemente este grupo se encontraba a una mayor distancia.

Un acabado y asertivo análisis de los datos que poseen las empresas productoras de salmón, son necesarios para una buena toma de decisión en combate y la reducción de la mortalidad. La aplicación de vacunas efectivas tendientes a reducir la aparición de brotes durante la etapa de engorda son necesarias, siempre y cuando ellas estén acompañadas de una serie de buenas prácticas que consideren el manejo de variables en la presentación de brotes, como

por ejemplo, manejo de adecuadas densidades, efectivo descanso de los centros, all in all out, etc.

6.5. Consideraciones económicas.

En general, el crecimiento de los peces es de tipo exponencial. En el estudio, tardaron en promedio alrededor de cuatro meses en alcanzar 500gr., dos en llegar al kilogramo de peso y otros dos más en alcanzar 1.5 Kg. de peso vivo o mas (Gráfico 14).

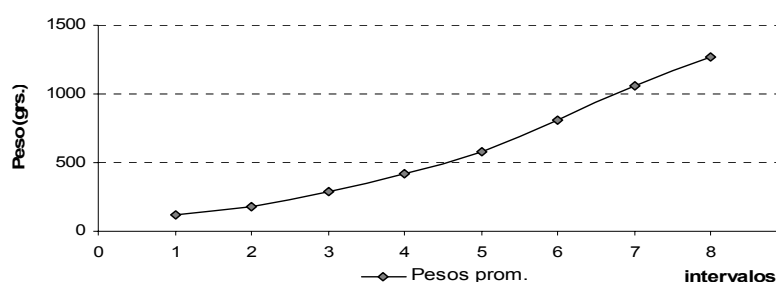


Gráfico 14: Peso (g) promedio durante ocho intervalos de tiempo.

El valor que posee un pez en el mar a sus distintos pesos, está determinado por sus costos productivos y pérdidas futuras. Un pez con mayor peso, presenta un mayor valor debido a que ha estado mas tiempo en producción generando mayores gastos en alimentación, tratamientos, operaciones, etc. El valor estimativo que posee un pez, considerando sus costos productivos, a los 100 grs. es aproximadamente US\$ 1,2, a los 500gr. es US\$ 1,9, a los 1000gr. es US\$ 2.8 y 1500 US\$ 4.0⁸ (1US\$ = \$518).

Tabla 11: Pérdidas económicas asociadas al número de peces muertos por SRS.

	Estratos	Pérdidas en mort. total		Pérdidas en mort. SRS	
		Nº	\$	Nº	\$
Centro 3	0-500	43112	\$ 33.498.024	9067	\$ 7.045.059
	500-1000	5762	\$ 7.163.318	2969	\$ 3.691.061
	1000-1500	6339	\$ 11.164.247	2748	\$ 4.839.778
	1500-	575	\$ 1.191.400	345	\$ 714.840
	Total	55788	\$ 53.016.989	15129	\$ 16.290.737
Centro 4	0-500	52230	\$ 40.582.710	24116	\$ 18.738.132
	500-1000	27821	\$ 34.587.067	23215	\$ 28.860.888
	1000-1500	14495	\$ 25.528.594	12846	\$ 22.624.375
	1500-	286	\$ 592.592	165	\$ 341.880
	Total	94832	\$ 101.290.963	60342	\$ 70.565.275

6.5.1. Centro 3.

A las jaulas analizadas de este centro, ingresaron aproximadamente 555.746 peces, 203.602 peces provenientes del centro de esmoltificación L y 352.144 del centro E. Durante las treinta y dos semanas analizadas murieron en total 55.788 (10%) peces, de los cuales 15.129 (3%) correspondieron a muertes por causa de SRS (Las otras dos causas importantes de

⁸ Dr. Miguel Jarpa, M.V., Gerente Técnico empresa participante [Comunicación personal, Mayo 2007]

mortalidad en este centro, fueron brotes de vibriosis e IPN). En total, considerando el valor del pez según su peso vivo y las pérdidas en mortalidad que ello genera, se perdieron aproximadamente \$53.016.989. Al considerar las pérdidas ocasionadas por la mortalidad a causa de SRS, se perdieron \$16.290.737 (31%) (Tabla 11).

6.5.2. Centro 4.

A las jaulas analizadas, ingresaron aproximadamente 1.096.209 peces, 265.659 peces provenientes del centro de esmoltificación L y 830550 del centro E. Durante las treinta y dos semanas analizadas murieron en total 94.832 (9%) peces, de los cuales 60.342 (6%) corresponden a muertos por causa de SRS. Considerando las pérdidas monetarias asociadas a la mortalidad total, se perdieron aproximadamente \$101.290.963. De lo anterior, \$70.565.275 fue atribuido a pérdidas por muertes por SRS (70%) (Tabla 11).

En total las pérdidas económicas por concepto de peces muertos a causa de *P. salmonis* de los dos centros evaluados de la empresa participante durante treinta y dos semanas post-ingreso al mar, asciende a \$86.856.012.

Tabla 12: Pérdidas económicas asociadas al número de peces muertos con Vac-SRS.

	Estratos	Pérdidas en mort. total		Pérdidas en mort. SRS		
		Nº	\$	Nº	\$	
Centro 3	0-500	16940	\$ 13.162.380	1610	\$ 1.250.970	
	500-1000	732	\$ 910.022	502	\$ 624.086	
	Jaulas	1000-1500	3944	\$ 6.946.173	1430	\$ 2.518.516
	Vac-SRS	1500-	354	\$ 733.488	156	\$ 323.232
	Total		21970	\$ 21.752.063	3698	\$ 4.716.804
Centro 4	0-500	17349	\$ 13.480.173	7517	\$ 5.840.709	
	500-1000	3795	\$ 4.717.944	3507	\$ 4.359.902	
	Jaulas	1000-1500	3660	\$ 6.445.992	3185	\$ 5.609.422
	Vac-SRS	1500-	-	-	-	-
	Total		24804	\$ 24.644.109	14209	\$ 15.810.033

El valor aproximado de una vacuna monovalente inyectable contra SRS se sitúa entre US\$ 0,08 a US\$ 0,11⁹ (\$42 a \$57) por pez vacunado (tomando en cuenta el procedimiento de inyección). Si solo se considera la cantidad de peces vacunados con Vac-SRS que llegaron a los dos centros de engorda evaluados, con un precio a la vacunación de US\$ 0.08/pez vacunado, la operación tuvo un costo de \$19.708.962. (469.261 peces con Vac-SRS). Durante el periodo de estudio, se perdieron \$20.526.837 por mortalidad a causa de *P. salmonis* en jaulas con peces vacunados (Tabla 20).

⁹ Dr. Gonzalo Palma, M.V., departamento veterinario empresa participante [Comunicación personal, Mayo 2007].

Durante el periodo evaluado, los costos de mortalidad por SRS fueron levemente superiores a la postura de la vacuna, por lo que económicamente sería mas rentable no aplicarla, sumado a la poca eficiencia que presentó el producto, las pérdidas se duplican. Sin embargo, cabe destacar que el estudio solo comprendió la mortalidad por SRS durante ocho meses post-ingreso al centro de engorda y no el ciclo completo, por lo que las cifras en pérdidas asociadas a la mortalidad podrían aumentar. Es necesario destacar que a medida que avanza el ciclo productivo, la mortalidad va adquiriendo mayor importancia, por un lado los kilogramos perdidos por unidad muerta son mayores y por otro, los costos generados y acumulados durante el proceso de engorda también lo son, teniendo un mayor impacto económico.

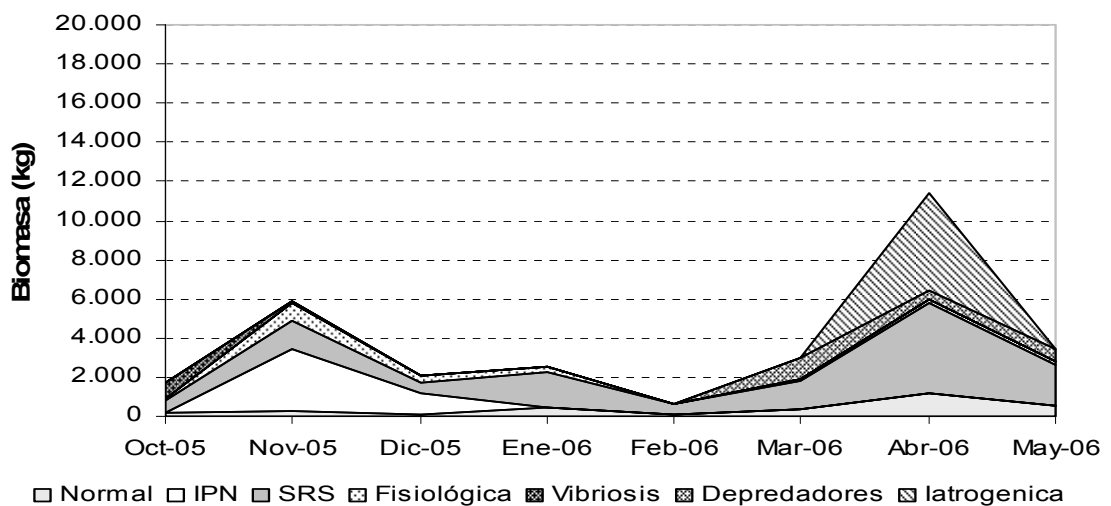


Gráfico 15: Pérdidas en biomasa (kg) según causa de mortalidad, Centro 3.

