

**Estudio de la performance del modelo
Covello-Merkhofer en la medición del riesgo en
planes de vacunación antiaftosa**

Luis Fernando Leanes

Médico Veterinario 1982
Universidad de Buenos Aires

Magister Scientiae - Área: Biometría y Mejoramiento

Escuela para Graduados Alberto Soriano
Convenio Facultad de Agronomía - UBA
Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)

REPÚBLICA



ARGENTINA

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Agronomía

El Rector de la Universidad y el Decano de la Facultad
Por cuanto: el Médico Veterinario Luis Fernando Leanes, egresado de esta Universidad,
natural de la Ciudad de Buenos Aires, ha terminado el 7 de setiembre de 2005 los estudios
correspondientes a la Maestría en Biometría y Mejoramiento.

Por tanto: de acuerdo con lo dispuesto en las normas vigentes en esta Universidad le expedimos
el presente título de Magister de la Universidad de Buenos Aires, área Biometría
y Mejoramiento.

Buenos Aires, 8 de marzo de 2006

Ing. Agr. Lorenzo F. Basco
Decano

Ing. Agr. Eduardo A. Pagano
Secretario Académico
FAUBA



FIRMA DEL INTERESADO

GUILLERMO JAIM ETCHVERRY
RECTOR

NORBERTO P. CORSARO
SECRETARIO DE ASUNTOS ACADÉMICOS

HIGEIA A. F. de FURFARO
DIRECTORA GENERAL (INT.)
DIRECCION DE TITULOS Y PLANES

COMITÉ CONSEJERO

Consejero Principal:

Nidia Nora Abbiati
Lic. en Matemática Aplicada
M.Sc. Biometría

Consejero:

Daniel Omar Maizon
Médico Veterinario
M.Sc. Biometría
Ph.D. Mejoramiento Genético

Consejero:

Ana María Pereyra
Ingeniera Agrónoma
M.Sc. Estadística

JURADO DE TESIS

Presidente: Nidia Nora Abbiati
Lic. en Matemática Aplicada
M.Sc. Biometría

Miembro: Violeta Amelia Sonvico
Licenciada en Estadística
M. Sc. Estadística
Ph.D. Estadística

Miembro: Andrés Maximiliano Pérez
Médico Veterinario
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

Fecha de aprobación de la tesis: 7 de septiembre de 2005

Agradecimientos:

A la FCV de la UBA, INTA, SENASA, OPS y EPG de la FA de la UBA por haber sido y ser mi casa.

A Gerardo Habich, Ernesto Spath y Alberto Guglielmone por ayudarme a decidir la especialidad.

A Violeta Sonvico y a los docentes de la maestría por la proeza pedagógica de especializarme en biometría.

A mis compañeros de los grupos de análisis de riesgo de SENASA: Ricardo Maresca, Marcelo De La Sota, Pablo Verde, Carlos Ameri, Marcelo Ballerio, Leonardo Mascitelli, Ana María Pereyra, Leandro Barcos, Guillermo De Luca, Virginia Pérez, Matías Fernández Madero, Ximena Melón, Mariano Ramos, Mónica Ponce, Miguel Tenaglia, Mónica González, Nora Abbiati, Cristina Alberti y Liliana Layas pues lo que la tesis tiene de AR y de epidemiología lo aprendí con ellos.

A Bernardo Cané pues confiando en nosotros dio base concreta a los conceptos de uso de la opinión experta en decisiones administrativas aquí desarrollados.

A Alicia Hirschhorn por incentivar la presentación del proyecto de tesis.

A los consejeros por las ideas, por las recomendaciones y por las revisiones de los manuscritos. Especialmente a Nora Abbiati por la ímproba tarea de tutelarme.

A Marcelo De La Sota, Gastón María Funes, y Abraham Falczuk por la opinión experta.

A Astrid Pimentel, bibliotecaria de PANAFTOSA por los artículos y libros facilitados.

A Rodolfo Cantet por el apoyo en el proceso de presentación del proyecto y por las sabias sugerencias en el proceso de adecuación de la tesis.

A Leandro Barcos, Luís Fernando Leanes (hijo) y Carolina Leanes por el auxilio con los archivos electrónicos y la edición.

A Judy Mercer, Carolina Leanes, Facundo Leanes, Delfina Leanes y Jennifer Gerson por la revisión minuciosa de los manuscritos.

A Francisco, Sofía, Federico e Ignacio Leanes por portarse bastante bien.

Dedicatoria:

A Male y BB

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Capítulo 1	
Introducción	1
Capítulo 2	
Antecedentes y trabajos relacionados	4
2.1. Epidemiología de la fiebre aftosa en bovinos en áreas en las que se aplica vacunación sistemática	4
2.2. El MER de liberación-exposición para estimar el riesgo de fiebre aftosa	6
2.2.1. El MER de liberación-exposición	6
2.2.2. Pertinencia del MER para estimar el riesgo de fiebre aftosa	7
2.3. Elección del MER entre los modelos utilizados en epidemiología	9
2.3.1. MC utilizados para describir o predecir situaciones en las que la fiebre aftosa ingresa a un nuevo nicho ecológico ...	10
2.3.2. Aplicación de MER para estimar la probabilidad de infección sub-clínica de fiebre aftosa y el riesgo de transporte de animales o productos asociados	14
2.3.3. Resumen de las principales diferencias entre MC y MER	15
2.4. Errores del modelo: variabilidad e incertidumbre	16
2.4.1. Simulación de Monte Carlo	16
2.5. Estimación de parámetros del modelo utilizando opinión experta o resultados experimentales	17
2.5.1. Estimadores bayesianos para combinar opinión experta con resultados experimentales u observacionales	19
Capítulo 3	
Estimación de la probabilidad de contacto entre bovinos infectados por el virus de la fiebre aftosa y terneros susceptibles	21
3.1. Estimación de la Tasa de Prevalencia Residual.....	23
3.1.1. Modelo 1: estimación del número de animales que permanecen infectados luego de la ocurrencia de casos de fiebre aftosa	23
3.1.1.1. Estimación del número de infectados persistentes en los focos	24

3.1.1.2. Estimación del número de infectados persistentes en los establecimientos vecinos a aquellos en donde se produjeron focos	25
3.1.2. Modelo 2: predicción de infectados persistentes en la Ventana de Predicción	27
3.1.3. Predictor de la Tasa de Prevalencia Residual	29
3.2. Modelo 3: estimación de sub-vacunación en bovinos trasladados y del número de animales movilizados	30
3.2.1. Estimación de sub-vacunación en bovinos trasladados.	30
3.2.1.1. Estimación de la probabilidad de vacunación previa al nacimiento del ternero	32
3.2.1.2. Probabilidad de no vacunación de repaso	34
3.2.1.3. Estimación de la probabilidad de traslado de terneros	35
3.3. Interacción entre animales infectados y animales sin vacunación adecuada	35

Capítulo 4

Aplicación del modelo de cuantificación de riesgo a datos de fiebre aftosa en Argentina entre julio de 2000 y diciembre de 2001	37
4.1. Ventanas de Observación/Estimación y de Predicción	38
4.2. Información empleada	38
4.3. Programa para la obtención de las estimaciones	39
4.4. Estimación del vector de Tasas de Prevalencia Residual	40
4.4.1. Modelo 1: estimación del número de bovinos que permanecen infectados luego de ocurrido un foco de fiebre aftosa	40
4.4.2. Modelo 2: estimación de la proporción de animales infectados que persisten como tales transcurrido un lapso dado	43
4.4.3. Tasa de Prevalencia Residual	44
4.5. Predicción de las Tasas de No Vacunación de bovinos trasladados bajo tres escenarios hipotéticos	45
4.6. Predicción del Índice de Riesgo e inferencia estadística	47

Capítulo 5

Discusión y conclusiones.....	52
-------------------------------	----

Apéndice A

Distribuciones estadísticas y estimadores bayesianos.....	58
A1. Distribución binomial	58
A2. Distribución beta	59
A3. Distribución beta-subjetiva	60
A4. Relación entre las distribuciones binomial, beta y beta-subjetiva	61
A4.1. Transformación de una variable aleatoria beta-subjetiva a una beta	61
A4.2. Estimador bayesiano del parámetro θ de una distribución binomial cuando la distribución a priori es beta ...	62
A4.3. Estimador bayesiano del parámetro θ de una distribución binomial a partir de información experta modelada con una beta-subjetiva	63
A5. Distribución multinomial	64
A6. Distribución Dirichlet	66
A7. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial ...	68
A7.1. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando sólo se cuenta con evidencia experimental	68
A7.2. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando se cuenta con evidencia experimental y opinión experta	68
A7.3. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando se cuenta sólo con opinión experta	69

Apéndice B

Cuestionario de consulta a expertos	70
---	----

Apéndice C

Programa en Excel y @Risk para obtener la predicción del índice de riesgo de fiebre aftosa en Argentina entre enero y junio de 2002	73
Bibliografía	95

ÍNDICE DE CUADROS

En el cuerpo principal

Cuadro 2.1	Modelos epidémicos que describen o predicen el comportamiento de fiebre aftosa (fa) ingresada a un ecosistema libre	13
Cuadro 2.2	Cuadro 2.2 Modelos utilizados para estimar la probabilidad de infección residual inaparente de fiebre aftosa (fa)	15
Cuadro 4.1	Distribución posterior de la Tasa de Infección persistente obtenida de la opinión experta y del experimento de Rodríguez et al (1994)	41
Cuadro 4.2	Prueba de hipótesis de Bonferroni de diferencias apareadas entre los tres escenarios.....	51

En el Apéndice C

Cuadro C.1	Registro de focos de fiebre aftosa en Argentina (OIE, 2004)	74
Cuadro C.2	Datos de los focos de fiebre aftosa con estimación de datos faltantes y superficies afectadas	75
Cuadro C.3	Datos de serología (SENASA, 2004)	76
Cuadro C.4	Opinión experta sobre Tasa de Infección persistente (TI)	76
Cuadro C.5	Datos experimentales sobre bovinos portadores e infecciones inaparentes con el virus de la fiebre aftosa (Rodríguez et al, 1994).....	76
Cuadro C.6	Opinión experta sobre porcentaje de contactos en el foco típico (CE)	76
Cuadro C.7	Estimador bayesiano de la Tasa de Infección persistente (TI).....	77
Cuadro C.8	Estimación del número de animales que se infectan por haber estado expuestos en establecimientos donde se produjeron focos y estadísticos descriptivos en la Ventana de Observación/Estimación	78
Cuadro C.9	Estimación bayesiana de prevalencia de reactores en focos (Tsf); en establecimientos vecinos a focos (Tsv) y en establecimientos tras-vecinos (Tst)	79
Cuadro C.10	Estimación del número de animales infectados en establecimientos vecinos y tras-vecinos (valor de la última iteración).....	80
Cuadro C.11	Número total de animales infectados estimado mediante simulación de Monte Carlo y estadísticos descriptivos en la Ventana de Observación/Estimación	81
Cuadro C.12	Opinión experta sobre el período en que se considera que el número de portadores se reduce a la mitad (vida media de la infección)	81

Cuadro C.13	Opinión experta sobre la tasa de faena y de mortalidad de bovinos, población ganadera y días entre el registro y el cierre del foco	82
Cuadro C.14	Simulación de Monte Carlo de la matriz de reducción del número de animales infectados (muestra el valor de la última iteración)	82
Cuadro C.15	Decadencia de la probabilidad del estado de infectado persistente determinada por la vida media de la infección y las tasas de faena y de mortalidad	83
Cuadro C.16	Predicción de la Tasa de Prevalencia Residual en la Ventana de Predicción.....	83
Cuadro C.17	Opinión experta sobre distribución de nacimientos de terneros en un año calendario y simulación de Monte Carlo de probabilidades de nacimientos	84
Cuadro C.18	Estimación de nacimientos de terneros en el período julio a diciembre de 2001 de la Ventana de Observación /Estimación	84
Cuadro C.19	Vectores de probabilidades de vacunación de animales (ternero o adulto) nacidos entre julio y diciembre de para los escenarios E1, E2 y E3, y simulaciones respectivas	85
Cuadro C.20	Matriz $PO_{k \times k}$ de probabilidades de que un ternero nacido en la fecha i tenga oportunidad de ser vacunado en la fecha h de la Ventana de Observación/Estimación	85
Cuadro C.21	Estimación en los tres escenarios del vector $F1_{k \times 1}$ de probabilidades de que la vacunación principal se efectúe previa a la fecha de nacimiento del ternero. Escenarios E1, E2 y E3	86
Cuadro C.22	Vectores de probabilidades de que los terneros nacidos no reciban vacunación debida a repaso asociados a los escenarios planteados: E1; E2 y E3 según opinión experta..	86
Cuadro C.23	Opinión experta sobre edad a la fecha de traslado y simulación de su distribución	86
Cuadro C.24	Estimación del vector de probabilidades de traslado según edad obtenida por simulación de Monte Carlo	87
Cuadro C.25	Estimación de la matriz de probabilidades que un ternero trasladado en la fecha j de la Ventana de Predicción haya nacido en la fecha i de la Ventana de Observación /Estimación	87
Cuadro C.26	Resolución del modelo 3: Predictor del vector de probabilidad de movilizar un ternero sin vacunar en la Ventana de Predicción para los 3 escenarios planteados: E1, E2 y E3	88

Cuadro C.27	Obtención de la estimación bayesiana de la proporción de animales movilizados en base a datos de 1999 publicados (SENASA, 2000) y opinión experta.....	89
Cuadro C.28	Predicción del número de animales movilizados en base a la distribución Dirichlet a posteriori conjugando datos de un año típico y opinión experta	89
Cuadro C.29	Predicción del número de animales movilizados en distintas fechas de la Ventana de Predicción	90
Cuadro C.30	Predicción del Índice de Riesgo en la Ventana de Predicción	91
Cuadro C.31	Prueba de hipótesis de Bonferroni de diferencia de medias de IR entre los tres escenarios planteados	92
Cuadro C. 32	Parámetros estimados de la distribución de contactos entre animales infectados y animales no vacunados en la Ventana de Predicción (parte 1)	93
Cuadro C. 33	Parámetros estimados de la distribución de contactos entre animales infectados y animales no vacunados en la Ventana de Predicción (parte 2)	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1	Proceso de vacunación principal y vacunaciones de repaso explicado mediante el Modelo de Evaluación de Riesgos Liberación-Exposición	6
Figura 2.2	Figura 2.1: Modelo epidémico general (Kermack y McKendrick, 1927)	10
Figura 3.1	Esquema utilizado para predecir el <i>IR</i> de fiebre aftosa.....	23
Figura 3.2	El modelo SIR para predecir el número de portadores a una fecha <i>j</i>	27
Figura 3.3	Árbol escenario asociado al riesgo de movilizar un ternero perteneciente a la cohorte <i>i</i> (Ventana de Observación /Estimación) sin vacunar en una fecha <i>j</i> (Ventana de Predicción).....	31
Figura 3.4	Valores que adopta la probabilidad de que un ternero nacido en la fecha <i>i</i> tenga oportunidad de ser vacunado en la fecha <i>h</i> de la Ventana de Observación/Estimación según relaciones de precedencia entre <i>h</i> e <i>i</i>	34
Figura 4.1	Ventanas de Observación/Estimación y de Predicción	38
Figura 4.2	Distribución posterior de la Tasa de Infección obtenida de la opinión experta y del experimento de Rodríguez et al (1994)	42
Figura 4.3	Estimadores de Media y percentiles (5 y 95%) de animales infectados persistentemente en las fechas de la Ventana de Observación / Estimación (Modelo 1)	43

Figura 4.4	Decadencia de la probabilidad del estado de infectado persistente determinada por la vida media de la infección y las tasas de faena y de mortalidad (Media, P05 y P95)	44
Figura 4.5	Predicción de TPR en la Ventana de Predicción (Media y percentiles 0,95 y 0,05)	44
Figura 4.6	Predicción de la Tasa de No Vacunación de bovinos nacidos en el segundo semestre de 2001 y trasladados en el primer semestre de 2002 bajo los escenarios planteados (Media y percentiles 0,05 y 0,95)	46
Figura 4.7	Predictor del Índice de riesgo; probabilidad de que al menos un ternero no vacunado trasladado en la Ventana de Predicción tenga contacto con un infectado persistente (Media y percentiles 5 y 95%)	48
Figura 4.8	Estimación del número de contactos de riesgo (NCR) bajo los tres escenarios planteados (Media y percentil 0,95).....	50

Declaro que el material incluido en esta tesis es, a mi mejor saber y entender, original, producto de mi propio trabajo (salvo en la medida en que se identifique explícitamente las contribuciones de otros), y que este material no lo he presentado, en forma parcial o total, como una tesis en ésta u otra institución.