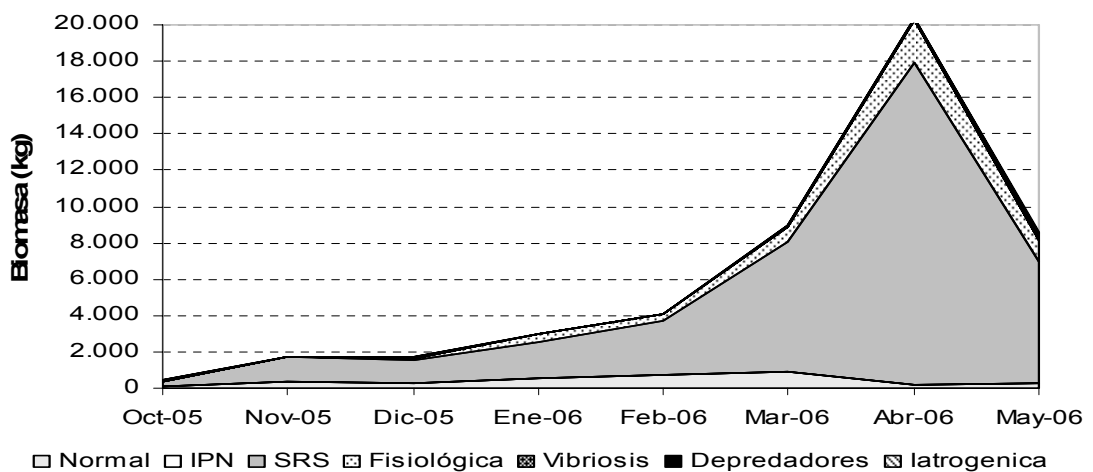


Gráfico 16: Pérdidas en biomasa (kg) según causa de mortalidad, Centro 4.

Los gráficos 15 y 16 muestran la participación de diferentes agentes causales de mortalidad en todas las jaulas de los centros 3 y 4 respectivamente durante el periodo analizado. En

ambos gráficos, se observa la importante participación de *P. salmonis* como agente causal de mortalidad, adquiriendo una mayor relevancia a medida que avanza ciclo productivo.

Por su parte, el gráfico 17 muestra lo ocurrido durante un año productivo (2005) en todos los centros de engorda activos de la empresa participante. El mayor número de peces muertos se sitúa en los rangos de peso bajo los 2 kilos, a partir de los cuales la mortalidad es mucho menos numerosa. No obstante, al analizar los kilos de biomasa correspondientes a la misma mortalidad, la mayor pérdida se genera en los rangos de peso más altos, por sobre los 3 kilos, donde se mueren menos peces, pero de mayor peso. Por otra parte, las terapias antibióticas no pueden efectuarse por sobre los 3,0 kilos de peso sin retardar riesgosamente la eliminación de residuos medicamentosos para garantizar su aptitud como alimento seguro (Sernapesca, 2006). Por esta razón, habitualmente el número de peces muertos vuelve a acrecentarse en la fase final del ciclo.

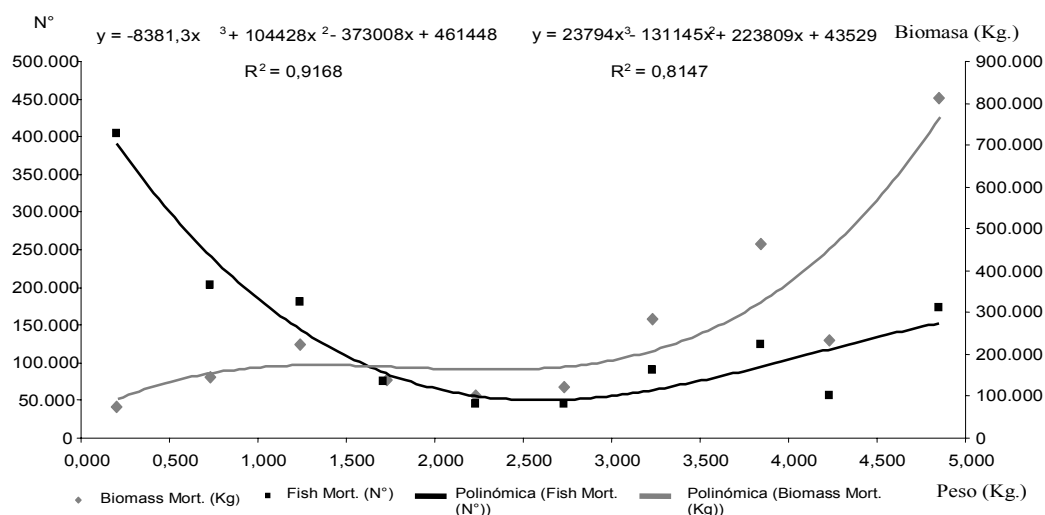


Gráfico 17: Mortalidad total (número y biomasa).

La situación anterior refleja la urgencia en controlar efectivamente la mortalidad ocurrida durante la etapa de engorda en mar, pues la rentabilidad de las empresas pasa necesariamente por reducir estas cifras¹⁰.

¹⁰ Dr. Miguel Jarpa, M.V., Gerente Técnico, empresa participante [Comunicación personal, Abril 2006]

VII. CONCLUSIONES

1. La manifestación de SRS en ambas zonas analizadas fue diferente, siendo superior en la zona centro. Por otra parte, en centros donde se realizó el análisis de eficiencia vaccinal, la mortalidad total fue similar, cercana al 10%, no obstante, la mortalidad generada por *P. salmonis* fue mayor en las jaulas evaluadas del centro 4.
2. La mortalidad por SRS cobró un mayor protagonismo alrededor de la novena a décimo segunda semana post-ingreso a los centros de engorda, coincidiendo con lo descrito en estudios realizados por Alvarado *et al.* (1990) y Cvitanich *et al.* (1991).
3. Las otras variables independientes consideradas en el estudio como los diferentes estratos de densidad, estratos de temperatura y estratos de peso, a excepción de la aplicación de tratamientos antibióticos, no fueron determinantes a la hora de explicar las diferencias de mortalidad por SRS.
4. La aplicación de tratamientos antibióticos fue la única variable que generó diferencias significativas al momento de explicar las diferencias de mortalidad por SRS en ambos centros.
5. A su vez, la aplicación de tratamientos antibióticos puede sobreestimar la evaluación de la eficiencia de un producto vaccinal.
6. A pesar de los resultados obtenidos en este estudio, donde existió asociación para el centro 3 y no existió para el centro 4, se concluye que la aplicación de Vac-SRS no fue un factor determinante al momento de explicar la reducción de mortalidad atribuida al SRS.
7. Los altos costos generados por esta enfermedad son relevantes, por lo que el manejo de un correcto plan preventivo que incluya la aplicación de productos vaccinales eficientes, es justificado y podrían aumentar, aún más el margen de rentabilidad de la industria.

VIII BIBLIOGRAFÍA

- **ALMENDRAS F. F; FUENTEALBA, L. C; JONES, S. R. M; MARKHAM, F; SPANGLER, E.** (1997) Experimental infection and horizontal transmission of *Piscirickettsia salmonis* in freshwater-raised Atlantic salmon, *Salmo salar* L. Journal of Fish Diseases 20: 409-418.
- **ALVARADO, V; SCHAFER, W; ENRIQUEZ, R; MONRAS, M; CUBILLOS, V; FARÍAS, C Y ALBERDI, A.** 1990. Síndrome del salmón coho (SSC), nueva enfermedad de salmónidos cultivados en fase de agua de mar en Chile. Situación Actual. Patología animal 4: 10-13.
- **ANÓN.** 2003. Historia. **In:** La acuicultura en Chile. Edit. Technopress, Chile. S.A. Pp 17-39.
- **ANÓN.** 2004. Enfermedades presentes en la salmonicultura chilena que requieren el uso de vacunas para su prevención. [Documento generado por Aquatic Health para SalmonChile-Intesal]. SalmonChile-Intesal. Puerto Montt, Chile. Pp 2-43.
- **BRANSON, E; DIAZ-MUÑOZ, D.** 1991. Description of a new disease condition occurring in farmed coho salmon, *Oncorhynchus kisutch* (walbaum), in South America. Journal of Fish Diseases 14: 147-156.
- **BRAVO, S; CAMPOS, M.** 1989. Coho salmon síndrome in Chile. Fish health section American fisheries society. Newsletter 17: 3.
- **BUSTOS, P.** 1993. Pérdidas por enfermedades bacterianas de salmónidos en Chile. Aqunoticias 5: 15-16.
- **CALZADA, J.** 1964. Covarianza y transformación de datos. **In:** Métodos estadísticos para la investigación. 2ª ed. Sin Edit. Lima. Pp. 381-385.
- **CHEN, S. C; TUNG, M; CHEN, S. P; TSAI, J; WANG, P; CHEN, R. S; LIN, S; ADAMS, A.** 1994. Systemic granulomas caused by a rickettsia-like organism in Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus*, from southern Taiwan. Journal of Fish Diseases 17: 591-599.
- **CHERN, R; CHAO, C.** 1994. Outbreaks of a disease caused by a rickettsia-like organism in cultured tilapias in Taiwan. Fish Pathology 29: 61-71.
- **CUBILLOS, V; FARÍAS, C; ALBERDI, A; ALVARADO, V; SCHAFER, W; MONRAS, M.** 1990. Características anatomopatológicas del Síndrome del salmón coho (SSC), nueva enfermedad de salmónidos. Patología animal 4: 4-17.
- **CUSAK, R; GROMAN, D; JONES, S.** 1997. The first reported Rickettsial infections of Atlantic salmon in eastern North America (Abstract). **In:** Diseases of fish and shellfish, European association of fish pathologists VIIIth International conference, September 14-19, 1997, Edinburgh, Scotland. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262).