Luis Fernando Leanes

RESUMEN

La cíclica y masiva movilización de terneros puede determinar la recurrencia y persistencia de fiebre aftosa. Por ello, en Sudamérica se promueven esquemas de vacunación en función de la dinámica ganadera. Para evaluar mejor estos esquemas se desarrolló y aplicó un modelo estadístico de cuantificación de riesgos para asistir en la evaluación de planes de vacunación sistemática contra la fiebre aftosa de bovinos. El modelo utiliza información sobre la epidemiología de la fiebre aftosa; de la dinámica poblacional y de vacunación recolectada en un período llamado Ventana de Observación/Estimación y la proyecta hacia una fecha futura ubicada en un período llamado Ventana de Predicción en donde se obtuvo un predictor de la probabilidad de contacto entre terneros no vacunados y bovinos residualmente infectados por el virus de la fiebre aftosa. El modelo utiliza estimación de parámetros obtenidos de la opinión experta; de evidencias empíricas; o de la conjugación de ambos mediante estimadores bayesianos de las distribuciones Beta y Dirichlet. El modelo se aplicó a datos de Argentina mediante simulación de Monte Carlo, permitiendo identificar diferencias significativas al 5% entre los efectos de tres alternativas de vacunación comparadas mediante el método de Bonferroni.

Palabras claves: Evaluación cuantitativa de Riesgo, Estimación bayesiana, Simulación de Monte Carlo, Fiebre Aftosa, Vacunación sistemática.

ABSTRACT

The recurrence and persistence of fmd could be the consequence of cyclic and massive transportation of calves. For this reason, vaccination schemes related to livestock dynamic are promoted in South America. To improve the evaluation of vaccination schemes a quantitative stochastic risk assessment model was developed and applied in order to aid in the evaluation of strategies of systematic vaccination of cattle against fmd. The model uses information about fmd epidemiology and about population and vaccination dynamics. The information is collected during a period of time called Observation/Estimation Window and projected to a later time called Prediction Window where a predictor of the probability of contact between non-vaccinated calves with residually fmd infected cattle is obtained. Estimates of the parameters of the model are obtained from: expert opinion; empirical evidence or the conjugation of both by means of Bayesian estimators of the Beta and Dirichlet distributions. Applied to data of Argentina, through Monte Carlo simulation, the model allowed the identification of significant statistical differences among the effects of three different vaccination alternatives compared by Bonferroni test.

Key words: Quantitative Risk Assessment, Bayesian Estimation, Monte Carlo Simulation, Foot-and-mouth Disease, Systematic Vaccination.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La presencia de fiebre aftosa en los países de Sudamérica genera daños a la producción animal. El mayor, es el efecto económico generado por las restricciones a las exportaciones de carnes (Astudillo, 1992). La epidemia de fiebre aftosa iniciada en Argentina en julio de 2000 representó pérdidas de más de mil millones de dólares norteamericanos considerando la suspensión de exportaciones de carnes y otros productos agropecuarios, las pérdidas físicas y el deterioro de los precios de los animales en pie (Gorelik, 2001).

En 1989 los países integrantes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) acordaron articular las acciones de los países en un programa regional denominado Plan Hemisférico de Erradicación de la Fiebre Aftosa (PHEFA) (PAHO, 1988) que tiene como meta erradicar la enfermedad de las Américas antes del año 2009. El objetivo para los países y unidades territoriales de Norteamérica, Centro-América y el Caribe, así como para Chile y la Patagonia Argentina, es preservar la condición de áreas libres, y para el resto del territorio, eliminar la enfermedad aplicando la vacunación (Correa Melo *et al*, 2002).

Bajo ese marco se desarrollaron los programas de control y erradicación de la fiebre aftosa de los países de Sudamérica cuyos componentes programáticos incluyen básicamente: la detección precoz de focos de la enfermedad; el control de focos mediante inmovilización de animales y posibles vehículos mecánicos del virus y vacunaciones en anillo; y la vacunación sistemática de los bovinos (Saraiva, 2003).

La experiencia del PHEFA ha demostrado que, a diferencia de ecosistemas de la fiebre aftosa observados en otros continentes (Leforban y Gerbier, 2002), la persistencia del endemismo de la fiebre aftosa en Sudamérica se encuentra fundamentalmente explicada por la circulación del virus entre bovinos infectados y bovinos no inmunizados que toman contacto entre sí; debido a los movimientos de animales que exigen las formas de producción y comercialización subregionales (Cané *et al*, 2004). En consecuencia resulta clave para el control de la aftosa, la vacunación sistemática de los bovinos y la formulación de calendarios de vacunación en función de la dinámica de los movimientos de esta especie. De lo anterior se desprende que los programas no debieran solamente lograr la vacunación de un alto porcentaje de animales ("cobertura vacunal") sino que esa cobertura debe lograrse en plazos de tiempo ajustados al desafío dado por los movimientos de bovinos.

Con este tipo de esquema, la presencia clínica de la enfermedad pudo ser eliminada dos veces de Argentina mediante el Plan aplicado entre 1992 (SENASA, 1993b) y 1997 (SENASA, 1998) y mediante el Plan de 2001 (SENASA, 2002); de ciertos estados de Brasil entre 1996 (PANAFTOSA, 1997) y 2002 (PANAFTOSA, 2003); y de Uruguay en 1990 (PANAFTOSA, 1991) y en 2001 (PANAFTOSA, 2002). Por el contrario, existen varios casos en que la enfermedad se sostuvo o sostiene como consecuencia de asincronías entre los

calendarios de vacunación y los movimientos de animales, como ocurrió en los Departamentos del Oeste de la Provincia de Buenos Aires en 1992 (SENASA, 1993b), o lo que se señala como causal de persistencia del programa de Venezuela en 2002 (PANAFTOSA, 2003).

La evaluación ex ante o ex post de una campaña de vacunación antiaftosa puede realizarse en función de modelos de evaluación de riesgos que contemplen fuentes de variabilidad o incertidumbre. Un modelo de evaluación de riesgos puede construirse en función de una serie de eventos necesarios para que ocurran casos de fiebre aftosa, ordenados éstos mediante un modelo estadístico que permita la estimación del riesgo. A cada uno de los eventos se le asigna una función de distribución de probabilidad determinada basándose en el conocimiento de información previa. Interrelacionando estas distribuciones mediante un modelo relacional de eventos se llega a obtener un estimador del riesgo y, eventualmente, su distribución de probabilidad empleando algún método de composición de funciones teóricas o distribuciones mezclas (Casella y Berger, 2002); o más comúnmente, distribuciones de probabilidad empíricas a partir de algún método de simulación como el de Monte Carlo.

En el campo sanitario la evaluación de riesgos adquirió relevancia a partir del cierre de la Ronda Uruguay del Acuerdo General sobre Tarifas y Comercio (GATT) en 1993 y la conformación de la Organización Mundial de Comercio (OMC, 1996b) de la que se derivaron una serie de entendimientos incluidos en la denominada acta de Marrakech (OMC, 1996a). Entre éstos se firmó el acuerdo sobre aplicación de medidas sanitarias y fitosanitarias, el que establece en su artículo quinto que *“las medidas sanitarias o fitosanitarias se deben basar en la evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la vida y la salud de las personas y de los animales o para la preservación de los vegetales, teniendo en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes”* (OMC, 1996a).

En el campo de la sanidad animal la organización internacional competente designada es la Organización Mundial de Salud Animal (OIE), en cuyo Código Zoonosológico Internacional fue incluido el procedimiento de análisis de riesgo para la importación de animales y productos animales. El Análisis de Riesgo incluye a la Evaluación, a la Comunicación y al Manejo del Riesgo. La Evaluación es realizada bajo el Modelo de Evaluación de Riesgos (en adelante MER) que contempla: Evaluación de la difusión o liberación, exposición y consecuencias, y especialmente Estimación del Riesgo (OIE, 2002a).

La liberalización del comercio que se produjo desde la instauración de la OMC trajo aparejada una relativa generalización del empleo de MER para regular importaciones de animales y productos de origen animal. El MER, cualitativo o cuantitativo, también fue utilizado para la identificación de factores de riesgo interno y para la categorización de países con relación a determinadas enfermedades, particularmente fiebre aftosa (SENASA, 2000) y Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (Cohen *et al*, 2001; Morley *et al*, 2003). En Argentina se incorpora el uso de estas técnicas en 1993, inicialmente para desarrollar, conjuntamente con los servicios veterinarios de Estados Unidos, el MER de exportación de carnes frescas deshuesadas y procesadas a los Estados Unidos (SENASA, 1993a). Posteriormente se utilizó para la evaluación de riesgos de ingreso del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (PRRS) a la Argentina (SENASA, 1995). En materia de control de riesgos internos se utilizó para determinar, identificar y medir el impacto de los factores de riesgo externos e internos de encefalopatías

espongiformes transmisibles (Cané *et al*, 1993); y para establecer o modificar las barreras sanitarias para la fiebre aftosa (SENASA, 2001a; SENASA, 2001b).

En los casos presentados, el MER se basa en la modelación de la liberación de, y exposición a, un agente infeccioso de una enfermedad para medir riesgos sanitarios y fitosanitarios por importaciones donde:

- a) la evaluación de liberación o ingreso se determina a partir de la probabilidad de ingreso de un agente infeccioso o plaga al país importador desde el país exportador y, dado lo anterior, que persista en su condición infectante luego de ser sometida a los procesos de manufactura; y
- b) la evaluación de la exposición se determina a partir de la probabilidad de que el agente tome contacto efectivo con una persona, animal o planta del país importador. Se la denomina riesgo contacto o riesgo destino (Ahl *et al*, 1993).

El objetivo del presente trabajo fue desarrollar y aplicar un MER ad hoc útil para asistir en la evaluación de planes de vacunación sistemática contra la fiebre aftosa de bovinos bajo distintos escenarios planteados, con relación a:

- a) el número probable de animales infectados en forma subclínica por efecto de focos de fiebre aftosa pretéritos recientes;
- b) la dinámica poblacional, particularmente con relación a nacimientos y destetes;
- c) los flujos corrientes de movimientos de animales.

Con tal objetivo, en el Capítulo 2 se revisa la información y las publicaciones relacionadas a este trabajo: se describe la epidemiología de la fiebre aftosa en lo inherente a áreas bajo plan sistemático de vacunación; se presenta el MER de liberación-exposición y se plantea su validez para abordar el problema de evaluación de efectos de planes de vacunación sistemática contra la fiebre aftosa; se resumen los distintos tipos de modelos de análisis y simulación en epidemiología y se ubica taxonómicamente al modelo utilizado; y por último, se presentan estimadores bayesianos, combinando opinión experta con evidencia empírica para la Tasa de Infectados al momento en que se considera “estabilizado” un foco de fiebre aftosa, y para la probabilidad de traslado de animales en distintas fechas (meses) de un año calendario considerado típico.

Sobre esta base, en el Capítulo 3 se construye un Índice de Riesgo de ocurrencia de focos de fiebre aftosa debido a fallas en los planes de vacunación, utilizando información relevante de la bibliografía y de una consulta a la opinión experta. En el Capítulo 4 se aplica el modelo propuesto sobre un caso concreto, el plan de erradicación de la fiebre aftosa de la Argentina, para información de focos, vacunaciones, nacimientos y movilizaciones hasta diciembre de 2001, y se efectúan predicciones del Índice de Riesgo proyectadas sobre el primer semestre de 2002. Finalmente, en el Capítulo 5 se presenta la discusión y conclusiones del trabajo. En el Apéndice A se detallan las distribuciones utilizadas y los estimadores bayesianos desarrollados o empleados. En el Apéndice B se presenta el cuestionario de consulta a expertos y en el Apéndice C la planilla de cálculo empleada para obtener las estimaciones.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES Y TRABAJOS RELACIONADOS

En este capítulo se describe la epidemiología de la fiebre aftosa en bovinos en áreas bajo vacunación sistemática; se revisan algunos modelos de simulación y aplicaciones utilizadas en epidemiología, basados en el modelo epidémico general y el MER de liberación-exposición del virus de la fiebre aftosa; se plantea la validez de los MER para abordar el problema de evaluación de efectos de planes de vacunación sistemática contra la fiebre aftosa; se ubica taxonómicamente al modelo utilizado y, por último, se presentan estimadores bayesianos para integrar la información dada por expertos con resultados experimentales u observacionales.

2.1. Epidemiología de la fiebre aftosa en bovinos en áreas en las que se aplica vacunación sistemática

La fiebre aftosa es causada por un virus del género Aftovirus, familia picornaviridae. Hay siete serotipos del virus (O, A, C, SAT 1, SAT 2, SAT 3 y Asia 1) y de cada uno existen numerosos subtipos diferenciados por sus características bioquímicas o serológicas. La infección con un serotipo no confiere inmunidad contra los otros serotipos (OIE, 2002b). En Sudamérica los únicos serotipos presentes son el A, el O, y el C, y los subtipos aislados permiten afirmar que, hasta la fecha, el continente es un ecosistema cerrado a la enfermedad (Cané, 2001).

La fiebre aftosa afecta a los animales de pezuña hendida de las especies domésticas y de vida silvestre. Numerosos ensayos experimentales y evidencias empíricas demuestran que la patogenia de la enfermedad presenta diferencias entre especies hospedadoras (Sellers *et al*, 1977). Es particular a cada especie: la vía predilecta del virus de la fiebre aftosa al organismo; la concentración de virus excretado por distintas secreciones; el tiempo durante el cual el animal permanece como portador del agente en el organismo; y la susceptibilidad de la especie a la enfermedad por distintas vías de ingreso del agente (Solyom *et al*, 1980).

Particularmente, la patogenia de la enfermedad en bovinos y bubalinos sin inmunidad, se caracteriza por: una alta susceptibilidad al contagio por inhalación; alta concentración viral en las exhalaciones durante el período clínico de la enfermedad; y largos períodos durante los cuales el agente se mantiene replicándose en las mucosas de orofaringe y esófago (Solyom *et al*, 1980).