- **CVITANICH, J; GÁRATE, O; SMITH, C.** 1990. Etiological agent in a Chilean coho disease isolated and confirmed by Koch's postulates. Fish health section American fisheries society. Newsletter 18: 1-2.
- **CVITANICH, J; GÁRATE, O; SMITH, C.** 1991. The isolation of a rickettsia-like organism causing disease and mortality in Chilean salmonids and its confirmation by Koch's postulate. Journal of Fish Diseases 14: 121-145.
- **CORREAL, P.** 1995. Prospección de *Piscirickettsia salmonis* en fauna marina silvestre asociada al cultivo intensivo de salmónidos. Memoria de título Médico Veterinario. Santiago, Chile, U. Chile, Fac. Medicina Veterinaria. 62 p.
- **DOHOO, I; MARTIN, W; STRYHN, H.** 2003. Cohort Studies. **In:** Veterinary Epidemiologic Reserch. Edit. National Library of Canada. Canada. Pp. 151-162.
- **EVELYN, T; KENT, M; POPPE, T; BUSTOS, P.** 1998. Salmonid Rickettsial septicemias. **In:** Diseases of seawater Netpen-Reared salmonid fishes (ed. By KENT, M; POPPE, T) Pp: 31-33. Dept. fisheries and oceans, Nanaimo, B.C. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262).
- **GARRITY, G.M; WINTERS, M; SEARLES, D.B.** 2001. Taxonomic Outline of the v Procaryotic Bacteriology. **In:** Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2ª ed. [En línea]. p.p. 11. <<http://www.cme.msu.edu/Bergeys/april2001-genus.pdf>>. [consulta: 15-6-2006]
- **GARCÉS, L; CORREAL, P; LARENAS, J; CONTRERAS, J; OYANEDEL, S; FRYER, J; SMITH, P.** 1994. Finding of *Piscirickettsia salmonis* on *Cerathothoa gaudichaudii* (Abstract). **In:** International Symposium on Aquatic Animal Health, Seattle, Washington, USA. Pp: p-109.
- **GRAUMANN, R; ENRÍQUEZ, R; MONRÁS, M; BROWN, A. W; ROSENTHAL, H.** (1997) Experimental challenge of *Piscirickettsia salmonis* in post smolts of Atlantic salmon (*Salmo salar*). **In:** VIII International Conference Diseases of Fish and Shellfish. Abstracts Book. Heriot-Watt University, Edinburgh, European Association of Fish Pathologists. pp. P-055.
- **GRANT, A; BROWN, A; COX, D; BIRKBECK, T; GRIFFEN, A.** 1996. Rickettsia like organism in farmed salmon. Veterinary record 138: 423. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262).
- **KUZYK, M; THORNTON, J; KAY, W.** 1996. Antigenic characterization of the salmonid pathogen *Piscirickettsia salmonis*. Infection and immunity 64: 5205-5210. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262).
- **KUZYK, M; BURIAN, J; MACHENDER, D; DOLHAINE, D; CAMERON, S; THORNTON, J; KAY, W.** 2001. An efficacious recombinant subunit vaccine against the salmonid rickettsial pathogen *Piscirickettsia salmonis*. Vaccine 19:

- 2337-2344. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. *Journal of Fish Diseases* 26: 251-262).
- **LANNAN, C; FRYER, J.** 1994. Extracellular survival of *Piscirickettsia salmonis*. *Journal of Fish Diseases* 17: 545-548.
 - **LARENAS, J; CONTRERAS, J; SMITH, P.** 2002. Proyecto “Estado actual de la *Piscirickettsiosis* en Salmones”. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. FONDECYT N°1960976
 - **LARENAS, J; CONTRERAS, J; OYANEDEL, S; MORALES, M; SMITH, P.** 1997. Efecto de la densidad poblacional y temperatura en truchas arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) inoculadas con *Piscirickettsia salmonis*. *Archivos Medicina Veterinaria* 29: 113-119.
 - **LARENAS, J; ASTORGA, C; CONTRERAS, J; SMITH, P.** 1996. Detección de *Piscirickettsia salmonis* en ovas fertilizadas provenientes de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) experimentalmente infectadas. *Archivos Medicina Veterinaria* 28: 161-166.
 - **LARENAS, J; HIDALGO, L; GARCÉS, H; FRYER, J; SMITH, P.** 1995. *Piscirickettsiosis*: Lesiones en salmón del Atlántico (*Salmo salar*) infectados naturalmente con *Piscirickettsia salmonis*. *Avances en Ciencias Veterinarias* 10: 53-58.
 - **LAZCANO-PONCE, E; FERNÁNDEZ, E; SALAZAR-MARTINEZ, E; HERNÁNDEZ-ÁVILA, M.** 2000. Estudios de cohortes. Metodología, sesgos y aplicación. [En línea]. <http://www.insp.mx/salud/42/423_10.pdf>. [Consulta: 17-10-06].
 - **PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE, FACULTAD DE AGRONOMÍA.** 2004. Producción Animal, Producción intensiva de salmones, Estadísticas del rubro de los salmones. [En línea]. http://www.puc.cl/sw_educ/prodanim/peces/sii1.htm. [Consulta: 20-05-2006].
 - **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. *Piscirickettsia salmonis*: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. *Journal of Fish Diseases* 26: 251-262.
 - **FRYER, J; LANNAN, C; GARCÉS, L; LARENAS, J; SMITH, P.** 1990. Isolation of a rickettsiales-like organism from diseased coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in Chile. *Fish Pathology* 25: 107-114.
 - **FRYER, J; MAUEL M.** 1997. The rickettsia: an emerging group of pathogens in fish. *Emerging infectious diseases* 3: 137-144.
 - **GARCÉS, L. H; LARENAS, J; SMITH, P; SANDINO, S; LANNAN, C Y FRYER, J. L.** 1991. Infectivity of a rickettsia isolated from coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Diseases of aquatic organism* 11: 93-97.

- **GARRITY, G.M; WINTERS, M; SEARLES, D.B.** 2004. Taxonomic Outline of the Prokaryotic Bacteriology. **In:** Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2ª ed. [En línea]. p.p. 11. <<http://www.cme.msu.edu/Bergeys/april2001-genus.pdf>>. [consulta: 15-6-2006]
- **HOUSE, M; BARTHOLOMEW, J; WINTON, J; FRYER, J.** 1999. Relative virulence of three isolates of *Piscirickettsia salmonis* for coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. Diseases of Aquatic Organism 35:107-113.
- **OIE.** 2000. Aquatic animal health code. Piscirickettsiosis (*Piscirickettsia salmonis*). Capítulo 2.1.13. [En línea]. http://www.oie.int/eng/normes/fcode/fcode2006_back/en_chapitre_2.1.13.htm. [Consulta: 15-03-07].
- **OLSEN, A; MELBY, H; SPIELBERG, L; EVENSEN, O; HASTEIN, T.** 1997. *Piscirickettsia salmonis* infection in Atlantic salmon, *Salmo salar*, in Norway-epidemiological, pathological and microbiological finding. Diseases of aquatic organism 31: 35-48. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. Piscirickettsia salmonis: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262). *Oncorhynchus kisutch*, in Chile. Bulletin of the European Association of Fish Pathologists 18: 189-191
- **PÉREZ, B; ALERT, A; CONTRERAS, J; SMITH, P.** 1998. Detection of *Piscirickettsia salmonis* in up-stream-migrating coho salmon,.
- **RODGER, H; DRINAN, E.** 1993. Observation of a rickettsia like organism in Atlantic salmon, *Salmo salar*, in Ireland. Journal of Fish Diseases 16: 361-369. (Citado por **FRYER, J; HEDRICK, R.** 2003. Piscirickettsia salmonis: A gram-negative intracellular bacterial pathogen of fish. Journal of Fish Diseases 26: 251-262).
- **SALGADO, R.** 2005. Análisis del desarrollo de la Salmonicultura Chilena. Memoria Ingeniero Agrónomo. Santiago, Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile, Fac. Agronomía e Ingeniería Forestal. Pp.8-10.
- **SALINAS, G; CONTRERAS, J; SMITH, P; LARENAS, J.** (1997) Horizontal transmission and excretion of *Piscirickettsia salmonis* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in fresh water condition. **In:** VIII International Conference Diseases of Fish and Shellfish. Abstract. Heriot-Watt University, Edinburgh, European Association of Fish Pathologists. pp. P-057.
- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2006a. Producción Mundial y Nacional de salmón. [En línea]. <<http://www.salmonchile.cl/frontend/seccion.asp?contid=&secid=3&secoldid=3&subsecid=95&pag=1>>. [Consulta: 15-05-2006].
- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2006b. Producción mundial de salmón y trucha cultivado. [En línea]. <<http://www.salmonchile.cl/files/T4-Mundial%201990-2005.pdf>> [Consulta: 15-05-2006].
- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2006c. Nutrición, Beneficios del salmón. [En línea]. <http://www.salmonchile.cl/frontend/seccion.asp?contid=11&secid=3&secoldid=3&subsecid=18&pag=1>. [Consulta: 20-05-2006].

- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2006d. Industria del salmón, Historia del salmón en Chile.[En línea].<<http://www.salmonchile.cl/frontend/seccion.asp?contid=9&secid=3&secoldid=3&subsecid=16&pag=1>>. [Consulta: 10-08-2006].
- **SALMONCHILE-INTESAL.** 2006e. Informe económico de la salmonicultura 2005, 2006. [En línea]. http://www.salmonchile.cl/files/InformeEconomico_2005.pdf. [Consulta: 20-05-2006].
- **SALMONCHILE-INTESAL.** 2006f. Región de Aysén: Oportunidades y desafíos desde la salmonicultura. [En línea]. <http://www.salmonchile.cl/files/Desarrollo%20Aysén_DEF.pdf>. [Consulta: 20-11-06].
- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2006g. Programa zonal, informes sanitarios y productivos. 2006. [En línea]. <<http://bases.salmonchile.cl/salud/>> [Consulta: 20-12-2006, 15-01-2007, 08-04-2007].
- **SALMÓNCHILE-INTESAL.** 2005. Informes de vigilancia sanitaria y productiva.[En línea].<http://www.salmonchile.cl/frontend/seccion.asp?contid=397&secid=33&secoldid=33&subsecid=117&pag=1>. [Consulta: 20-05-2006]
- **SANCHEZ, V.** 2003. Piscirickettsiosis: El desafío de mantener el control. *Aquanoticias* 80 : 57-62.
- **SANDOVAL, F.** 2004. Presentación del subsecretario de pesca de Chile, Estatus ambiental y sanitario de la acuicultura chilena. [En línea]. <<http://www.subpesca.cl/mostrarchivo.asp?id=284>>. [Consulta: 15-05-2006].
- **SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO.** 1976a. Regulación y comercialización de autovacunas y productos experimentales. [En línea]. <http://www.sag.gob.cl/pls/portal/docs/page/pg_sag_biblioteca/bibl_insyprod/biblio_ins_med/biblio_ins_med_normas/83_autovacunas.pdf>. [Consulta: 01-04-07]
- **SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO.** 1976b. Reglamento de elaboración y comercialización de autovacunas y productos experimentales. [En línea]. http://www.sag.gob.cl/pls/portal/docs/page/pg_sag_biblioteca/bibl_insyprod/biblio_ins_med/biblio_ins_med_normas/83_autovacunas.pdf. [Consulta: 01-04-07]
- **SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO.** 2007. Productos biológicos inmunológicos con registro provisional uso en peces. [En línea]. <http://www.sag.gob.cl/pls/portal/docs/page/pg_sag_biblioteca/bibl_insyprod/biblio_ins_med/biblio_ins_med_listas/lista_peces_registro_provisional.pdf>.[Consulta:01.04.07]
- **SERVICIO NACIONAL DE PESCA. DEPTO. SANIDAD PESQUERA.** 2006. Programa de Control de Fármacos: Sección 1, Control de uso y control de residuos de productos farmacéuticos. [En línea]. <http://www.sernapesca.gob.cl/paginas/ambito_accion/manual_sanidad/programa.php?c=001007008001009>. [consulta: 5-6-2006]

- **SERVICIO NACIONAL DE PESCA. DEPTO. SANIDAD PESQUERA.** Programas sanitarios generales de vacunaciones. 2003. [En línea] <http://www.sernapesca.cl/index.php?option=com_remository&Itemid=246&func=fileinfo&id=306> [Consulta: 10-06-2006].
- **SERVICIO NACIONAL DE PESCA. DEPTO. SANIDAD PESQUERA.** Reglamento Ambiental para la Acuicultura. 2002. [En línea] <http://www.sernapesca.cl/paginas/regulacion_sectorial/listado2.php?c=001006002001>. [Consulta: 10-06-2006].
- **SERVICIO NACIONAL DE PESCA. DEPTO. SANIDAD PESQUERA.** 2001. Programa de Control de Fármacos: Sección 3, Registro de productos farmacéuticos. [En línea]. <http://www.sernapesca.gob.cl/paginas/ambito_accion/manual_sanidad/programa.php?c=001007008001009>. [consulta: 5-6-2006].
- **SMITH, P; VECCHIOLA, I; OYANEDEL, S; GARCÉS, L; LARENAS, J; CONTRERAS, J.** 1996. Antimicrobial sensitivity of four isolates of *Piscirickettsia salmonis*. Bulletin of European Association of Fish Pathologists 16: 164-168.
- **SMITH P.; CONTRERAS, J; LARENAS, J; AGUILLÓN, J; GARCÉS, L; PEREZ, B; FRYER, J.** 1997. Immunization with bacterial antigens: *Piscirickettsiosis*. **In:** Fish Vaccinology. Dev. Biol. Stand. Basel, Karger 90: 161-166.
- **SMITH P.A; OJEDA, P; PIZARRO, P; CONTRERAS, J; LARENAS, J.** 1998. Entry portal of *Piscirickettsia salmonis* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Third International Symposium of Aquatic Animal Health. Baltimore, Maryland, USA.
- **THRUSFIELD, M.** 2005. Veterinary Epidemiology. 3ª ed. Edit. The University Press. Londres, Inglaterra.
- **VENEGAS, C.** 1996. *Piscirickettsia salmonis*: Prospección en fauna marina asociada a cultivo de salmónidos infectados. Periodo invierno-primavera. Memoria de título Médico Veterinario. Santiago, Chile, U. Chile, Fac. Medicina Veterinaria. 95 p.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Variables registradas durante el periodo de engorda, centros 6, 5, 2 y 1.

N° centro	N° jaula	Profilaxis	Intervalo	Vivos	Mort (N°) SRS	Mort.(%) SRS	Densidad prom (kg/m²)	Peso prom.(g)	Temp prom (°C)	Trat. Antib.
6	101	Vac X	1	69,868	232	0.33	0.38	92	10.18	NO
6	102	Vac X	1	70,198	193	0.27	0.33	81	10.18	NO
6	103	Vac X	1	70,816	242	0.34	0.53	133	10.18	NO
6	104	Vac X	1	63,480	20	0.03	0.28	77	9.98	SI
6	105	Vac X	1	131,961	39	0.03	0.63	85	9.98	SI
6	106	Vac X	1	73,973	27	0.04	0.55	132	9.90	SI
6	107	Vac X	1	140,114	86	0.06	0.60	77	10.00	SI
6	111	Vac X	1	63,214	286	0.45	0.40	111	9.98	SI
6	101	Vac X	2	69,278	424	0.61	0.48	124	10.08	NO
6	102	Vac X	2	69,859	226	0.32	0.45	113	10.08	NO
6	103	Vac X	2	70,524	167	0.24	0.70	170	10.08	NO
6	104	Vac X	2	63,160	30	0.05	0.43	112	10.00	SI
6	105	Vac X	2	131,485	55	0.04	0.88	116	10.00	SI
6	106	Vac X	2	73,471	86	0.12	0.75	179	10.10	SI
6	107	Vac X	2	139,028	367	0.26	0.88	108	10.30	SI
6	111	Vac X	2	62,678	418	0.67	0.55	151	10.00	SI
6	101	Vac X	3	68,306	814	1.19	0.68	169	9.93	SI
6	102	Vac X	3	69,114	648	0.93	0.60	156	9.93	SI
6	103	Vac X	3	69,989	429	0.61	0.95	236	9.93	SI
6	104	Vac X	3	62,613	212	0.34	0.60	164	10.30	SI
6	105	Vac X	3	130,355	522	0.40	1.18	157	10.30	SI
6	106	Vac X	3	73,037	114	0.16	1.03	244	10.38	SI
6	107	Vac X	3	138,022	496	0.36	1.23	155	10.85	NO
6	111	Vac X	3	62,363	136	0.22	0.78	217	10.30	SI
6	101	Vac X	4	67,686	212	0.31	0.95	248	10.15	SI
6	102	Vac X	4	68,733	130	0.19	0.88	222	10.15	SI
6	103	Vac X	4	69,587	157	0.23	1.25	326	10.15	SI
6	104	Vac X	4	62,091	402	0.65	0.80	233	10.85	NO
6	105	Vac X	4	128,403	1,491	1.16	1.55	216	10.85	NO
6	106	Vac X	4	72,502	468	0.64	1.38	338	10.98	NO
6	107	Vac X	4	136,616	902	0.66	1.75	224	11.23	NO
6	111	Vac X	4	62,113	176	0.28	1.08	304	10.85	NO
6	101	Vac X	5	67,537	83	0.12	1.35	343	10.50	NO
6	102	Vac X	5	68,604	97	0.14	1.15	301	10.50	NO
6	103	Vac X	5	69,454	94	0.13	1.68	423	10.50	NO
6	104	Vac X	5	61,560	325	0.53	1.10	314	11.23	NO
6	105	Vac X	5	125,571	1,630	1.29	2.13	295	11.23	NO
6	106	Vac X	5	71,759	528	0.73	1.90	467	11.45	NO
6	107	Vac X	5	134,325	1,658	1.23	2.40	316	12.40	SI
6	111	Vac X	5	61,908	134	0.22	1.48	421	11.23	NO
6	101	Vac X	6	67,437	76	0.11	1.78	462	11.10	NO
6	102	Vac X	6	68,436	144	0.21	1.53	395	11.10	NO
6	103	Vac X	6	69,353	74	0.11	2.13	545	11.10	NO
6	104	Vac X	6	60,788	578	0.95	1.40	409	12.40	NO
6	105	Vac X	6	121,770	2,967	2.41	2.70	391	12.40	SI
6	106	Vac X	6	70,222	1,278	1.80	2.53	633	12.38	SI
6	107	Vac X	6	133,495	192	0.14	3.35	442	12.45	NO
6	111	Vac X	6	61,693	159	0.26	1.98	565	12.40	NO
6	101	Vac X	7	67,324	85	0.13	2.33	615	11.83	NO
6	102	Vac X	7	68,244	100	0.15	2.05	534	11.83	NO
6	103	Vac X	7	69,275	60	0.09	2.88	735	11.83	NO
6	104	Vac X	7	60,155	433	0.72	1.90	559	12.45	SI
6	105	Vac X	7	120,087	603	0.50	3.68	539	12.45	NO
6	106	Vac X	7	68,716	1,073	1.55	3.45	879	12.70	SI
6	107	Vac X	7	132,829	534	0.40	4.83	637	12.95	NO
6	111	Vac X	7	61,411	230	0.37	2.60	742	12.45	NO
6	101	Vac X	8	67,213	88	0.13	3.13	823	12.20	NO
6	102	Vac X	8	67,758	442	0.65	2.65	695	12.20	NO
6	103	Vac X	8	69,062	196	0.28	3.93	998	12.20	NO
6	104	Vac X	8	59,852	117	0.19	2.88	840	12.95	NO
6	105	Vac X	8	118,695	989	0.83	5.05	756	12.95	SI
6	106	Vac X	8	68,181	117	0.17	4.78	1,236	13.00	NO
6	107	Vac X	8	130,445	2,211	1.68	6.58	887	13.00	NO
6	111	Vac X	8	61,006	289	0.47	3.65	1,055	12.95	NO
5	102	Sin Vac	1	134,852	248	0.19	1.05	123	11.78	SI
5	106	Sin Vac	1	138,362	659	0.49	1.28	169	11.78	SI
5	101	Sin Vac	1	137,832	1,768	1.31	0.93	110	11.78	SI
5	103	Sin Vac	1	132,801	999	0.76	0.75	88	11.43	SI
5	102	Sin Vac	2	131,381	229	0.17	1.55	183	12.13	SI
5	106	Sin Vac	2	129,682	555	0.43	1.93	261	12.13	SI
5	101	Sin Vac	2	124,915	1,227	0.98	1.18	145	12.13	SI
5	103	Sin Vac	2	123,559	3,424	2.78	1.05	132	12.30	SI
5	102	Sin Vac	3	130,678	340	0.26	2.35	277	12.68	SI
5	106	Sin Vac	3	128,268	334	0.26	2.68	369	12.68	SI
5	101	Sin Vac	3	122,337	1,320	1.08	1.68	214	12.68	SI
5	103	Sin Vac	3	116,106	2,690	2.29	1.55	204	12.60	SI
5	102	Sin Vac	4	129,501	906	0.70	3.10	374	11.98	NO
5	106	Sin Vac	4	127,334	678	0.53	3.60	497	11.98	NO
5	101	Sin Vac	4	116,677	4,757	3.99	2.00	274	11.98	NO
5	103	Sin Vac	4	113,323	1,363	1.20	2.08	287	12.05	NO
5	102	Sin Vac	5	126,854	2,241	1.75	4.25	521	12.00	SI
5	106	Sin Vac	5	125,819	1,258	0.99	4.93	685	12.00	SI
5	101	Sin Vac	5	119,860	1,134	0.94	3.28	412	12.00	SI
5	103	Sin Vac	5	112,163	620	0.55	3.08	423	12.00	SI
5	102	Sin Vac	6	125,846	410	0.32	7.10	736	12.00	SI
5	106	Sin Vac	6	125,126	316	0.25	8.63	946	12.00	SI
5	101	Sin Vac	6	118,757	398	0.33	5.98	652	12.00	SI
5	103	Sin Vac	6	111,697	225	0.20	4.93	622	12.00	SI
5	102	Sin Vac	7	125,442	147	0.12	10.53	980	10.90	SI
5	106	Sin Vac	7	124,742	159	0.13	13.05	1,225	10.90	SI
5	101	Sin Vac	7	118,482	150	0.13	9.13	896	10.90	SI
5	103	Sin Vac	7	111,467	116	0.10	8.40	874	11.33	SI
5	103	Sin Vac	8	111,274	96	0.09	10.30	1,092	10.10	NO