Las mencionadas características de la patogenia de la fiebre aftosa en bovinos y bubalinos hacen que estas especies cumplan un rol preponderante en el sostenimiento del agente en Sudamérica, en donde existen áreas de engorde y ferias de ganado hacia las que confluyen animales de muchos orígenes con diferente situación epidemiológica. En estos ambientes, es altamente probable el

contacto entre animales infectados que excretan virus en altas o bajas concentraciones y animales susceptibles carentes de inmunidad, particularmente terneros recientemente destetados. Ello produce casos clínicos de la enfermedad y altas cargas virales, que pueden trasladarse a zonas remotas produciendo un estado de endemismo difuso y recurrente que justifica la aplicación sistemática de vacunación de la población bovina durante varios años. Esta situación difiere con la observada en ecosistemas libres de la enfermedad en donde no se aplica la vacunación y en los que se ejecutan o plantean esquemas reactivos, profilácticos o predictivos sobre una población de bovinos no vacunados expuestos a un desafío infeccioso de potencial o reciente ingreso al sistema (Keeling *et al*, 2003).

Rodríguez *et al* (1994) realizaron una experiencia controlada que representa en escala la epidemiología de un foco de fiebre aftosa en área bajo vacunación sistemática, particularmente la circulación del virus de la fiebre aftosa y la producción de infecciones inaparentes y persistentes cuando ingresa la infección a una población de bovinos con distintos estados de inmunidad. Ello permite contar con información experimental para la estimación de parámetros asociados a la enfermedad.

Por distintas razones, los ovinos y porcinos juegan un rol secundario al del bovino en la transmisión del virus en los países de Sudamérica y, aunque actúan como multiplicadores del agente cuando se afectan, no serían capaces de sostener *per se* una situación de endemismo y no son incluidos en las vacunaciones sistemáticas pero sí en las de emergencia (Cané *et al*, 2004).

La aplicación de esquemas de vacunación con las vacunas elaboradas conforme los estándares recomendados por el Manual de la OIE (OIE, 2002b) modifican drásticamente la patogenicidad de la enfermedad, reduciendo significativamente la probabilidad de contagio y la ulterior excreción viral. La vacuna utilizada en los países de Sudamérica debe proteger al 80% de individuos susceptibles, de la inoculación intradermal de 10.000 “dosis infectantes 50”, aplicadas en dos sitios de la lengua. Esta inoculación debe producir aftosa generalizada en animales no vacunados (OIE, 2002b). Späth *et al* (1995) demostraron que terneros de 20 días, hijos de madres inmunizadas, responden bien a la vacunación. La revacunación entre las dos semanas y los seis meses de vacunación reactiva la memoria inmunitaria, produciendo un efecto denominado “*booster*” que incrementa significativamente la concentración de anticuerpos contra el virus y produce una protección mayor y más prolongada (Solyom *et al*, 1980; Brun *et al*, 1976; Donaldson y Alexandersen, 2002), aceptándose, a los fines prácticos, que animales revacunados detentan una protección cercana al 100% durante un año (Falczuk, 2004, comunicación personal).

Conforme lo descrito, con una vacuna de calidad adecuada, vacunados y revacunados todos los bovinos de una población, la aftosa desaparecería pero, lamentablemente, aún con los planes de vacunación más estrictos, esto no se hace posible pues hay una importante proporción de la población bovina no vacunada, particularmente en las categorías de animales menores nacidos con posterioridad a las fechas de vacunación. Ellos serán el objeto central de análisis.

Los planes de vacunación incluyen vacunaciones principales, en las que se vacuna a todo el rodeo, y vacunaciones de repaso que tienen como objetivo a los terneros nacidos después de la vacunación principal. Idealmente, las vacunaciones principales debieran ejecutarse después de nacido el último ternero y ser de corta duración lo que en general es difícil o impracticable. Si un ternero nace después de la vacunación principal y no es objeto de vacunación de repaso, puede ser

transportado con riesgo de tomar contacto en el destino con un animal infectado no detectado. Este mecanismo es uno de los determinantes de la recurrencia cíclica estacional de la fiebre aftosa, particularmente frente a campañas muy extendidas que no contemplan suficientes vacunaciones de repaso. En la Argentina esto se manifestó hasta 1994 en incrementos en el número de focos de fiebre aftosa registrados en otoño. En la Figura 2.1 se muestra como este proceso puede explicarse desde la coincidencia de riesgos de liberación de, y exposición a, la infección; para ese caso particular, el ternero "b" (nacido con posterioridad a la vacunación principal) depende de las vacunaciones de repaso para llegar protegido al transporte hacia las zonas de engorde.

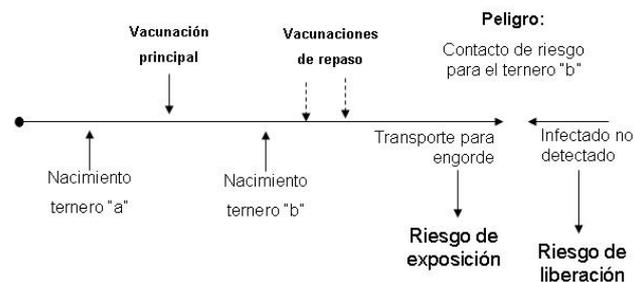


Figura 2.1: Proceso de vacunación principal y vacunaciones de repaso explicado mediante el Modelo de Evaluación de Riesgos Liberación-Exposición.

Por lo expuesto, en algunos casos como el de Argentina, las reglamentaciones contemplan que los calendarios de vacunación deben estar formulados de modo de procurar que ningún ternero pueda ser movilizado sin haber recibido dos dosis de vacuna en el establecimiento de origen (SENASA, 2001a). Ello asegura una protección tal que, aún cuando en destino hubiera un desafío importante, la enfermedad no se manifestaría clínicamente, disminuyendo en forma drástica la carga viral y terminando con la presencia clínica de la fiebre aftosa en el territorio.

Los desvíos al principio anterior determinan la persistencia de ocurrencia clínica de la enfermedad. Ésta estará, entonces, determinada por los factores que confluyen a la probabilidad de contacto entre animales infectados y susceptibles (no vacunados o vacunados ineficazmente), siendo estos factores dependientes de: a) el número de animales infectados en forma inaparente (los casos clínicos manifiestos son objeto de restricciones cuarentenarias o de sacrificio); b) la dinámica de nacimientos; y c) la dinámica de movimientos de animales.

2.2. El MER de liberación-exposición para estimar el riesgo de fiebre aftosa

2.2.1. MER de liberación-exposición

El MER de liberación-exposición adoptado por la OIE (OIE, 2002b) es el desarrollado para estimar riesgo sanitario y ambiental por Covello y Merkhofer (1993), éste se integra por cuatro etapas interrelacionadas pero conceptualmente distintas:

1. Evaluación de liberación o ingreso: consiste en la descripción del potencial de una fuente de riesgo para liberar (o introducir) agentes de riesgo en un ambiente accesible a las personas o a poblaciones animales. Incluye: a) la descripción del tipo, cantidad, sincronización, y probabilidad de liberación (o ingreso) del agente de riesgo y, b) una descripción de cómo estos atributos podrían modificarse como resultado de diversos eventos o acciones.

2. Evaluación de la exposición: consiste en la descripción de la condición y característica de la exposición de personas o animales a la acción del agente de riesgo producido o liberado por una fuente dada. La evaluación de la exposición típicamente incluye: a) una descripción de la intensidad, sincronización, frecuencia y duración de la exposición, b) las vías más comunes de exposición (por ejemplo: ingestión, inhalación, mordedura) y c) el número, especie y características de la población o poblaciones que podrían quedar expuestas al agente de riesgo.

3. Evaluación de consecuencias: consiste en la descripción de la relación entre la exposición específica a un agente de riesgo y las consecuencias sociales y económicas de dicha exposición.

4. Estimación de riesgos: consiste en la integración de los resultados de las tres etapas anteriores (evaluación de liberación, de exposición y de consecuencias) para producir indicadores cuantitativos de riesgo ambiental y/o sanitario. Estos indicadores incluyen: a) el número estimado de personas que experimentan efectos sanitarios de gravedad diversa durante ciertos períodos, b) indicadores de la naturaleza y estimadores de la magnitud de consecuencias adversas al medio ambiente, y c) estimaciones de las distribuciones probabilísticas, los intervalos de confianza y otros medios para expresar la incertidumbre y variabilidad de los indicadores.

El MER es parte del proceso de análisis de riesgo que comprende a la identificación de peligros, a la propia evaluación, al manejo y a la comunicación de riesgo (Ahl *et al*, 1993).

2.2.2. Pertinencia del MER para estimar el riesgo de fiebre aftosa

La ventaja de la aplicación del MER en casos en que se involucran movimientos de animales y productos animales, es que provee un acuerdo para factorizar la cadena de eventos en tres etapas independientes. La independencia de las etapas debe asegurarse estableciendo adecuadamente los límites entre éstas. Esto facilita significativamente el proceso de evaluación de riesgo, ya que, la probabilidad de ocurrencia de enfermedad o infección exótica en un país importador debido a la importación de "1" unidad animal, medida individualmente, se expresa como el producto de las probabilidades evaluadas en las dos primeras etapas del modelo :

$$P(\text{Ingreso} \cap \text{Exposición})_{(1)} = P(\text{Ingreso}) \times P(\text{Exposición}) \quad [2.1]$$

y, la probabilidad de ocurrencia de enfermedad o infección exótica por al menos una unidad animal, cuando ingresan "N" unidades animales:

$$P(\text{Ingreso} \cap \text{Exposición})_{(N)} = 1 - (1 - P(\text{Ingreso} \cap \text{Exposición})_{(1)})^N \quad [2.2]$$

La ecuación [2.2] surge de la distribución de probabilidad binomial con parámetros $P(\text{Ingreso} \cap \text{Exposición})_{(1)}$ y N, modelo adecuado dado que puede asumirse que la probabilidad de ingreso y exposición es la misma para cualquier

animal que ingresa y se están evaluando N experimentos independientes (Johnson y Kotz, 1969).

Las ecuaciones [2.1] y [2.2], para el caso de importaciones, fueron presentadas en el campo de la sanidad animal por Morley (1993) y se encuentran en el texto recomendado por la OIE como guía para los Servicios Veterinarios que necesiten analizar los riesgos asociados a las importaciones (Murray, 2002). Estas ecuaciones conllevan un fuerte supuesto de independencia entre el ingreso de un agente infeccioso en una unidad de producto importada y la exposición de la población susceptible a dicha unidad. Este supuesto se cumple al considerar a la probabilidad de exposición para cualquier unidad importada independientemente de si está o no el agente infeccioso en ella.

La construcción de un MER conduce al establecimiento de límites arbitrarios entre eventos que forman parte de un proceso continuo. Al fijarse estos límites, se deben extremar los recaudos para asegurar el supuesto de independencia, cuando se asuma, verificando y re-verificando que el evento exposición sea independiente del evento ingreso; es decir que la probabilidad de exposición no se modifique cuando se modifica la probabilidad del ingreso.

La tercera etapa del MER (evaluación de las consecuencias) suele realizarse en forma de estudios de impacto económico de ocurrencia de una enfermedad bajo distintos escenarios de difusión en el país importador. En el caso de la fiebre aftosa, la evaluación de las consecuencias resulta relativamente simple, pues la principal implicancia de la aparición de la fiebre aftosa suele ser el cierre de los mercados de carnes, cuyo volumen proporciona la magnitud de las consecuencias y no formará parte de nuestro problema.

La estimación del riesgo de campañas de vacunación antiaftosa, es pertinente abordarla mediante el MER de liberación-exposición pues están dadas las cuatro etapas que lo definen:

1. Evaluación de la liberación del agente: se estima la prevalencia de animales que permanecen infectados de fiebre aftosa como consecuencia de haberla padecido, o de haber estado expuestos al contacto con animales afectados en un establecimiento declarado como foco de la enfermedad. Tal como se plantea en el modelo de Covello-Merkhofer, se estima una probabilidad de liberación del agente de la fiebre aftosa y su variabilidad e incertidumbre mediante el método de simulación de Monte Carlo.

2. Evaluación de la exposición: conforme a lo planteado por Covello-Merkhofer (1993), se describen las características de exposición de una población específica, en nuestro caso la población de terneros vacunados deficientemente, originados en áreas "sin actividad viral" y dirigidos a áreas "con actividad viral". También, para la estimación de la probabilidad de exposición y su variabilidad se emplea el método de Monte Carlo.

El supuesto de independencia entre la prevalencia y la probabilidad de movilización de terneros no vacunados se cumple por cuanto:

- a) se considera a la infección en períodos posteriores a la interdicción, con lo cual la probabilidad de infección no afecta a la probabilidad de traslado de terneros, y
- b) la probabilidad de movilización de terneros en el esquema planteado puede considerarse independiente de la prevalencia residual, pues los

terneros nacidos en contacto con animales portadores son una minoría del total de terneros movilizados.

3. Evaluación de las consecuencias: el evento adverso del modelo es la producción de focos de fiebre aftosa, cuyas consecuencias productivas y comerciales son conocidas ampliamente.

4. Estimación del riesgo: integra los resultados de los tres puntos anteriores, proponiendo un índice de riesgo proporcional a la probabilidad de producción de al menos un foco de fiebre aftosa debido al contacto de un animal infectado con un animal susceptible.

2.3. Elección del MER entre los modelos utilizados en epidemiología

En sanidad animal hay trabajos que modelan contagios (en adelante MC) y otros, entre los cuales se ubica el desarrollado en esta tesis, que utilizan MER. Los elementos y modelos teóricos utilizados tanto por los MC como por los MER no son excluyentes pero hay algunas diferencias entre los trabajos que aplican unos y otros. Las aplicaciones de MC estudian la dinámica de transmisión del agente infeccioso, en tanto que los MER se limitan a valorar la probabilidad de infección en períodos posteriores a los de mayor contagio: generalmente cuando es factible el transporte de animales y sus productos bajo medidas de mitigación que permiten un adecuado nivel de protección.

Como consecuencia de la Ronda Uruguay del GATT, la perspectiva de incremento del comercio mundial y la vigencia del acuerdo sobre la aplicación de medidas sanitarias y fitosanitarias, se incrementó el interés por la utilización de modelos matemáticos o estadísticos en ámbitos de la sanidad animal (también en la protección fitosanitaria e inocuidad de alimentos) frente a dos tipos de situaciones no excluyentes:

- a) para describir o predecir la potencial o concreta invasión de ecosistemas por agentes exóticos (MC); y
- b) para la estimación de la prevalencia residual sub-clínica de agentes infecciosos determinados (o exóticos) que pueden ser, son, o fueron recientemente, endémicos en una zona que exportará ganados o productos hacia otra, cuyo ganado desea protegerse (MER).

Hurd y Kaneene (1993) presentaron un método para clasificar los modelos utilizados en epidemiología. Los modelos asociativos intentan establecer la etiología mediante la observación de factores de riesgo asociados con la enfermedad. Los modelos de proceso intentan describir cuantitativamente el curso de una enfermedad o infección en una población dinámica. Éstos a su vez son clasificados de acuerdo a 5 atributos: distribución de sus resultados (estocásticos o determinísticos); perspectiva de aplicación (estructurales o funcionales); tratamiento matemático del tiempo (discretos o continuos); tratamiento de individuos (discretos o continuos) y método de resolución (analítica o por simulación). Sobre esta base de clasificación se pueden identificar y describir tres géneros de modelos generales: modelos de acción de masa, modelos de cadenas binomiales y modelos de sistemas, también llamados modelos dinámicos híbridos. En términos generales los MC serían cadenas binomiales y los MER se basarían en modelos de sistemas. Se describen a continuación algunos modelos y aplicaciones pertinentes a fiebre aftosa.

2.3.1. MC utilizados para describir o predecir situaciones en las que la fiebre aftosa ingresa a un nuevo nicho ecológico

Los MC utilizan cadenas binomiales (o de transición de estados) para modelar la evolución en el tiempo y en el espacio de enfermedades, siendo las cadenas de Markov un caso especial.