N° centro	N° jaula	Profilaxis	Intervalo	Vivos	Mort (N°) SRS	Mort.(%) SRS	Densidad prom (kg/m³)	Peso prom.(g)	Temp prom (°C)	Trat. Antib.
2	105	Vac X	1	65,316	84	0.13	2.38	207	12.50	SI
2	109	Vac X	1	45,262	138	0.31	1.05	134	12.50	SI
2	108	Sin Vac	1	28,919	81	0.28	0.78	151	12.50	SI
2	112	Sin Vac	1	30,369	131	0.43	0.55	104	12.50	NO
2	105	Vac X	2	64,724	44	0.07	3.88	342	14.85	NO
2	109	Vac X	2	43,987	38	0.09	1.80	230	14.85	NO
2	108	Sin Vac	2	28,621	43	0.15	1.38	272	14.85	NO
2	112	Sin Vac	2	30,022	36	0.12	1.05	195	14.85	NO
2	105	Vac X	3	64,651	22	0.03	6.80	593	12.68	NO
2	109	Vac X	3	43,905	26	0.06	3.38	424	12.68	NO
2	108	Sin Vac	3	28,555	18	0.06	2.73	532	12.68	NO
2	112	Sin Vac	3	29,885	23	0.08	2.00	371	12.68	NO
2	105	Vac X	4	64,585	27	0.04	10.28	909	11.85	NO
2	109	Vac X	4	43,790	31	0.07	5.28	688	11.85	NO
2	108	Sin Vac	4	28,507	22	0.08	4.48	899	11.85	NO
2	112	Sin Vac	4	29,676	41	0.14	3.28	632	11.85	SI
2	105	Vac X	5	64,481	26	0.04	13.90	1,252	11.75	NO
2	109	Vac X	5	43,645	55	0.13	7.35	970	11.75	NO
2	108	Sin Vac	5	28,417	29	0.10	6.20	1,269	11.75	NO
2	112	Sin Vac	5	29,382	30	0.10	4.70	923	11.75	SI
2	105	Vac X	6	64,403	45	0.07	17.35	1,580	11.50	NO
2	109	Vac X	6	43,386	94	0.22	9.25	1,252	11.50	NO
2	108	Sin Vac	6	28,277	32	0.11	7.73	1,608	11.50	NO
2	112	Sin Vac	6	29,155	22	0.08	6.03	1,208	11.50	NO
2	105	Vac X	7	64,268	19	0.03	20.00	1,844	11.50	NO
2	109	Vac X	7	42,926	135	0.31	10.63	1,461	11.50	NO
2	108	Sin Vac	7	28,080	24	0.09	8.33	1,788	11.50	NO
2	112	Sin Vac	7	29,057	14	0.05	6.90	1,410	11.50	NO
1	106	Vac X	1	134,000	0	0.00	0.68	73	10.48	SI
1	107	Vac X	1	134,000	0	0.00	0.95	97	10.48	SI
1	108	Vac X	1	134,000	0	0.00	0.85	92	10.55	SI
1	109	Vac X	1	134,000	0	0.00	0.75	77	10.55	SI
1	106	Vac X	2	129,041	138	0.11	1.08	116	11.05	NO
1	107	Vac X	2	131,698	254	0.19	1.50	159	11.05	NO
1	108	Vac X	2	131,218	217	0.17	1.45	156	11.40	SI
1	109	Vac X	2	133,114	240	0.18	1.15	120	11.40	SI
1	106	Vac X	3	128,121	369	0.29	1.55	174	11.83	SI
1	107	Vac X	3	130,791	430	0.33	2.23	242	11.83	SI
1	108	Vac X	3	130,539	328	0.25	2.15	232	12.60	SI
1	109	Vac X	3	132,152	536	0.41	1.53	166	12.60	SI
1	106	Vac X	4	127,434	379	0.30	2.30	254	13.68	SI
1	107	Vac X	4	129,616	977	0.75	3.23	353	13.68	SI
1	108	Vac X	4	129,994	312	0.24	3.10	338	12.78	SI
1	109	Vac X	4	131,032	454	0.35	2.28	244	12.78	SI
1	106	Vac X	5	126,989	142	0.11	3.38	375	13.60	SI
1	107	Vac X	5	129,169	198	0.15	4.53	497	13.60	SI
1	108	Vac X	5	129,762	57	0.04	4.38	477	14.18	SI
1	109	Vac X	5	130,636	36	0.03	3.35	363	14.18	SI
1	106	Vac X	6	126,375	34	0.03	5.23	585	13.80	NO
1	107	Vac X	6	128,714	40	0.03	6.88	757	13.80	NO
1	108	Vac X	6	129,272	74	0.06	6.83	748	13.45	NO
1	109	Vac X	6	129,958	73	0.06	5.03	548	13.45	NO
1	106	Vac X	7	125,764	191	0.15	7.20	822	12.48	NO
1	107	Vac X	7	128,003	202	0.16	9.55	1,069	12.48	NO
1	108	Vac X	7	128,797	163	0.13	9.08	1,015	12.38	NO
1	109	Vac X	7	129,366	326	0.25	6.88	759	12.38	NO
1	106	Vac X	8	125,100	471	0.38	9.28	1,074	11.73	SI
1	107	Vac X	8	126,960	885	0.69	11.83	1,354	11.73	SI
1	108	Vac X	8	128,186	427	0.33	11.30	1,278	11.60	SI
1	109	Vac X	8	123,579	5,476	4.32	8.90	1,019	11.60	SI

Anexo 2. Análisis de varianza por intervalos. Zona Norte.

Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Norte	1	Mort transi	15	0,69	0,64	45,27	Norte	5	Mort transi	15	0,33	0,22	50,83
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	27,75	2	13,88	13,32	0,0009		Modelo	8,50	2	4,25	2,98	0,0891	
Centros	27,75	2	13,88	13,32	0,0009		Centros	8,50	2	4,25	2,98	0,0891	
Error	12,50	12	1,04				Error	17,12	12	1,43			
Total	40,25	14					Total	25,62	14				
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
1	0,00	4	A				1	1,58	4	A			
2	3,01	4		B			2	1,72	4	A			
3	3,11	7		B			3	3,15	7	A			
Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Norte	2	Mort transi	15	0,36	0,26	39,61	Norte	6	Mort transi	15	0,63	0,56	23,86
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	8,06	2	4,03	3,43	0,0662		Modelo	4,53	2	2,27	10,04	0,0027	
Centros	8,06	2	4,03	3,43	0,0662		Centros	4,53	2	2,27	10,04	0,0027	
Error	14,09	12	1,17				Error	2,71	12	0,23			
Total	22,16	14					Total	7,24	14				
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
2	1,85	4	A				1	1,17	4	A			
1	2,29	4	A				2	1,92	4	A	B		
3	3,50	7	A				3	2,50	7		B		
Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Norte	3	Mort transi	15	0,16	0,02	72,32	Norte	7	Mort transi	15	0,36	0,25	42,95
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	7,46	2	3,73	1,15	0,3490		Modelo	9,67	2	4,84	3,36	0,0693	
Centros	7,46	2	3,73	1,15	0,3490		Centros	9,67	2	4,84	3,36	0,0693	
Error	38,91	12	3,24				Error	17,27	12	1,44			
Total	46,37	14					Total	26,94	14				
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
2	1,37	4	A				2	1,78	4	A			
3	2,71	7	A				1	2,36	4	A			
1	3,22	4	A				3	3,62	7	A			
Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Norte	4	Mort transi	15	0,29	0,17	55,61	Norte	8	Mort transi	11	0,20	0,11	57,26
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	16,01	2	8,01	2,40	0,1331		Modelo	14,33	1	14,33	2,27	0,1662	
Centros	16,01	2	8,01	2,40	0,1331		Centros	14,33	1	14,33	2,27	0,1662	
Error	40,09	12	3,34				Error	56,83	9	6,31			
Total	56,10	14					Total	71,16	10				
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
2	1,61	4	A				3	3,53	7	A			
1	3,57	4	A				1	5,90	4	A			
3	4,08	7	A										

Nota1: Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05) Nota 2: A los valores se le aplicó la transformación de Bliss

Anexo 3. Análisis de varianza. Zona Norte.

Zona	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Norte	Mort transi	116	0,44	0,36	50,67
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	152,03	14	10,86	5,67	<0,0001
Rangos T°	31,51	3	10,5	5,49	0,0016
Profilaxis	10,91	2	5,45	2,85	0,0626
Tto.	47,85	1	47,85	24,99	<0,0001
Rangos Densidad	14,21	3	4,74	2,47	0,0659
Rangos Peso	10,6	3	3,53	1,85	0,1436
Centros	36,94	2	18,47	9,65	0,0001
Error	193,37	101	1,91		
Total	345,4	115			
Test:Tukey					
Error: 1,9146 gl: 101					
Rangos T°		Medias	n		
10	0	0	4	A	
11	2,51	39		B	
13	2,7	35		B	
12	2,88	38		B	
Error: 1,9146 gl: 101					
Rangos Densidad		Medias	n		
0-5	2,44	67	A		
12,6-	2,67	7	A		
5,1-10	2,8	31	A		
10,1-12,5	3,13	11	A		
Error: 1,9146 gl: 101					
Rangos Peso		Medias	n		
501-1000	2,4	27	A		
1501-	2,4	8	A		
0-500	2,69	56	A		
1001-1500	3,03	25	A		
Error: 1,9146 gl: 101					
Profilaxis		Medias	n		
Sin Vac	2,51	22	A		
Vac SRS	2,58	24	A		
Vac X	2,77	70	A		
Error: 1,9146 gl: 101					
Centros		Medias	n		
2	1,87	28	A		
1	2,62	32		B	
3	3,23	56		B	

Nota1: Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05)

Nota 2: A los valores se le aplicó la transformación de Bliss

Anexo 4. Análisis de varianza por intervalos. Zona Centro.

Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Centro	1	Mort.	20	0,32	0,25	41,94	Centro	5	Mort transi	20	0,20	0,11	34,13
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	14,03		2 7,02	4,09	0,0354		Modelo	10,04		2 5,02	2,18	0,1439	
Centros	14,03		2 7,02	4,09	0,0354		Centros	10,04		2 5,02	2,18	0,1439	
Error	29,14		17 1,71				Error	39,20		17 2,31			
Total	43,18		19				Total	49,24		19			
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
6	2,25	8	A				6	3,86	8	A			
4	3,30	8	A	B			4	4,37	8	A			
5	4,51	4		B			5	5,79	4	A			

Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Centro	2	Mort transi	20	0,22	0,13	50,22	Centro	6	Mort transi	20	0,24	0,15	52,20
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	18,68		2 9,34	2,45	0,1160		Modelo	33,74		2 16,87	2,68	0,0975	
Centros	18,68		2 9,34	2,45	0,1160		Centros	33,74		2 16,87	2,68	0,0975	
Error	64,76		17 3,81				Error	107,11		17 6,30			
Total	83,44		19				Total	140,85		19			
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
6	2,82	8	A				5	3,00	4	A			
4	4,22	8	A				6	4,22	8	A			
5	5,35	4	A				4	6,30	8	A			

Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Centro	3	Mort transi	20	0,12	0,02	36,22	Centro	7	Mort transi	20	0,45	0,39	48,94
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	5,19		2 2,60	1,17	0,3349		Modelo	68,82		2 34,41	7,04	0,0059	
Centros	5,19		2 2,60	1,17	0,3349		Centros	68,82		2 34,41	7,04	0,0059	
Error	37,82		17 2,22				Error	83,06		17 4,89			
Total	43,01		19				Total	151,88		19			
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
4	3,78	8	A				5	1,98	4	A			
6	3,95	8	A				6	3,64	8	A	B		
5	5,13	4	A				4	6,66	8	B			

Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV	Zona	Intervalo	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Centro	4	Mort transi	20	0,41	0,34	38,62	Centro	8	Mort transi	16	0,10	0,00	46,06
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor		F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor	
Modelo	31,41		2 15,71	5,84	0,0117		Modelo	4,34		2 2,17	0,73	0,5023	
Centros	31,41		2 15,71	5,84	0,0117		Centros	4,34		2 2,17	0,73	0,5023	
Error	45,72		17 2,69				Error	38,82		13 2,99			
Total	77,13		19				Total	43,16		15			
Test:Tukey							Test:Tukey						
Centros	Medias	n					Centros	Medias	n				
4	3,33	8	A				5	1,74	1	A			
6	3,94	8	A				4	3,86	7	A			
5	6,69	4		B			6	3,91	8	A			

Nota1: Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05)

Nota 2: A los valores se le aplicó la transformación de Bliss

Anexo 5. Análisis de varianza. Zona Norte.

Zona	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
Centro	Mort transf	156	0,23	0,16	46,37
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	155,17	14	11,08	3,03	0,0004
Rangos T°	77,07	3	25,69	7,03	0,0002
Profilaxis	1,29	2	0,65	0,18	0,8379
Tto.	20,13	1	20,13	5,51	0,0203
Rangos Densidad	18,55	3	6,18	1,69	0,1713
Rangos Peso	33,81	3	11,27	3,09	0,0293
Centros	4,32	2	2,16	0,59	0,5552
Error	515,04	141	3,65		
Total	670,21	155			
Test:Tukey Alfa:=0,05 DMS:=1,24300					
Error: 3,6527 gl: 141					
Rangos T° Medias n					
10	3,19	38	A		
13	4,12	10	A	B	
11	4,42	58	A	B	
12	4,83	50		B	
Error: 3,6527 gl: 141					
Rangos Densidad Medias n					
12,6-	3,9	3	A		
0-5	4,11	115	A		
5,1-10	4,49	25	A		
10,1-12,5	5,1	13	A		
Error: 3,6527 gl: 141					
Rangos Peso Medias n					
1501-	2,01	1	A		
1001-1500	3,97	17		B	
0-500	4,44	96		B	
501-1000	4,75	42		B	
Test:Tukey Alfa:=0,05 DMS:=1,65399					
Profilaxis Medias n					
Sin Vac	4,11	53	A		
Vac X	4,54	87	A		
Vac SRS	4,82	16	A		
Error: 3,6527 gl: 141					
Centros Medias n					
5	4,08	29	A		
6	4,17	64	A		
4	4,59	63	A		

Nota1: Letras distintas indican diferencias significativas(p<= 0,05)

Nota 2: A los valores se le aplicó la transformación de Bliss

Anexo 6: Mortalidad (%) acumulada total y por SRS, centro 3.

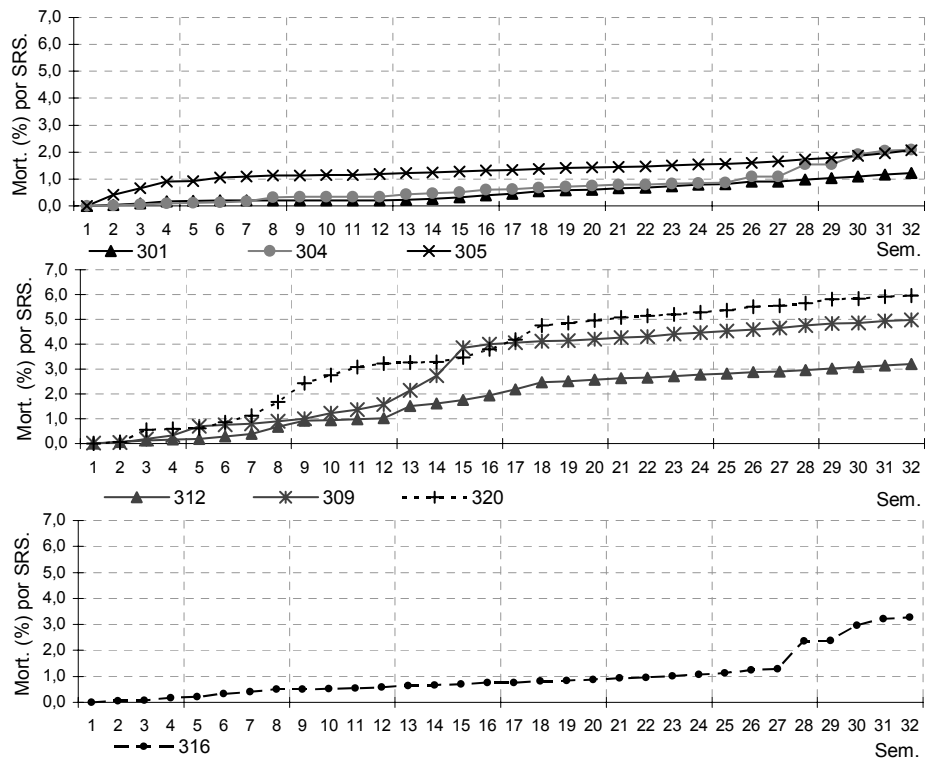
Intervalos	Mortalidad (%)	Jaulas						
		301	304	305	312	309	320	316
1	Total	3,67	2,97	2,90	2,22	1,52	2,11	2,24
	SRS	0,16	0,09	0,90	0,15	0,32	0,60	0,18
2	Total	1,11	6,14	3,64	7,64	1,02	2,81	0,59
	SRS	0,05	0,24	0,23	0,52	0,59	1,08	0,32
3	Total	1,04	1,48	0,67	5,48	0,93	4,66	0,72
	SRS	0,03	0,01	0,07	0,35	0,67	1,55	0,08
4	Total	0,31	0,41	0,36	1,26	3,42	1,18	0,30
	SRS	0,19	0,26	0,12	0,91	2,42	0,58	0,18
5	Total	0,29	0,22	0,18	0,88	0,31	1,21	0,16
	SRS	0,21	0,16	0,11	0,64	0,20	1,16	0,12
6	Total	0,25	0,14	0,15	0,26	0,35	0,34	0,25
	SRS	0,18	0,10	0,11	0,20	0,26	0,33	0,20
7	Total	0,68	1,86	0,31	0,29	0,40	0,35	4,54
	SRS	0,19	0,70	0,19	0,19	0,30	0,35	1,29
8	Total	0,33	2,29	0,45	0,31	0,29	0,37	2,28
	SRS	0,25	0,54	0,34	0,23	0,22	0,32	0,91

Anexo 7: Mortalidad (%) acumulada total y por SRS, centro 4.

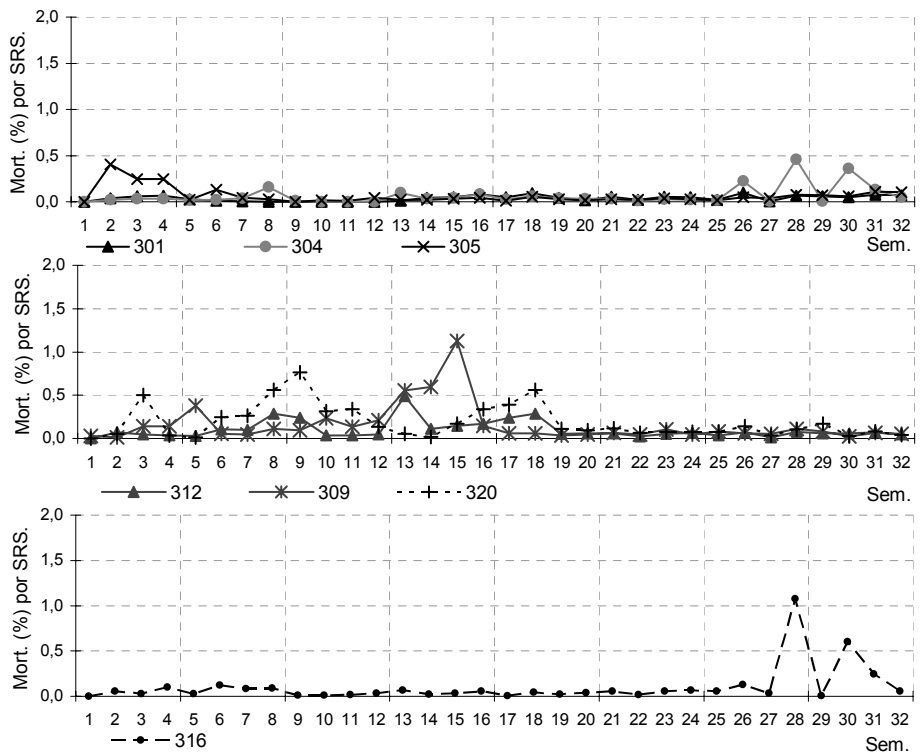
Intervalos	Mortalidad (%)	Jaulas							
		414	416	407	408	411	402	410	413
1	Total	2,20	2,93	0,86	1,79	1,12	1,24	0,78	3,94
	SRS	0,81	0,20	0,18	0,27	0,18	0,25	0,23	0,81
2	Total	1,44	2,83	0,43	0,98	0,36	0,66	0,24	2,23
	SRS	0,94	1,42	0,25	0,52	0,17	0,33	0,17	1,24
3	Total	1,09	0,88	0,53	0,44	0,61	0,64	0,58	0,59
	SRS	0,67	0,45	0,41	0,32	0,44	0,45	0,43	0,35
4	Total	0,53	0,50	0,48	0,49	0,56	0,74	0,32	0,50
	SRS	0,32	0,28	0,36	0,33	0,39	0,49	0,23	0,33
5	Total	0,57	0,53	0,78	0,87	0,96	1,96	0,43	0,83
	SRS	0,42	0,38	0,58	0,62	0,73	1,34	0,30	0,51
6	Total	1,10	1,02	0,79	1,94	4,00	0,92	0,22	2,89
	SRS	0,97	0,96	0,66	1,60	3,75	0,74	0,18	2,32
7	Total	0,96	1,81	4,29	3,84	0,96	1,62	0,21	0,84
	SRS	0,90	1,69	4,04	2,84	0,94	1,29	0,14	0,71
8	Total	0,55	0,68		0,47	0,49	1,80	0,21	0,38
	SRS	0,38	0,59		0,36	0,39	1,54	0,12	0,26

Anexo 8: Mortalidad por SRS centro 3.

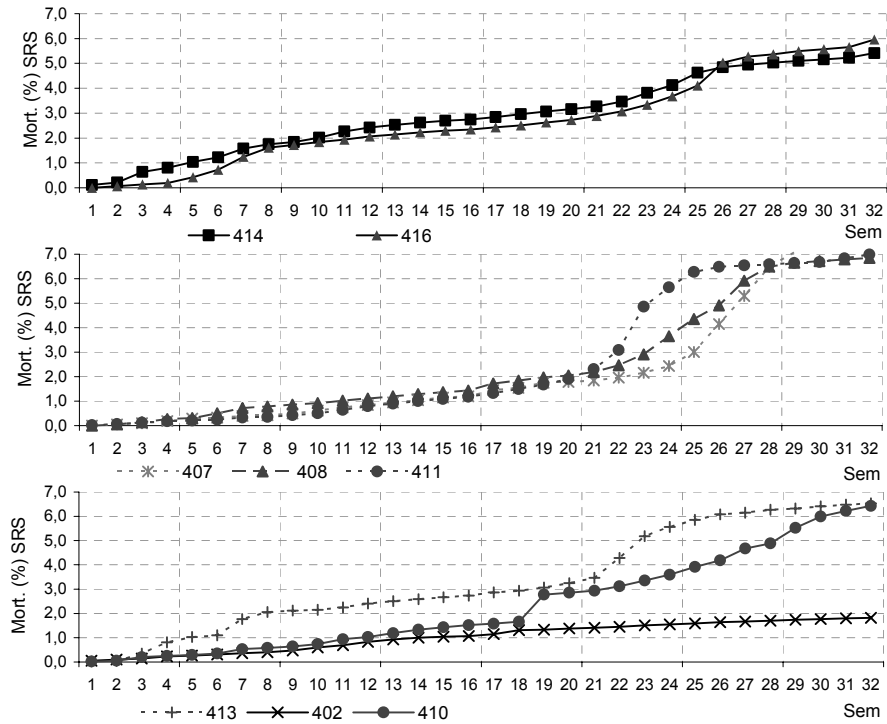
8.1. Mortalidad acumulada (%).



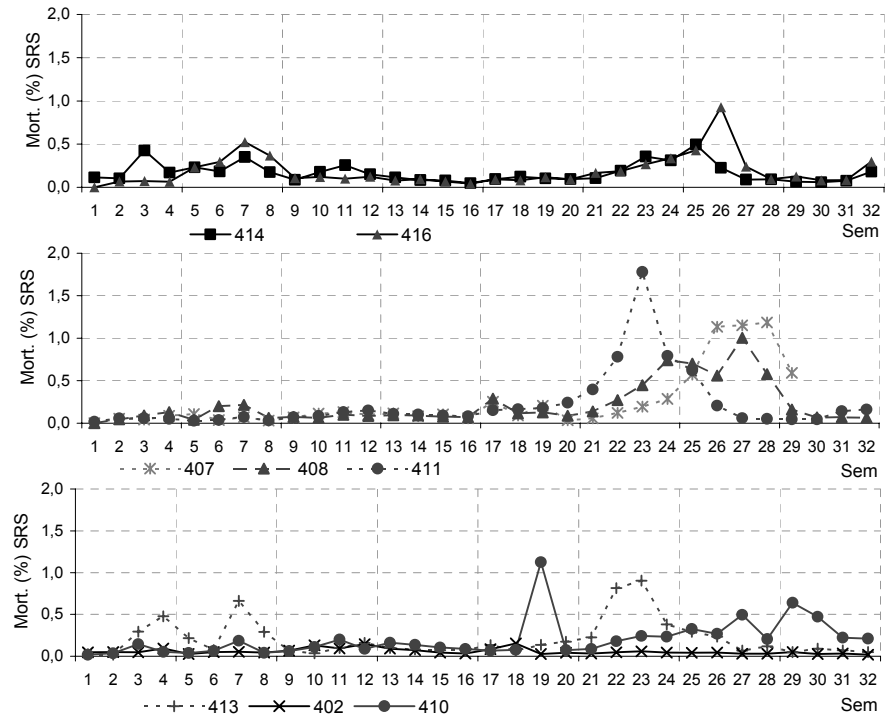
8.2. Mortalidad semanal (%).



Anexo 9: Mortalidad por SRS centro 4.
9.1. Mortalidad acumulada (%).



9.2. Mortalidad semanal (%).



Anexo 10: Análisis de varianza entre grupos con distinto esquema de vacunación, centro 3, zona norte.

Centros	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
3	Mort SRS	56	0,41	0,26	43,46
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	60,83	11	5,53	2,73	0,0089
Rangos T°	0,11	2	0,05	0,03	0,9744
Profilaxis	32,43	2	16,21	8	0,0011
Tto.	22,24	1	22,24	10,97	0,0019
Rangos Densidad	3,98	3	1,33	0,65	0,5847
Rangos Peso	2,08	3	0,69	0,34	0,7953
Error	89,2	44	2,03		
Total	150,02	55			
Test:Tukey					
Rangos T°	Medias	n			
13	3,09	21	A		
11	3,25	13	A		
12	3,31	22	A		
Rangos Densidad	Medias	n			
0-5	3,07	33	A		
5,1-10	3,21	12	A		
10,1-12,5	3,3	7	A		
12,6-	3,65	4	A		
Rangos Peso	Medias	n			
1501-	2,89	3	A		
501-1000	3,19	14	A		
0-500	3,23	29	A		
1001-1500	3,39	10	A		
Profilaxis	Medias	n			
Vac SRS	2,6	24	A		
Sin Vac	3,22	8	A	B	
Vac X	3,96	24	A	B	

Letras distintas indican diferencias significativas ($p \leq 0,05$)

Anexo 11: Análisis de varianza entre grupos con distinto esquema de vacunación, centro 4, zona centro.

Centros	Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
4	Mort SRS	63	0,33	0,18	41,57
F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	86,66	11	7,88	2,26	0,0246
Rangos T°	7,78	2	3,89	1,12	0,3349
Profilaxis	4,58	2	2,29	0,66	0,5222
Tto.	23,35	1	23,35	6,71	0,0125
Rangos Densidad	33,75	3	11,25	3,23	0,0498
Rangos Peso	17,21	3	5,74	1,65	0,19
Error	177,54	51	3,48		
Total	264,21	62			
Test:Tukey					
Rangos T°	Medias	n			
13	3,98	8	A		
12	4,7	16	A		
11	4,83	39	A		
Rangos Densidad	Medias	n			
0-5	3,68	32	A		
5,1-10	4,82	18	A		
12,6-	5,03	2	A		
10,1-12,5	5,8	11	A		
Rangos Peso	Medias	n			
1501-	2,01	1	A		
0-500	3,89	38	A		
1001-1500	5,08	10	A		
501-1000	6,07	14	A		
Profilaxis	Medias	n			
Sin Vac	4,08	24	A		
Vac X	4,94	23	A		
Vac SRS	4,98	16	A		

Letras distintas indican diferencias significativas ($p \leq 0,05$)