Una referencia importante de los MC es el modelo SIR (Kermack y McKendrick, 1927) que describe la difusión de una enfermedad en una población de individuos homogéneos que se mezclan uniformemente. Es un modelo Markoviano continuo en el tiempo con tres estados ($k = 3$), animales Susceptibles, Infectados y Recuperados, de allí su denominación de modelo SIR. La transición entre estados depende de dos parámetros constantes: infectividad β y duración media de la infección $1/\gamma$.

En la Figura 2.2 se ilustra el proceso básico del modelo SIR; el recuadro amplio punteado grueso encierra el proceso que estudian los MC. El número de estados puede ser ampliado de acuerdo a la enfermedad de que se trate e incluir también el ingreso a la población de nuevos individuos. Algunos de los MER que se presentarán en el próximo punto, y el de este trabajo en particular, utilizan un componente del modelo SIR para estimar la prevalencia residual inaparente de la enfermedad. En la Figura 2.2. el componente que se emplea en este trabajo se incluye en un recuadro más pequeño.

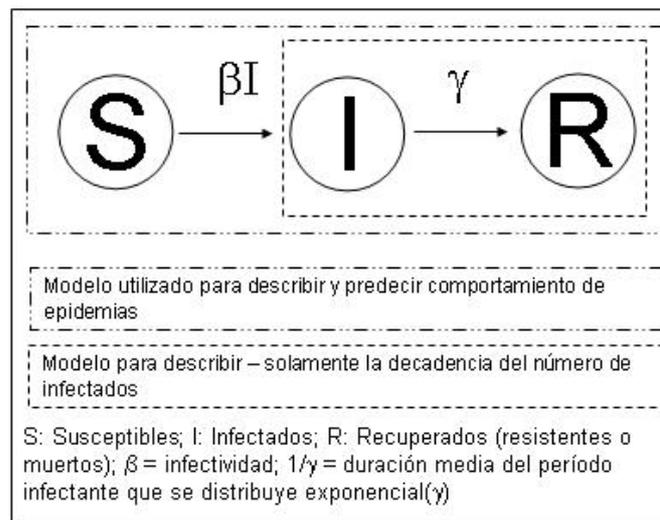


Figura 2.2: Modelo epidémico general (Kermack y McKendrick, 1927)

Se destaca que varias características del SIR aplicado a la epidemiología de ciertas enfermedades son objeto de críticas, en lo que hace al cumplimiento de los supuestos (Becker y Britton, 1999), particularmente:

- 1) la suposición de mezcla uniforme puede no cumplirse;
- 2) la duración del período de incubación puede seguir una distribución distinta de la exponencial;
- 3) la fuerza infectiva, β , puede variar a lo largo del período de infección.

Cuando los supuestos se cumplen satisfactoriamente y la comunidad es cerrada con n individuos, mezclados en forma homogénea particionados en:

$S(t)$: número de susceptibles al tiempo t ($t = 0, 1, \dots$)

$I(t)$: número de infectados

$R(t)$: número de removidos (por recuperación de la enfermedad o muerte)

entonces, la cadena de Markov es:

$$\begin{bmatrix} S(t) \\ I(t) \\ R(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p_{ss} & p_{si} & p_{sr} \\ 0 & p_{ii} & p_{ir} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}^t \begin{bmatrix} S(0) \\ I(0) \\ R(0) \end{bmatrix} \quad [2.3]$$

donde:

p_{ss} : probabilidad de permanencia en el estado susceptible

p_{si} : probabilidad de paso del estado susceptible al infectado

p_{sr} : probabilidad de paso del estado susceptible al recuperado

p_{ii} : probabilidad de permanencia en el estado infectado

p_{ir} : probabilidad de paso del estado infectado al recuperado

Las características de algunas enfermedades y poblaciones hacen necesario introducir modificaciones al modelo SIR. Cuando es posible identificar la generación en la que un animal fue infectado (en general enfermedades con períodos de latencia largos con relación al período de infectividad), el modelo SIR también se puede plantear en períodos de tiempo discretos (Becker y Britton, 1999). Un modelo de este tipo muy utilizado es el Reed Frost desarrollado en los 1920s por Lowell Reed y Wade Hampton Frost (Abbey, 1952, citada por Hurd y Kaneene, 1993). Además de la dimensión temporal, para el estudio de grandes epidemias se puede incluir la dimensión espacial (Ekboir, 1999).

Las aplicaciones de MC utilizadas para describir o predecir situaciones en las que la fiebre aftosa ingresa a un nicho ecológico (emergencia o re-emergencia de la enfermedad) tienen como referencia importante a los trabajos de Miller (1976) para los modelos temporales y Tinline (1972) para la modelización espacial. Ambos se basan en información de la epidemia de fiebre aftosa en el Reino Unido de 1967 y 1968.

En términos generales estos trabajos utilizan modelos de transición de estados para inferir variaciones en la transmisión de la enfermedad mediante indicadores derivados de los parámetros y variables del modelo epidémico general (por ejemplo, $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$) o del modelo Reed Frost. Indicadores comúnmente empleados son el número reproductivo básico ($R_0 = \beta/\gamma$): promedio de infecciones causadas por un individuo infectado durante las etapas iniciales de la epidemia; o la tasa de diseminación en el momento " t " de la epidemia ($TD_t = I_t / I_{t-1}$, con I_t y I_{t-1} infectados en los momentos t y $t-1$), también llamada R_t . El estadístico \hat{R}_0 se utiliza para estimar la cobertura vacunal crítica (V_c) que es la tasa de inmunización o de vacunación (corregido el efecto estocástico de la

respuesta a la vacunación) necesaria para prevenir epidemias ($V_c=1-1/R_0$, Becker y Britton, 1999); o para predecir si el ingreso de una enfermedad en una comunidad producirá una gran epidemia (cuando $R_0 >1$) o si se extinguirá rápidamente (cuando $R_0 <1$) bajo los supuestos del modelo epidémico general. Una estimación de R_t permite inferir el comportamiento de una epidemia bajo distintos supuestos que puedan ser incluidos en la matriz de probabilidades de transición. Las aplicaciones de estos trabajos son muy importantes para fundamentar decisiones sobre escenarios hipotéticos probables a partir de información generada por epidemias pasadas o simuladas (ver Cuadro 2.1).

Cuadro 2.1 Modelos epidémicos que describen o predicen el comportamiento de fiebre aftosa (fa) ingresada a un ecosistema libre

Referencia	Objetivo y características principales del modelo	Tipo de decisión que asiste o puede asistir y escenario posible de aplicación
Miller (1979)	Evaluar impacto de fa en los Estados Unidos (EEUU). Modelo SIR, separa R en Removidos e Inmunes (por vacunación y por convalecientes).	Definición de políticas de prevención de, y reacción ante, un eventual ingreso de fa (eifa) a los EEUU.
Garner y Lack (1995)	Evaluar impacto de fa, peste porcina clásica y viruela ovina en Australia. Modelo integrado epidemiológico-económico.	Definición de acciones para el control de eifa y otras enfermedades mediante zonificación del territorio australiano.
Durand y Mahul (1999)	Modelar la R_t de epidemias de fa en Francia. Modelo de transición de estados extendido.	Definición de estrategias efectivas inmediatas ante un eventual ingreso de fa a Francia.
Ferguson <i>et al</i> (2001)	Analizar factores de riesgo para modelar temporal y espacialmente la dinámica de la fa durante la epidemia de 2001 en Gran Bretaña. Modelo de transición de estados.	Definición de medidas de control frente a futuros brotes de fa en Gran Bretaña o ambientes extrapolables.
Gerbier <i>et al</i> (2002)	Investigar diseminación de fa de entre establecimientos. Modelo temporal y espacial discreto aplicado a datos de fa del Reino Unido de 1967 y 1968.	Definición de medidas de control inmediato ante epidemias futuras, en las que importe el impacto de la heterogeneidad entre animales.
Tomassen <i>et al</i> (2002)	Desarrollar árbol de decisión bajo distintos escenarios partiendo. Modelo epidemiológico basado en un enfoque SIR.	Elección de medidas de control durante los primeros días posteriores a la declaración de un foco de fa
Keeling <i>et al</i> (2003)	Evaluar efecto de distintos esquemas de vacunación en Gran Bretaña. Modelo estocástico de simulación espacial el estado de infección de cada rebaño se predice diariamente.	Definición de estrategias de acción inmediatas para prevenir o eliminar un eventual brote de fa ante su posible o eventual ingreso a Gran Bretaña.
Schoenbaum y Terry Disney (2003)	Evaluar consecuencias económicas y epidemiológicas de distintas alternativas de mitigación de focos hipotéticos de fa en EEUU. Modelo de transición de estados.	Definición de estrategias de acción frente a un eifa a los EEUU.
Bates <i>et al</i> (2003)	Simular efecto de estrategias suplementarias de las acciones obligatorias ante epidemias hipotéticas de fa. Modelo de transición de estados temporal y espacial.	Definición de estrategias de acción frente a eifa a los EEUU.
Ap Dewi <i>et al</i> (2004)	Predecir el número de casos de fa en los primeros 100 días de un brote como el registrado en el Reino Unido en 2001. Modelo de transición de estados.	Definición de medidas de control frente a futuros brotes de fa en Gran Bretaña o ambientes extrapolables.
Carpenter <i>et al</i> (2004)	Analizar transmisión del virus de la fa dentro de un rodeo hipotético de 1000 vacas lecheras bajo distintos supuestos de prevalencia clínica al momento de la intervención y tasa de contacto. Modelo de transición de estados.	Definición de medidas de vigilancia y contingencia para detectar casos de fa en grandes establecimientos ante su eventual ingreso.
Pérez <i>et al</i> (2004)	Evaluar el efecto de las medidas de control aplicadas en Argentina en 2000-2002 sobre el coeficiente de transmisión entre rodeos y en la distribución espacial de la enfermedad. Modelo de transición de estados.	Definir medidas de alistamiento para el control de la fa en un escenario como Argentina sin vacunación o por tipos virales de fa distintos de los presentes en la vacuna.

2.3.2 Aplicación de MER para estimar la probabilidad de infección sub-clínica de fiebre aftosa y el riesgo de transporte de animales o productos asociados

Uno de los trabajos más citados es el de Morley (1993), quien plantea una metodología para la evaluación de riesgos aplicada al comercio de animales y productos.

Bajo el modelo de evaluación de riesgo de liberación-exposición y consecuencias planteado por Covello y Merkhofer (1993) la probabilidad de liberación incluye a la estimación de la probabilidad de infección de ciertas enfermedades de interés para el comercio cuyas implicancias en el riesgo se desea analizar. Ésta incluye la prevalencia residual sub-clínica que integra el factor de Riesgo País descrito en la metodología de análisis de riesgo de importaciones recomendada en el Artículo 1.3.2.4 del código de la OIE (OIE, 2002a). Los otros factores de este MER incluyen al Factor Producto y al Factor Destino, que no se plantean en este trabajo relativo a animales (y no productos) y porque, como se señaló en el Capítulo 1, el objetivo es desarrollar un predictor de la probabilidad de contactos, y no de contagios. En la estimación de Riesgo Destino y en la evaluación de las consecuencias se tienen en cuenta MC (ejemplo: USDA, 2002).

Para la estimación de la prevalencia residual sub-clínica integrante del Riesgo País ciertos elementos del modelo SIR pueden aplicarse ventajosamente. Sin embargo, la estimación de la prevalencia sub-clínica puede no estar basada en la modelación de contagios y, por consiguiente, sólo incluir a algunos de los parámetros del modelo SIR o no incluir ninguno.

Antecedentes de este tipo de evaluaciones cualitativas o cuantitativas con referencia a la fiebre aftosa y bajo situaciones análogas a las de la evaluación de riesgo de liberación que se plantea en este trabajo se presentan en el Cuadro 2.2.

Cuadro 2.2 Modelos utilizados para estimar la probabilidad de infección residual inaparente de fiebre aftosa (fa)

Referencia	Objetivos y características principales del modelo	Tipo de decisión que asistió
Morley (1993)	MER de enfermedades animales. Estadístico basado en el número de focos de los 12 meses previos, animales por rodeo y la duración promedio de la enfermedad.	Importación de animales o productos y aplicación de medidas de mitigación (método).
Gimeno <i>et al</i> (1994)	MER de fa. Utiliza la máxima tasa de prevalencia registrada en animales expuestos en años previos. Modelo determinístico.	Importación desde la Unión Europea (UE) de carnes ovinas de Argentina.
Astudillo <i>et al</i> (1997)	MER de fa. Estimador basado en datos de expertos (información subjetiva). Modelo estocástico.	Importación de carnes bovinas de Sudamérica.
PANAFTOSA (1995)	MER de fa de Uruguay y Mesopotamia Argentina. Modelo estocástico.	Importación de carnes desde CARICOM.
SENASA (1994)	MER de fa propuesto por Argentina. Basado en método descrito por Morley (1993)	Importación desde EEUU de carnes bovinas de Argentina.
SENASA (1995)	MER de FA acordado con USDA-APHIS. Modelo estocástico que contempla la exposición e infección de animales a partir de focos y distribuciones estadísticas con parámetros estimados en forma subjetiva.	Importación desde EEUU de carnes bovinas de Argentina.
Yu <i>et al</i> (1996)	MER de fa por importación de carne bovina deshuesada.	Importación de carnes bovinas desde países afectados de fa.
USDA (1997)	MER de fa por importación de carne bovina deshuesada. Modelo estocástico	Importación desde los EEUU de carnes bovinas de Argentina.
USDA (2002)	MER de fa por importación de carnes bovinas desde Uruguay. Modelo estocástico en el que interviene la historia de fa del país (número y magnitud de focos), tamaño de los rodeos y tasa de extracción.	Decisión de importación de carnes bovinas de Uruguay desde los EEUU.

2.3.3. Resumen de las principales diferencias entre MC y MER

Las principales diferencias entre los MC y MER presentados se pueden resumir en los siguientes puntos:

- a) Las aplicaciones de MC describen ecosistemas que se transforman radicalmente por el ingreso y diseminación de un agente infeccioso entre una gran proporción de susceptibles, con lo cual la composición de susceptibles, infectados y recuperados se transforma radicalmente. En cambio, los MER se emplean para modelar transformaciones que ocurren más lentamente y la mutación del ecosistema no es tan marcada (ejemplo: ver Morley, 1993 en Cuadro 2.2).
- b) Típicamente, en los MC se asume que en el estado inicial la totalidad de la población es susceptible; y luego de pasar por un período dinámico se llega a un equilibrio; interesa estudiar el período dinámico. En cambio, en los MER para la estimación del Riesgo País los ecosistemas son relativamente más estables. En el momento inicial parten de una proporción alta de animales inmunizados y de un número variable de animales infectados y, si bien registran modificaciones a lo largo del período en estudio, éstas no alcanzan la magnitud del cambio registrado

en los MC. Interesan los períodos menos dinámicos y se trabaja bajo supuestos de estabilidad. Si se registran cambios respecto de este supuesto de estabilidad suele decidirse la inmediata suspensión del comercio (ejemplo: ver USDA, 2002 en Cuadro 2.2).

- c) Por lo anterior, en el modelado de epidemias interesa obtener estadísticos que incluyan a los dos parámetros del modelo SIR y a la relación de infectados, susceptibles y recuperados a lo largo de distintos períodos de la misma (ejemplo: R_0 y R_t). Dichos estadísticos no son necesariamente aplicados en las metodologías de evaluación de riesgo (MER).
- d) Los escenarios de utilización de los resultados son diferentes. Los MC suelen asistir a decisiones remotas o hipotéticas, en cambio, los MER responden a decisiones específicas referidas a medidas de mitigación que deben adoptarse en el corto plazo (Cuadros 2.1 y 2.2).

2.4. Errores del modelo: variabilidad e incertidumbre

Aunque los conceptos de variabilidad e incertidumbre puedan confundirse, en el proceso de resolución del modelo presentado para determinar el Índice de Riesgo de un plan de vacunación de fiebre aftosa, sus diferencias deben ser explicitadas para favorecer el proceso de decisión al que está orientado el predictor y para dar al usuario elementos de conocimiento, sobre la falibilidad del mismo y sobre los posibles caminos para perfeccionarlo.

La variabilidad se refiere a las diferencias reales e identificables entre los individuos de la población sobre la que se conduce la inferencia y no puede ser reducida con mejores mediciones. En cambio, la incertidumbre está referida a errores de medición o desconocimiento de ciertas variables, o a deficiencias del modelo planteado. En algunos casos, esta última puede disminuirse obteniendo nueva información.

En el presente modelo, la variabilidad y la incertidumbre existente sobre cada uno de los términos de las ecuaciones presentadas son abordadas mediante la asignación de distribuciones de probabilidad consideradas apropiadas para describir el comportamiento de cada variable. Los parámetros de estas distribuciones de probabilidad se estiman a partir de información obtenida de la bibliografía y, cuando ésta no existe o resulta insuficiente, de la opinión de expertos consultados con este propósito.

Dada la relativa complejidad de las ecuaciones planteadas, para la obtención de las estimaciones se propone utilizar el método de Monte Carlo.

2.4.1. Simulación de Monte Carlo

Para poder expresar la variabilidad de los modelos a utilizar se necesita conocer la función de distribución de probabilidad de los estimadores que se proponen, con el objeto de realizar inferencias puntuales y calcular percentiles.

Dada la complejidad de las ecuaciones de los modelos empleados, el camino más práctico para efectuar inferencias en los rangos de interés es mediante algoritmos empíricos como el de Monte Carlo.

El método de Monte Carlo fue desarrollado en 1946 por Stanislaw Ulam, para obtener resultados numéricos a problemas de solución analítica complicada (Metropolis y Ullam, 1949 citado por Metropolis, 1987).

Los pasos necesarios para ejecutar el modelo Monte Carlo incluyen (Mierzwicki, 2003):

- 1) resumir matemáticamente el problema en forma de un modelo único o varios modelos combinados;
- 2) a las variables que no estén bajo control del diseño se les debe asignar distribuciones de probabilidad conocida, con parámetros que se consideren apropiados por antecedentes empíricos o deducciones y consideraciones teóricas;
- 3) incorporar las distribuciones de probabilidad asociadas con cada variable aleatoria en el modelo;
- 4) deben establecerse las variables no aleatorias que están bajo el control del diseñador y mantenerlas constantes.

Una vez que se cuenta con esta información, mediante un algoritmo, se selecciona aleatoriamente un valor del dominio de cada una de las distribuciones de probabilidad y se resuelve el modelo con esos valores, obteniendo un valor de la variable modelada. Esta operación se repite tantas veces como sea necesario hasta lograr un número de muestras tal que, agregando nuevos elementos a la distribución empírica, los parámetros logrados no varían más allá de un margen preestablecido.

Para resolver este problema se utilizan programas de computación que cuenten con funciones que desarrollan estos algoritmos, como las planillas de cálculo, aunque resulta conveniente proveerse de programas con funciones macro específicas. En este trabajo, para el problema planteado se utilizó el programa comercial @Risk ® (Palisade, 2002) adosado a una planilla de cálculo Excel ® (Microsoft, 2003).

2.5. Estimación de parámetros del modelo utilizando opinión experta o resultados experimentales

Los parámetros del modelo pueden estimarse, esencialmente, de dos fuentes: evidencias empíricas u opinión experta.

Murray (2002) propone tres abordajes para desarrollar funciones de probabilidad aplicables al Análisis de Riesgo, a partir de estas fuentes de información:

- a) ajustar los datos empíricos a una distribución de probabilidad utilizando un enfoque paramétrico o no paramétrico;
- b) utilizar un enfoque puramente subjetivo empleando opinión experta;
- c) utilizar un enfoque combinado que incorpore los datos empíricos y la opinión experta aplicando la teoría bayesiana.

Debe notarse que para diseñar este tipo de modelos, cuyo objetivo es asistir en decisiones operativas de peso económico y político de significancia, siempre es necesario acudir a la opinión experta sobre un número variado de aspectos que abarcan numerosas disciplinas y especialidades aún dentro de una misma materia.

La opinión experta es necesaria tanto para dar forma a las relaciones entre las variables como para asignar funciones de distribución de probabilidad y sus parámetros. Esta opinión también complementa o reemplaza a la evidencia experimental cuando ésta es escasa o incompleta.

Transformar la opinión experta en un valor de probabilidad no es una tarea compleja, pero existen numerosos factores que pueden generar sesgo en los resultados. Por ejemplo, los individuos pueden tender a dar más peso a la información que les es más próxima en el tiempo; a otorgar un peso desmesurado a aquella información referida a experiencias propias cercanas; a establecer mecanismos rígidos para aceptar evidencias nuevas; y a exagerar conscientemente la precisión de sus afirmaciones para aparentar idoneidad (Cullen y Frey, 1999).

Investigaciones del campo de la psicología indican que no pueden obtenerse estimaciones precisas sobre probabilidad simplemente pidiendo a un individuo que asigne un valor de probabilidad. Los métodos subjetivos heurísticos, o rigurosamente analíticos y racionales, introducen sesgos en los estimadores así obtenidos, aún en casos de individuos experimentados en proveer estimaciones y familiarizados con la teoría de la probabilidad (Merkhofer, 1987). De acuerdo a Covello (1983; 1992) se han identificado 47 factores conocidos que influyen sobre la percepción de los riesgos por lo que, para minimizar el impacto del sesgo en la opinión experta, se han desarrollado métodos de taller mediante los cuales se brinda un marco de información previa a los individuos y se promueve una retroalimentación para obtener estimaciones más ajustadas (Murray, 2002).

Para consolidar dos o más opiniones distintas, Clemen y Winkler (1999) clasifican a los métodos en dos tipos: matemáticos o mecánicos; y de consenso. En el abordaje matemático las estimaciones provistas por los expertos son expresadas como probabilidades subjetivas y combinadas con métodos matemáticos por quien toma la decisión. En el abordaje por consenso, el objetivo es obtener una opinión única alentando la interacción entre los expertos.

Desde un punto de vista práctico, en el análisis de riesgo que implique una decisión de estado, el abordaje realista es el del consenso y, cuando éste no se obtiene, confiar la decisión en la opinión de la dependencia subalterna con competencia específica en la temática abordada o en quien ejerza las facultades de la propia administración.

En Argentina el procedimiento administrativo seguido frente a dictámenes (cuali o cuantitativos) es que, ante dos pronunciamientos de igual rigurosidad técnica, provenientes de personas autorizadas, prevalece aquella que es emitida por alguien que se desempeña en el ámbito oficial, y, si ambas son del ámbito oficial, aquella que tiene el objeto de la materia en cuestión dentro de su competencia exclusiva (Ponce, 2004, comunicación personal).

En los Estados Unidos, ante el análisis de riesgo de importación de limones desde Argentina, una sentencia judicial citó jurisprudencia anterior en sentido similar al expresado por Ponce (2004, comunicación personal). La Corte Suprema de los Estados Unidos se manifestó en el siguiente sentido: cuando los especialistas expresan puntos de vista conflictivos, una dependencia del estado debe poder aplicar su poder de discrecionalidad a favor de la opinión razonable de sus propios expertos calificados, aún cuando una corte pueda encontrar puntos de vista contrarios más persuasivos (USSC, 1989).

Para el problema planteado en este trabajo, la opinión experta fue obtenida mediante una encuesta precedida por conferencias telefónicas, en las que se reprodujeron, en la medida de lo posible, los lineamientos desarrollados en conjunto entre la agencia de laboratorios veterinarios del Reino Unido y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (Murray, 2002). Luego, se solicitó a un único experto considerar los resultados y aplicar su criterio y discrecionalidad para consolidarlos en un único conjunto de datos.

2.5.1. Estimadores bayesianos para combinar opinión experta y resultados experimentales u observacionales

A diferencia de la teoría clásica, en la estimación bayesiana se asume que los parámetros son variables aleatorias que tienen distribuciones anteriores, que usualmente reflejan la fortaleza de la convicción sobre los posibles valores que pueden asumir. El problema principal es la combinación de esa convicción anterior con datos de evidencias empíricas provenientes de experimentos, resultados de muestreo u observaciones.

En términos generales, si $h(\theta)$ es la distribución a priori de θ y se desea combinar esta información con evidencia directa respecto de θ , a partir de datos muestrales que surgen del estadístico $\mathbf{W} = u(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n)$, se determina la distribución posterior de θ mediante la ecuación:

$$\varphi(\theta|\mathbf{w}) = \frac{f(\theta, \mathbf{w})}{g(\mathbf{w})} = \frac{h(\theta) f(\mathbf{w}|\theta)}{g(\mathbf{w})} \quad [2.4]$$

donde $f(\mathbf{w}|\theta)$ es la distribución muestral de \mathbf{W} dado $\theta = \theta$, $f(\theta, \mathbf{w})$ es la distribución conjunta de θ y \mathbf{W} , y $g(\mathbf{w})$ es la distribución marginal de \mathbf{W} (Freund y Walpole, 1990). θ puede ser tanto un escalar como un vector.

Una vez que se alcanza la distribución posterior de θ se la puede emplear para obtener estimadores, por ejemplo, el valor esperado y su varianza, o enunciados de probabilidad sobre el parámetro.

En el Apéndice A se presentan dos estimadores bayesianos, uno para el parámetro θ de una distribución binomial (ver A1. a A4.3.) y otro para el vector de parámetros \mathbf{P} de una distribución multinomial (ver A5. a A7.2.).

El primer estimador surge de combinar información muestral, que se distribuye binomial, con opinión experta, que puede modelarse desde una distribución beta-subjetiva. El objetivo es obtener la estimación de la fuerza infecciosa al momento en que se considera "estabilizado" un foco de fiebre aftosa. La distribución a priori $h(\theta)$ empleada es beta, con parámetros que surgen de la distribución beta-subjetiva ajustada a la opinión experta, cuando se consulta respecto del porcentaje de animales que permanecerían como portadores, una vez transcurrido un foco de fiebre aftosa. De la experiencia de Rodríguez *et al* (1994), mencionada anteriormente, se obtiene el valor del estadístico \mathbf{W} , cantidad de animales que permanecen como portadores finalizado el foco de aftosa, que sigue una distribución binomial. Un estimador similar, pero con distribución a priori no informativa, se emplea en la estimación de la prevalencia de reactores en focos y en establecimientos vecinos y tras-vecinos a focos.

El segundo estimador surge de combinar información observacional, que se distribuye multinomial, con opinión experta, que puede modelarse desde una distribución Dirichlet. Se lo emplea para modelar la probabilidad de traslado de animales en distintas fechas (meses) de un año calendario considerado típico.

CAPÍTULO 3

ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE CONTACTO ENTRE BOVINOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA FIEBRE AFTOSA Y TERNEROS SUSCEPTIBLES

En base a las ecuaciones [2.1] y [2.2] se propone el siguiente Índice de Riesgo (IR):

$$IR = 1 - (1 - P(\text{Contacto_de_riesgo}))^M \quad [3.1]$$

con:

$$P(\text{Contacto_de_riesgo}) = P(\text{animal_inf}) \times P(\text{susc_mov}) \quad [3.2]$$

donde:

$P(\text{animal_inf})$: Probabilidad de que un animal esté infectado

$P(\text{susc_mov})$: Probabilidad de movilizar un animal susceptible (no vacunado)

M : número de animales movilizados

La ecuación [3.1] surge, en este caso, a partir de la distribución binomial ($M, P(\text{Contacto_de_riesgo})$).

El predictor para IR es un vector de dimensión J , donde cada elemento corresponde a la fecha de predicción j -ésima discreta, con $j = 1, \dots, J$. Previas a estas fechas se encuentran aquellas, también discretas, en donde se obtiene la información, que se denotan con el subíndice i , con $i = 1, \dots, K$.

A fin de distinguir la temporalidad se especifican dos ventanas: Observación/Estimación y Predicción.

Se define como Ventana de Observación/Estimación al lapso anterior al Punto de Análisis (fecha a partir de la cual no se recolecta más información e interesa efectuar predicciones), medido en K fechas discretas, donde se recolecta la información (registros de focos, datos de serología, de nacimientos, de vacunaciones y de movimientos de ganado) y se efectúan estimaciones mediante modelos estadísticos, que pueden emplear datos experimentales u opinión experta dentro del intervalo que comprenden estas K fechas.

Como Ventana de Predicción se define al lapso futuro al Punto de Análisis, dividido en J fechas discretas, en las que resulta de interés predecir un Índice de Riesgo.

El predictor para el IR en la Ventana de Predicción a una fecha j es:

$$\hat{IR}_j = 1 - (1 - \hat{TPR}_j * \hat{TNV}_j)^{\hat{M}_j} \quad j = 1, \dots, J \quad [3.3]$$

donde:

\hat{TPR}_j (Tasa de Prevalencia Residual) : probabilidad estimada de infección en la fecha de predicción j como consecuencia de focos de fiebre aftosa en la Ventana de Observación/Estimación

\hat{TNV}_j (Tasa de No Vacunación) : probabilidad estimada de que un bovino, nacido en la Ventana de Observación/Estimación, se movilice sin ser vacunado, a la fecha de predicción j

\hat{M}_j : estimador del número de animales movilizados en la fecha j

\hat{TPR}_j , \hat{TNV}_j y \hat{M}_j serán calculados en la Ventana de Predicción a partir de la información obtenida en la Ventana de Observación/Estimación. La predicción de \hat{M}_j se realiza a partir de registros históricos.

La distribución de probabilidad de \hat{IR}_j , para cada una de las fechas j de la Ventana de Predicción, se obtiene mediante simulación de Monte Carlo (ver 2.4.1.).

Se plantean tres modelos estadísticos. El Modelo 1 estima el número de animales que permanecen infectados luego de la ocurrencia de fiebre aftosa en la Ventana de Observación/Estimación. El Modelo 2 obtiene \hat{TPR}_j y el Modelo 3 calcula \hat{M}_j y \hat{TNV}_j , éste último basado en un árbol escenario *ad hoc*.

A modo de resumen en la Figura 3.1 se presenta un esquema que muestra las ventanas, los modelos, los estimadores y los predictores.

generan portadores en los establecimientos en los que se registran los focos, en establecimientos vecinos y tras-vecinos. Se propone, entonces, el Modelo 1 para estimar el número de animales infectados en un establecimiento en el que se registró un foco de fiebre aftosa, y que permanecen como tales una vez extinguido dicho foco. La estimación incluye a los animales de establecimientos vecinos y tras-vecinos, ya que por su proximidad pueden infectarse sin registrar síntomas de la enfermedad. Este Modelo estima valores que son válidos después del cierre del foco, es decir, un *lapso* después de la fecha i (Ventana de Observación/Estimación) de inicio del mismo, de acuerdo con la epidemiología de la enfermedad. El lapso que se notará *reg_cie* estará dado por la opinión experta, por no disponerse de información.

3.1.1.1. Estimación del número de infectados persistentes en los focos

Se asume que, luego de extinguido un foco que se ha iniciado en la fecha i , permanecen como infectados un número de animales I_f_i , proporcional: al número de animales en contacto con casos clínicos (corregido por el número de casos clínicos presentados sobre el total de animales) y a la tasa de infección, TI , que expresa la probabilidad de que un animal con un contacto efectivo quede contagiado.

Entonces, el estimador propuesto de I_f_i es:

$$\hat{I}_f_i = \hat{CE} \times \hat{TI} \times \left(Taf_i / \overline{Taf} \right) \times Z_i \quad i = 1, \dots, K \quad [3.4]$$

donde:

Z_i : número de bovinos expuestos a la fiebre aftosa a la fecha i

Taf_i (Tasa de afección de los focos ocurridos en el período i): cociente entre el número de animales enfermos (Enf_i) y de animales expuestos a la fiebre aftosa en el período i (Z_i)

\overline{Taf} (Tasa de afección media): promedio de las tasas de afección ponderado por el número de animales expuestos en cada fecha i en la

Ventana de Observación/Estimación $\left(\overline{Taf} = \sum_{i=1}^K Taf_i \times Z_i / \sum_{i=1}^K Z_i \right)$ o en

forma equivalente $\overline{Taf} = \sum_{i=1}^K Enf_i / \sum_{i=1}^K Z_i$

\hat{CE} : probabilidad de contacto efectivo de un animal expuesto con un animal infectado en un foco promedio

\hat{TI} (Tasa de Infección): probabilidad estimada de que un animal expuesto y con contacto efectivo con un animal infectado se transforme en infectado, extinguido un foco de fiebre aftosa

La ecuación [3.4] se reduce a:

$$\hat{I}_f_i = \hat{CE} \times \hat{TI} \times \left(\sum_{i=1}^K Z_i \right) \times \left(Enf_i / \sum_{i=1}^K Enf_i \right) \quad i = 1, \dots, K$$

que expresada en notación matricial es:

$$\hat{I}f_{K \times 1} = \hat{CE} \times \hat{TI} \times (1'_{1 \times K} * Z_{K \times 1}) \times (1'_{1 \times K} * \text{Enf}_{K \times 1})^{-1} \times \text{Enf}_{K \times 1} \quad [3.5]$$

donde:

x representa el producto de un escalar por una matriz, $*$ el producto matricial, $1_{K \times 1}$ es un vector de unos de dimensión K , $Z = [Z_1, Z_2, \dots, Z_k]'$ y $\text{Enf} = [\text{Enf}_1, \text{Enf}_2, \dots, \text{Enf}_k]'$

La estimación de la distribución del número de animales que permanecen como infectados después de extinguido un foco se realiza mediante simulación de Monte Carlo.

La distribución del estimador de CE se modela mediante una beta-pert con parámetros mínimo, más probable y máximo (ver A.3 del Apéndice A), que surgen de información provista por expertos.

La distribución del estimador de TI, se modela a partir de información provista por expertos expresada como una distribución beta-subjetiva (Vose, 1996), y resultados de información experimental que sigue una distribución binomial(n, θ). Aplicando la metodología bayesiana (ver 2.5.1. del Capítulo 2), como distribución a priori se emplea una beta(α, β), cuyos parámetros surgen de la distribución beta-subjetiva obtenida desde los valores mínimo, máximo y más probable provistos por expertos y, ulteriormente, su convicción de certeza respecto del valor esperado mediante un factor de ponderación ξ (ver A3 del Apéndice A). La distribución del estimador de TI, distribución posterior de bayes, es beta($x + \alpha, n - x + \beta$) (ver A4, A4.1, A4.2 y A4.3 del Apéndice A).

Como la distribución posterior de \hat{TI} está construida empleando la teoría bayesiana, puede incorporar nuevas fuentes de información adquiridas en el futuro. Es de notar que TI se considera constante a lo largo de toda la epidemia y se corrige por dos factores inherentes a las características de la epidemia: la probabilidad de contactos efectivos CE y la tasa de afectados en la fecha i normalizada.

3.1.1.2. Estimación del número de infectados persistentes en los establecimientos vecinos a aquellos en donde se produjeron focos

Aún cuando en un establecimiento no se registren casos clínicos de fiebre aftosa, por proximidad a un foco de la enfermedad es probable que un cierto número de animales tome contacto directo o indirecto con animales enfermos y se infecten sin registrarse síntomas de la enfermedad. Por este motivo las medidas cuarentenarias ejecutadas cuando se registra un foco incluyen a todos los establecimientos ubicados en un área considerada de influencia de la enfermedad.

Estudios sero-epidemiológicos realizados durante o después de una epidemia de fiebre aftosa permiten estimar el número de animales reaccionantes contra antígenos no estructurales del virus de la fiebre aftosa (estos antígenos no están presentes en la vacuna), condición que no necesariamente implica que haya habido enfermedad o infección avanzada sino que existió algún tipo de contacto con el virus de la fiebre aftosa.

Asumiendo que la probabilidad de producción de infección ante un

contacto con el virus de la fiebre aftosa se mantiene constante, las relaciones entre la prevalencia de animales reaccionantes en un foco y la prevalencia en establecimientos vecinos y tras-vecinos, coincidirá con las relaciones entre los animales infectados producidos por los tres tipos de establecimientos.

Se denomina Tsf , Tsv y Tst a la prevalencia de reactores en focos, en establecimientos vecinos a focos y en establecimientos tras-vecinos, respectivamente. Si por resultados de muestreos concebidos como experimentos binomiales (n, θ) se conoce el par (total de animales muestreados, número de animales reactores) en focos y establecimientos vecinos y tras-vecinos a focos, (n_f, x_f) ; (n_v, x_v) ; y (n_t, x_t) respectivamente, y no se dispone de información a priori, entonces, de acuerdo con A4.2 del Apéndice A, las distribuciones (a posteriori) de los estimadores de Tsf , Tsv y Tst son $\text{beta}(x_f + 1, n_f - x_f + 1)$, $\text{beta}(x_v + 1, n_v - x_v + 1)$ y $\text{beta}(x_t + 1, n_t - x_t + 1)$.

Asimismo, si la densidad ganadera en vecinos y tras-vecinos es la misma que en el foco (supuesto que se considera razonable), la estimación del número de animales infectados producidos por establecimientos vecinos (\hat{Iv}) y tras-vecinos (\hat{It}), en la Ventana de Observación/Estimación, se obtienen mediante simulación de Monte Carlo, a partir de las ecuaciones siguientes:

$$\hat{Iv}_{Kx1} = \hat{Tsv} / \hat{Tsf} \# \hat{If}_{Kx1} \# Sv_{Kx1} / Sf_{Kx1} \quad [3.6]$$

$$\hat{It}_{Kx1} = \hat{Tst} / \hat{Tsv} \# \hat{Iv}_{Kx1} \# St_{Kx1} / Sv_{Kx1} \quad [3.7]$$

donde:

es el producto Hadamard o Schur (Schaeffer, 1993) elemento a elemento y / es el cociente también elemento a elemento, siempre entre matrices conformables para la suma, y

Sf : vector cuyos elementos son las superficies totales de los predios afectados en cada fecha de la Ventana de Observación/Estimación

Sv : vector cuyos elementos son las superficies vecinas totales en cada fecha i . Cada superficie lindera se calcula a partir de la superficie del predio, considerando un radio Dv

St : vector cuyos elementos son las superficies tras-vecinas totales en cada fecha i , donde cada superficie tras-vecina se calcula a partir de la superficie del predio, considerando un radio Dt

\hat{If} : vector cuyos elementos son el número estimado de animales que permanecen como infectados luego de extinguidos los focos de la fecha respectiva, en los predios donde se produjeron los focos, surge de [3.5]

\hat{Tsf} : estimador bayesiano de la prevalencia de los reactores en los focos

\hat{Tsv} : estimador bayesiano de la prevalencia de los reactores en los establecimientos vecinos a focos

\hat{Tst} : estimador bayesiano de la prevalencia de los reactores en los establecimientos tras-vecinos

Como consecuencia de [3.5], [3.6] y [3.7] la distribución empírica del vector estimado del número de animales que permanecen infectados luego de extinguidos los focos en la ventana de Observación/Estimación, surge por simulación de Monte Carlo a partir de:

$$\hat{I}_{Kx1} = \hat{I}f_{Kx1} + \hat{I}V_{Kx1} + \hat{I}t_{Kx1} \tag{3.8}$$

Debe observarse que es posible que un establecimiento resulte ser vecino o trasvecino a más de un foco de fiebre aftosa en forma simultánea. No se agregan factores de corrección al modelo pues se considera razonable asumir que en estos casos el efecto de superposición de efectos resultará aditivo.

3.1.2. Modelo 2: predicción de infectados persistentes en la Ventana de Predicción

La evolución en el tiempo de la población de animales portadores de fiebre aftosa en una población inmunizada, puede estimarse aplicando el modelo epidémico general y, a partir de éste, determinar la probabilidad de que cese el período infectante. Esto se realiza en un estadio particular del proceso epidémico en donde el número de susceptibles se reduce mediante vacunación y se producen nuevos susceptibles por nacimientos. Además, el animal portador sólo puede pasar al estado de no portador o morir, y el animal inmune no se enfermará en contacto con éste. Por lo expuesto, para estimar el número de animales que permanecen infectados, se plantea el modelo SIR sobre la subpoblación de animales infectados como consecuencia de focos de la enfermedad (ver 2.3.1).

En este modelo, el tiempo inicial estará dado por la fecha de cierre de un foco de fiebre aftosa, fecha $i + reg_cie$, donde reg_cie se obtiene en base a la opinión de expertos y la fecha i (Ventana de Observación/Estimación) es la del registro del foco; el final será la fecha j (Ventana de Predicción) en la que se desea la predicción del número de portadores (Fig. 3.2). Como fuera mencionado, el Modelo 1 estima valores válidos un lapso posterior a la fecha de observación (i), por lo que el Modelo 2 efectúa este corrimiento.

Dado que los datos de incidencia se encuentran ordenados por mes, por conveniencia, se consideran tanto los momentos de inicio como los de predicción al día inicial del mes calendario que les corresponda.

Ventana de Observación/Estimación		Ventana de Predicción	
	Fecha Inicial i		Fecha de Predicción j
Susceptibles	0		0
Infectados	\hat{I}_i (Modelo 1)		\hat{I}_j
Recuperados	0		$\hat{I}_i - \hat{I}_j$

Figura 3.2 El modelo SIR para predecir el número de portadores a una fecha j

Los vectores inicial y final de la ecuación [2.3], entonces, se ven simplificados ya que el modelo epidémico sólo se aplica en este caso para estimar el número de infectados que se recuperan. Es decir, se parte de:

$$\begin{bmatrix} S(0_i) \\ I(0_i) \\ R(0_i) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \hat{I}_i \\ 0 \end{bmatrix}$$

donde \hat{I}_i es el estimador dado por la ecuación [3.8] del Modelo 1 y se llega a la fecha j en la Ventana de Predicción con:

$$\begin{bmatrix} S(t_{ij}) \\ I(t_{ij}) \\ R(t_{ij}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \hat{I}_j \\ \hat{I}_i - \hat{I}_j \end{bmatrix}$$

donde el tiempo t de [2.3] se transforma en $t_{ij} = \text{fecha } j - (\text{fecha } i + \text{reg_cie})$, período entre la fecha $i + \text{lapso de cierre de los focos de la fecha } i$ (Ventana de Observación/Estimación) y la fecha j (Ventana de Predicción). Sólo se considera información con valores de t_{ij} mayor que cero, pues en otro caso los animales infectados están restringidos y no pueden tener contacto con otros.

Asimismo, de la matriz de probabilidades de transición de la ecuación [2.3] el único elemento que importa es p_{ii} . Con lo cual sólo resta obtener $\left(\hat{p}_{ii}\right)^{t_{ij}}$ para calcular el predictor del número de animales infectados en la fecha i que persisten en ese estado en la fecha j . Cuando t_{ij} es igual o menor que cero, a p_{ii} se le imputa el valor uno pues los animales infectados están restringidos.

Asumiendo que se cumplen los supuestos del modelo epidémico general, el período de infección t_{ij} tiene distribución exponencial(γ) y la esperanza, $1/\gamma$, es el período medio de infección (PMI), mencionado en 2.3.1., con lo cual:

$$P(\text{Período Infección} > t_{ij}) = e^{-\gamma t_{ij}} = e^{-\frac{t_{ij}}{\text{PMI}}} \quad [3.9]$$

Como PMI es desconocido se lo estima empleando opinión experta, y dado que resulta más entendible consultar sobre el período en que se considera que el número de portadores se reduce a la mitad (VMI), en [3.9] se reemplaza PMI por VMI, que es la mediana de la distribución exponencial(γ). Aquí se emplea la relación entre las distribuciones exponencial y Poisson: si los lapsos entre eventos son independientes con distribución exponencial, con media $(1/\gamma)$, entonces, el número de eventos en el tiempo t se distribuye Poisson con media $(t \gamma)$ y el período medio de infección es el recíproco del número medio de portadores por unidad de tiempo (Lindgren, 1976).

Para una distribución exponencial, la relación entre la esperanza $(1/\gamma)$ y la mediana (Me) es:

$$e^{-\gamma} = (0,5)^{1/Me} \quad [3.10]$$

con lo cual la ecuación [3.9] se puede reescribir como:

$$P(\text{Período Infección} > t_{ij}) = e^{-\frac{t_{ij}}{PMI}} = 0,5^{\frac{t_{ij}}{VMI}} \quad [3.11]$$

Asumir el modelo epidémico general implica el cumplimiento de los supuestos citados en 2.3.1., que se considera aplican a esta situación, por cuanto:

- la “mezcla” uniforme no es un supuesto necesario pues no se están teniendo en cuenta contagios sino únicamente la extinción de la infección en una subpoblación definida.
- el supuesto de una distribución exponencial de los períodos de infección es razonable dado que en el caso particular de la fiebre aftosa se considera apropiado asumir que la probabilidad de recuperación se mantiene constante.
- la fuerza infectiva (β) se asume constante durante todo el período infectivo. Este supuesto no es necesario pues en este modelo no se contemplan contagios.

En forma concomitante, debe considerarse que una proporción de animales infectados se destina a faena y otra muere en el mismo establecimiento por diversas causas, reduciéndose anualmente el número de animales infectados en proporciones que se denotan $Tfaena$ y $Tmort$, que se asumen conocidos y constantes en la población y a lo largo del tiempo o pueden estimarse desde opinión de expertos. Por lo tanto, $\left(\hat{p}_{ii}\right)^{t_{ij}}$, o factor de reducción del número de animales infectados como consecuencia de un foco de fiebre aftosa en el lapso t_{ij} , \hat{r}_{ij} , se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\left(\hat{p}_{ii}\right)^{t_{ij}} = \hat{r}_{ij} = \left((0,5)^{1/VMI} \times (1 - Tfaena - Tmort)^{1/365} \right)^{t_{ij}} \quad [3.12]$$

donde:

\hat{VMI} : estimador del período en que se considera que el número de portadores se reduce a la mitad

$Tfaena$: tasa de faena de bovinos

$Tmort$: tasa de mortalidad de bovinos

La vida media infectiva se estima a partir de la opinión experta modelada mediante una distribución beta-pert (ver A3. del Apéndice A).

3.1.3. Predictor de la Tasa de Prevalencia Residual

El predictor de la Tasa de Prevalencia Residual, TPR , está dado por:

$$TPR_{Jx1} = \frac{1}{N} \times \hat{R}'_{JxK} * \hat{I}_{Kx1} \quad [3.13]$$

donde:

N : población animal total

\hat{R} : matriz de reducción del número de animales infectados como consecuencia de un foco de fiebre aftosa, cuyos elementos, \hat{r}_{ij} , se obtienen a partir de la ecuación [3.12]

\hat{I} : vector estimado del número de animales que permanecen infectados luego del cierre de un foco de fiebre aftosa, que surge de la ecuación [3.8]

El predictor \hat{TPR} se obtiene mediante simulación de Monte Carlo (ver 2.4.1.).

3.2. Modelo 3: estimación de sub-vacunación en bovinos trasladados y del número de animales movilizados

Sólo se estima la sub-vacunación debida a deficiencias en el diseño o instrumentación de un programa de vacunación. Existen otras causas de sub-vacunación inherentes a la operación de encierre de bovinos, negligencias o accidentes en la manga, que no son consideradas aquí.

También se predice el número de animales movilizados en cada fecha de la Ventana de Predicción, teniendo en cuenta los movimientos registrados en años anteriores.

3.2.1. Estimación de sub-vacunación en bovinos trasladados

En la estimación de sub-vacunación se contempla la aplicación de una vacunación *principal* de todos los animales y luego la realización de *repasos* para cubrir a los animales nacidos con posterioridad a la vacunación *principal*. Para simplificar el proceso, se asume que la vacunación *principal* se realiza sin considerar variaciones individuales de los cronogramas de parición, y en el rubro *repasos* se incluyen tanto a éstos como a los casos en que los cronogramas individuales de vacunación son ajustados adecuadamente.

Para predecir el número de animales que pueden moverse sin vacunación se plantea un árbol escenario, similar a los empleados por Murray (2002), donde el evento de movimiento sin vacunación -para la fecha j en la Ventana de Predicción, considerando que el animal nació en la fecha i de la Ventana de Observación-, se desagrega en tres eventos: a) no vacunación por ocurrir *ésta* antes del nacimiento; b) no vacunación de repaso; y c) movilización a una fecha de interés (ver Figura 3.3).

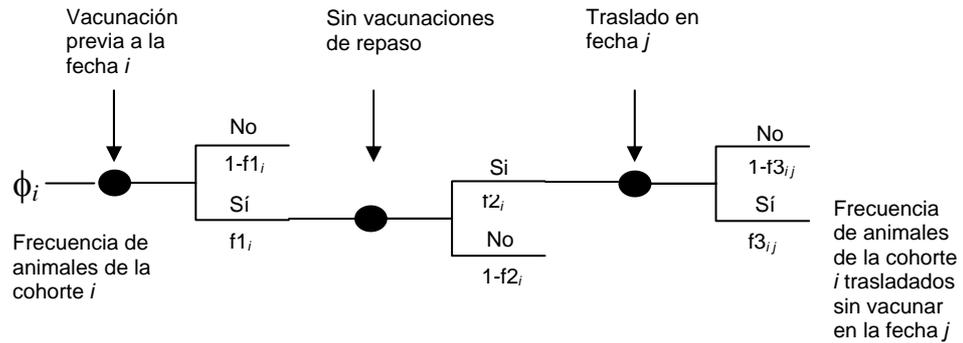


Figura 3.3 Árbol escenario asociado al riesgo de movilizar un ternero perteneciente a la cohorte i (Ventana de Observación/Estimación) sin vacunar en la fecha j (Ventana de Predicción)

Por conveniencia, la campaña de vacunación se divide en períodos regulares discretos representados por las fechas i de la Ventana de Observación/Estimación y las movilizaciones de animales se dividen, también, en períodos regulares discretos representados por las fechas j de la Ventana de Predicción.

Para un ternero nacido en fecha i (Ventana de Observación/Estimación), la probabilidad de ser movilizado en fecha j (Ventana de Predicción) sin estar vacunado, está dada por (ver Figura 3.3):

$$f_{1i} \times f_{2i} \times f_{3ij} \quad [3.14]$$

donde:

f_{1i} : probabilidad de que la vacunación *principal* se efectúe previa a la fecha i -ésima de nacimiento del ternero

f_{2i} : probabilidad de que los terneros nacidos en la fecha i -ésima no reciban vacunación debida a *repaso*

f_{3ij} : probabilidad de traslado, en la fecha j de la Ventana de Predicción, de terneros nacidos en la fecha i de la Ventana de Observación/Estimación

y el vector de la probabilidad de no vacunación en la Ventana de Predicción o Tasa de No Vacunación (TNV) es:

$$TNV_{j \times 1} = F_{j \times k}' * [F_{k \times 1} \# F_{2_{k \times 1}}] \quad [3.15]$$

donde:

F_1 : vector cuyo elemento i -ésimo es la probabilidad de que la vacunación *principal* se efectúe previa a la fecha i de nacimiento del ternero. Es el caso donde no se tienen en cuenta las fechas de parición para programar la vacunación

F_2 : vector cuyo elemento i -ésimo es la probabilidad de que los terneros nacidos en la fecha i no reciban vacunación debida a *repaso*

F_3 : matriz cuyos elementos son las probabilidades de traslado, en la fecha j de la Ventana de Predicción, de terneros nacidos en la fecha i de la Ventana de Observación/Estimación

Para encontrar \hat{TNV}_{Jx1} , predictor de la Tasa de No Vacunación, es necesario obtener los estimadores y predictores de cada uno de los componentes de [3.15].

3.2.1.1. Estimación de la probabilidad de vacunación previa al nacimiento del ternero

La probabilidad de no vacunación de terneros nacidos en la fecha i de la Ventana de Observación/Estimación puede obtenerse como función de tres probabilidades:

- la probabilidad de nacimiento del ternero en la fecha i (pn_i)
- la probabilidad de vacunación de un animal (ternero o adulto) en la fecha i (pv_i)
- la probabilidad de que un ternero nacido en la fecha i tenga oportunidad de ser vacunado en la fecha h de la Ventana de Observación/Estimación (po_{ih})

El vector PN_{Kx1} , cuyos elementos son las probabilidades de nacimientos de terneros en cada fecha de la Ventana de Observación/Estimación, se puede estimar mediante datos históricos de nacimientos que permiten obtener un estimador máximo verosímil de la distribución multinomial(N, PN_{Kx1}), (Johnson y Kotz, 1969), si se dispone de información. Generalmente, se estima el vector PN^*_{Ax1} , que expresa las probabilidades de nacimiento en A períodos que incluyen a los K de la ventana de Observación/Estimación; por ejemplo, los A períodos pueden ser todos los meses del año y K el subconjunto que corresponde a la campaña de vacunación.

Ante la carencia de datos históricos o la presencia de información poco confiable, el vector PN_{Kx1} se puede estimar mediante opinión experta. Dado que el proceso multinomial se caracteriza por constar de N experimentos idénticos e independientes cada uno de los cuales pueden arrojar k resultados posibles mutuamente excluyentes, con probabilidad de ocurrencia igual a p_i ($i=1, 2, \dots, k$),

$\sum_{i=1}^k p_i = 1$ (ver A5 del Apéndice A) y si se consideran dados a los resultados y aleatorio al vector de probabilidades, éste puede modelarse mediante una distribución Dirichlet($\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k$), con $\sum_{i=1}^k \alpha_i = N$ (ver A6 del Apéndice A). El

vector de parámetros de la distribución de Dirichlet se estima por consulta experta sobre $k+1$ valores: los k valores del vector de probabilidades $P=(p_1,$

$p_2, \dots, p_k)$, $\sum_{i=1}^k p_i = 1$ y el valor restante asigna variabilidad e incertidumbre a

través de una noción de tamaño muestral que indica el grado confianza o fuerza de convicción (*strength of belief*) del experto, con notación f_{conv} (Briggs *et al*, 2003). Ello permite estimar los parámetros de la distribución Dirichlet como:

$$\hat{\alpha}_i = \hat{p}_i \times f_conv \quad i = 1, \dots, k$$

donde:

\hat{p}_i : probabilidad de ocurrencia provista por expertos

f_conv : fuerza de convicción informada por expertos.

De esta manera, cuanto mayor es la fuerza de convicción más se concentran los valores de la distribución alrededor de la media.

El vector $PV_{K \times 1}$, cuyos elementos son las probabilidades de vacunación para cualquier animal nacido (ternero o adulto) en cada fecha de la Ventana de Observación/Estimación, se estima en forma similar a $PN_{K \times 1}$. En el capítulo 4 se analizan opciones hipotéticas que surgen de: vacunación de todos los animales en los meses de octubre y noviembre (considerado óptimo), y vacunación durante seis meses, la misma cantidad de animales cada mes (de fácil ejecución pero de menor eficacia).

La matriz $PO_{K \times K}$ tiene como elementos la probabilidad de que un ternero nacido en la fecha i tenga oportunidad de ser vacunado en la fecha h de la Ventana de Observación/Estimación, es decir:

$$po_{ih} = \begin{cases} 1 & \text{si fecha nacimiento } i < \text{ fecha vacunación } h \\ p & \text{si fecha nacimiento } i = \text{ fecha vacunación } h \\ 0 & \text{si fecha nacimiento } i > \text{ fecha vacunación } h \end{cases} \quad [3.16]$$

con lo cual $PO_{K \times K}$ es la matriz triangular superior:

$$PO_{K \times K} = \begin{bmatrix} p & 1 & \dots & 1 \\ 0 & p & \dots & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & p \end{bmatrix} \quad [3.17]$$

Considerando que las fechas i , con $i = 1, 2, \dots, K$ son la representación discreta de K intervalos continuos de tiempo dentro de los cuales se considera que la probabilidad de ocurrencia en primer (o último) término es la misma para la vacunación que para el nacimiento, puede asumirse que $p = 0,5$ (Figura 3.4). Con lo cual, $PO_{K \times K}$ la matriz triangular superior de [3.17] es:

$$PO_{K \times K} = \begin{bmatrix} 0,5 & 1 & \dots & 1 \\ 0 & 0,5 & \dots & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0,5 \end{bmatrix}$$

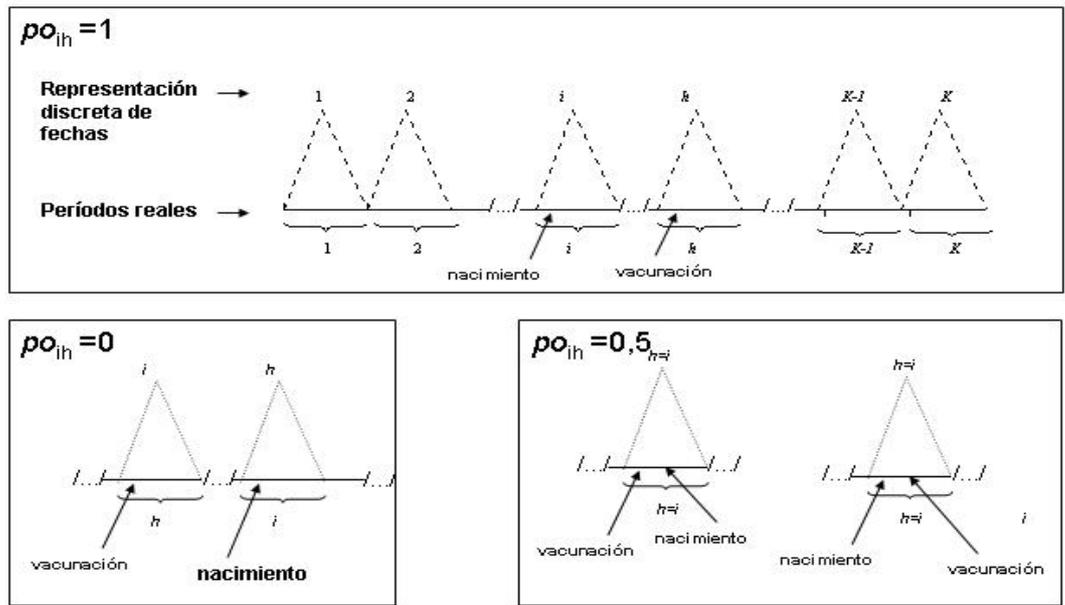


Figura 3.4 Valores que adopta la probabilidad de que un ternero nacido en la fecha i tenga oportunidad de ser vacunado en la fecha h de la Ventana de Observación/Estimación según relaciones de precedencia entre h e i .

Como fuera mencionado, es posible asumir independencia entre nacimiento y vacunación. Asimismo, como un ternero en la vacunación *principal* puede ser vacunado sólo una vez, la probabilidad de ser vacunado en distintas fechas es mutuamente excluyente. Con lo cual, los elementos del vector de probabilidades de que la vacunación *principal* se efectúe previa a la fecha de nacimiento de terneros son:

$$\begin{aligned}
 f1_1 &= pn_1 \times (1 - (0,5 \times pv_1 + pv_2 + \dots + pv_K)) \\
 f1_2 &= pn_2 \times (1 - (0,5 \times pv_2 + pv_3 + \dots + pv_K)) \\
 &\dots \\
 f1_K &= pn_K \times (1 - (0,5 \times pv_K))
 \end{aligned}$$

y su expresión matricial es:

$$F1_{K \times 1} = PN_{K \times 1} \# [1_{K \times 1} - (PO_{K \times K} * PV_{K \times 1})] \quad [3.18]$$

La estimación de $F1_{K \times 1}$ se obtiene a partir de las estimaciones de $PN_{K \times 1}$, $PV_{K \times 1}$ (si este es aleatorio, *ex-post*) y el empleo de simulación de Monte Carlo.

3.2.1.2. Probabilidad de no vacunación de repaso

Igual que en el caso del vector $PV_{K \times 1}$, el vector $F2$ se estima a partir de los registros de la campaña de vacunación que se quiera evaluar *ex post*, o se determina a partir de escenarios hipotéticos que se quieran evaluar *ex ante*.

3.2.1.3. Estimación de la probabilidad de traslado de terneros

Para construir la matriz $F3_{K \times J}$ cuyos elementos representan la probabilidad de que un ternero nacido en la fecha i (Ventana de Observación/Estimación) sea trasladado en la fecha j (Ventana de Predicción), se requiere conocer (o estimar) un vector de probabilidades de movimientos o traslados a internadas a distintas edades (PT_{Ex1}), donde las edades varían de 1 a E . Las unidades de tiempo de las edades deben ser las mismas que las que se emplean en las Ventanas de Observación/Estimación y Predicción, en días, semanas o meses según resulte conveniente.

La información del vector PT_{Ex1} , es suficiente para construir la matriz $F3_{K \times J}$, dado que la probabilidad de traslado en una fecha j de un ternero nacido en la fecha i es igual a la probabilidad de traslado a la edad fecha $j - \text{fecha } i$. La obtención de la matriz $F3_{K \times J}$ desde PT_{Ex1} , bajo unidades de tiempo concordantes, se muestra a continuación.

Sean los vectores $Fi_{K \times 1}$ y $Fj_{J \times 1}$ de las fechas i (Ventana de Observación/Estimación) y de las fechas j (Ventana de Predicción), respectivamente, y PT_{Ex1} el de probabilidades de traslado de los terneros a las edades $e = 1, 2, \dots, E$. Es decir:

$$Fi_{K \times 1} = \begin{bmatrix} fi_1 \\ fi_2 \\ \vdots \\ fi_K \end{bmatrix} \quad Fj_{J \times 1} = \begin{bmatrix} fj_1 \\ fj_2 \\ \vdots \\ fj_J \end{bmatrix} \quad PT_{Ex1} = \begin{bmatrix} pt_1 \\ pt_2 \\ \vdots \\ pt_E \end{bmatrix}$$

donde se cumple que $fj_1 \geq fi_K$ y sea $p = fj_1 - fi_1$. Entonces, los elementos de la matriz $F3_{K \times J}$ se obtienen desde:

$$F3_{K \times J} = \{f3_{i,j}\} = \{pt_{p+j-i}\} \quad [3.19]$$

Nótese que si las ventanas son contiguas entonces $p = k$ (dada la concordancia entre las unidades de tiempo).

El vector de probabilidades de traslados PT_{Ex1} se estima a partir de la opinión experta que lleva a la simulación de Monte Carlo de una distribución Dirichlet (ver A.6 del Apéndice A).

3.3. Interacción entre animales infectados y animales sin vacunación adecuada

Los predictores desarrollados hasta aquí, $\hat{TPR}_{J \times 1}$ y $\hat{TNV}_{J \times 1}$, permiten calcular las probabilidades de animal infectado con el virus de la fiebre aftosa y de animal movilizado con vacunación inadecuada. De la ocurrencia conjunta de ambas probabilidades (interacción) depende la probabilidad de ocurrencia de casos de la enfermedad o contacto de riesgo.

Las interacciones desencadenantes de focos de la enfermedad pueden producirse cuando: el animal que se moviliza hacia un área en donde se

encuentran uno ó más animales infectados no está vacunado (movimiento típico de invernada); o se movilizan uno o más animales infectados hacia donde se encuentran uno o más animales no vacunados (movimiento de reproductores); o ambos se movilizan, animal no vacunado y animal infectado, transportándose a un mismo lugar distante del origen de ambos (traslados a remates ferias o movimientos de invernada desde distintos orígenes). En virtud de lo expuesto, lo desarrollado hasta aquí respecto de la movilización de terneros, también es válido para el caso de terneros que no son movilizados pero en cuyos establecimientos se reciben animales posiblemente infectados, o cuando ambos grupos de riesgo se movilizan. Por lo cual, la ecuación [3.1] debe adecuar su exponente a cada situación mencionada.

El número de animales movilizados en cada fecha de la Ventana de Predicción (M_t), exponente de la ecuación [3.1], se obtiene a través del estimador bayesiano mencionado en A7.2 del Apéndice A, pues se dispone de registros de años anteriores, considerados representativos del escenario probable en la Ventana de Predicción, y de datos de opinión experta independientes de los registrados. A partir de los datos registrados se estiman las probabilidades, y la fuerza de convicción sobre éstas, se determina mediante opinión experta.

CAPÍTULO 4

APLICACIÓN DEL MODELO DE CUANTIFICACIÓN DE RIESGO A DATOS DE FIEBRE AFTOSA EN ARGENTINA ENTRE JULIO DE 2000 Y DICIEMBRE DE 2001

El modelo que estima la probabilidad de contacto entre susceptibles e infectados desarrollado en el Capítulo 3, fue aplicado a información sobre la ocurrencia y el control de la fiebre aftosa en Argentina registrada entre julio de 2000 y diciembre de 2001. Se utilizaron datos experimentales, observacionales (registros oficiales) y opinión experta relevada con el cuestionario que se incluye en el Apéndice B. El objetivo fue analizar el efecto de tres esquemas de vacunación factibles. El Punto de Análisis para la predicción (ver Figura 3.1) se ubicó en el 31 de diciembre de 2001.

El foco inicial de fiebre aftosa de esta epidemia se produjo en julio de 2000 en la provincia de Formosa y se extendió rápidamente al resto del país, afectando a un total de 2.519 establecimientos ganaderos (Cuadro C.1 del Apéndice C). En el período bajo análisis la población expuesta estimada en establecimientos afectados fue de 2.631.193 bovinos susceptibles, enfermándose un estimado de 141.959 bovinos. El máximo número de focos (570) se produjo en el mes de junio de 2001 y desde ese mes, la incidencia descendió rápidamente registrándose el último foco en enero de 2002 (OIE, 2004).

La enfermedad fue controlada mediante un plan que incluyó los siguientes componentes sustantivos (SENASA, 2001c):

- 1) vacunación sistemática de la totalidad de la hacienda bovina;
- 2) vacunaciones estratégicas de todas las especies susceptibles bajo situaciones de riesgo extraordinario; y
- 3) control de movimiento de animales.

El plan aplicado logró quebrar el comportamiento estacional observado en situaciones anteriores a 1992, en las que el intenso movimiento de terneros, usual en los meses de otoño, provocaba incrementos en la incidencia, la reiniciación de los ciclos epidémicos y la situación de endemismo característica hasta 1993.

En este capítulo se presentan tanto la información básica como los principales resultados. La resolución numérica completa del modelo se presenta en los cuadros del Apéndice C.

4.1. Ventanas de Observación/Estimación y de Predicción

La Ventana de Observación/Estimación se sitúa entre julio de 2000 y diciembre de 2001.

Los registros de focos de fiebre aftosa se obtuvieron de ese período que incluye a casi toda la epidemia, salvo el foco de enero de 2002.

La información sobre datos de nacimientos y vacunaciones se recolecta entre julio y diciembre de 2001 pues los terneros nacidos en ese período son los que se movilizan entre enero y junio de 2002, donde se ubica la ventana de predicción para la estimación del Índice de Riesgo (ver Figura 4.1).

Las fechas de Observación/Estimación y las de predicción se refieren a los meses calendario que en cada caso se indiquen. Se consideran datos mensuales pues de esta manera fueron publicados.

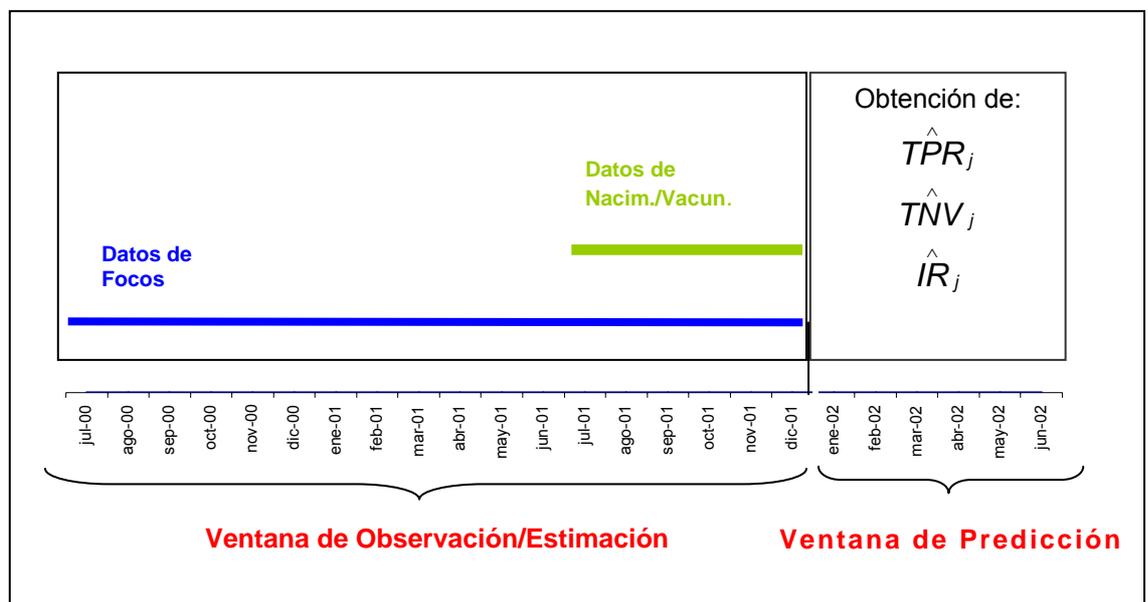


Figura 4.1 Ventanas de Observación/Estimación y de Predicción

4.2. Información empleada

La información de casos de fiebre aftosa registrados en la Argentina se obtuvo del sistema *Handistatus* de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, 2004), ver Cuadro C.1 del Apéndice C.

Los datos de muestreo de fiebre aftosa, población animal y movimientos de animales fueron tomados de publicaciones ad hoc del SENASA (SENASA, 2002; SENASA, 2003 y SENASA, 2004).

Parte de la información utilizada en el análisis fue obtenida de una consulta a 3 expertos realizada en forma trietápica: en la primera etapa se consultó a los expertos 1 y 2, y en la segunda y tercera al experto 3 para consolidar la opinión de los anteriores y revisar los supuestos del modelo.

Los tres expertos son médicos veterinarios que desarrollaron gran parte de su experiencia profesional en relación directa con las acciones de control de

fiebre aftosa en la Argentina, y tienen un conocimiento general de la dinámica de la población bovina en este país.

El experto 1 tenía, a la fecha de la consulta, veinte años de experiencia específica en diagnóstico de laboratorio, atención de focos de fiebre aftosa y ensayos de pruebas de vacunas que involucran la infección experimental y seguimiento de la evolución clínica de animales. El experto 2, con 10 años de experiencia específica como epidemiólogo, atendió focos de fiebre aftosa y actuó en la coordinación zonal, regional y nacional de campañas antiaftosa; ocupó posiciones que involucraban competencias del segundo nivel de apertura de los servicios veterinarios nacionales. El experto 3 contaba con 30 años de experiencia específica en acciones relacionadas al control de la fiebre aftosa y en la coordinación zonal, regional y nacional de éstas; ocupó posiciones que involucraban competencias del primer nivel de apertura de los servicios veterinarios nacionales y tiene formación de pos-grado en epidemiología.

En primer lugar se hizo a los expertos 1 y 2 una presentación del modelo y una serie de preguntas (ver cuestionario en Apéndice B) solicitando información respecto de los valores de los parámetros de las distribuciones empleadas y presentadas al experto 3. A éste se le explicó el modelo y el proceso de consulta, y se le solicitó que produzca un dictamen consolidado de los valores de los parámetros solicitados en cada caso (ver 2.5. del Capítulo 2).

Los escenarios hipotéticos de vacunación fueron provistos por el experto 3, a quien se le solicitó que los tres cumplan con la condición de que la cobertura de vacunación, medida de la forma tradicional (vacunados sobre estimación de población total) sea del 100% (ver preguntas 12 a 14 del Apéndice B). Se denominan: E1, E2 y E3. En E1 se vacuna la sexta parte del rebaño por mes durante 6 meses. En E2, pretendido como similar al aplicado en Argentina, se vacunan fracciones variables del rebaño (que suman 1) durante 6 meses y se aplican vacunaciones de repaso a terneros. En E3 se vacuna la mitad del rebaño por mes, durante los últimos dos meses del 2001.

4.3. Programa para la obtención de las estimaciones

El programa utilizado fue desarrollado en una planilla de cálculo Microsoft Excell 97 con macros incluidas del programa @Risk 4.5.1, por lo tanto, las fórmulas que se usaron siguen el formato Excel y @Risk definidos en los respectivos manuales de usuario (Microsoft, 2003 y Palisade, 2002).

El Apéndice C contiene la planilla de cálculo desarrollada, con la información empleada y los resultados obtenidos. Éste consta de tablas cuyas celdas contienen datos o funciones escritas en formato Excel o @Risk. Este Apéndice fue utilizado para resolver numéricamente el problema y para realizar la consulta a los expertos.

Se simularon 10.000 iteraciones por el método de Monte Carlo (sin reposición) asegurándose que para todas las estimaciones se logre un porcentaje de convergencia menor al 1,5%. Las 10.000 iteraciones generan distribuciones empíricas de las que se han obtenido las estimaciones de los parámetros: media, desvío estándar y percentiles del 5 y 95%.

4.4. Estimación del vector de Tasas de Prevalencia Residual

4.4.1. Modelo 1: estimación del número de bovinos que permanecen infectados luego de ocurrido un foco de fiebre aftosa

Para la resolución del Modelo 1 se utilizaron los datos publicados por la OIE sobre el número de establecimientos afectados, población animal en los mismos y número de animales enfermos (Cuadro C.1 del Apéndice C).

El Cuadro C.2 del Apéndice C muestra el resumen de la información referida a la incidencia de la enfermedad publicada por la Organización Mundial de Salud Animal (OIE, 2004) así como la que se completó para subsanar información faltante: expuestos y enfermos de los meses de julio de 2000 a febrero de 2001; enfermos de mayo de 2001; la tasa de afección (ver 3.1.1.1.); superficie de los establecimientos en los que se registraron focos y estimación de superficies de los vecinos y de los tras-vecinos (ver 3.1.1.2.).

El número de animales expuestos y enfermos del período julio de 2000 a febrero de 2001, se asumió igual al promedio de los datos disponibles. Igual criterio se adoptó para evaluar el número de enfermos del mes de mayo de 2001 por considerarse el registrado excesivamente bajo.

Para reemplazar los datos faltantes de superficies de predios afectados se asumió una densidad ganadera por hectárea (DGH) dada por la opinión experta, con lo que la superficie de los predios afectados en una fecha i se calculó, en forma determinística, como el cociente entre los bovinos expuestos en esa fecha y la densidad ganadera.

Para estimar la superficie de predios vecinos y tras-vecinos, datos que no pudieron obtenerse, se asumió para los vecinos una superficie circundante al predio de cada foco de longitud Dv , y, para los tras-vecinos, una superficie circundante al predio, de longitud Dt . Bajo el supuesto de que los predios afectados tenían forma rectangular con el lado mayor igual a dos veces el lado menor, se obtiene en forma determinística la superficie de cada predio en una fecha dada. Ésta se calcula como el cociente entre la superficie total y el número de focos registrados en dicha fecha. Entonces, las superficies influenciadas por la infectividad de los focos se obtienen de las ecuaciones [4.1] y [4.2].

$$Sv_i = fi \times \left[6 \times Dv \times \sqrt{\frac{Sf_i}{2 \times fi}} + \pi \times Dv^2 \right] \quad [4.1]$$

$$St_i = fi \times \left[6 \times (Dt - Dv) \times \sqrt{\frac{Sf_i}{2 \times fi}} + \pi \times (Dt^2 - Dv^2) \right] \quad [4.2]$$

donde:

Sf_i : i -ésima componente del vector las superficies totales de los predios afectados

f_i : número de focos en la i -ésima fecha

Dv y Dt : opinión experta respecto del diámetro de influencia de establecimientos vecinos y tras-vecinos.

π : número pi

La distribución empírica de la Tasa de Infección, necesaria para estimar el número de animales que permanecen infectados en forma persistente, se obtuvo mediante el estimador bayesiano desarrollado *ad hoc* (ver A.4, Apéndice A), conjugando información provista por expertos modelada mediante una distribución beta-subjetiva (ver A.3, Apéndice A y Cuadro C.4, Apéndice C) y una distribución binomial(20; 0,80) con los datos obtenidos por Rodríguez *et al* (1994). La estimación de TI se presenta en el Cuadro 4.1 (Cuadro C.7, Apéndice C) y Figura 4.2.

Cuadro 4.1 Distribución posterior de la Tasa de Infección persistente obtenida de la opinión experta y del experimento de Rodríguez *et al* (1994)

Opinión experta	OE	Experimento (Rodríguez <i>et al</i>, 1994)	
<i>min</i> :	0.0000	<i>n</i> :	20
<i>m_{pr}</i> :	0.3500	<i>x</i> :	16
<i>máx</i> :	1.0000		
ξ	20		
			datos
μ	0.3636	cálculos intermedios	
<i>r_medio</i>	0.5000		
$\mu - \text{mín}$	0.3636		
<i>r_medio - m_{pr}</i>	0.1500		
$\mu - m_{pr}$	0.0136		
<i>máx - mín</i>	1.0000		
<i>máx - μ</i>	0.6364		
α	8.0000		
β	14.0000		
beta(x+α ; n-x+β) (Distrib. Posterior)			
V.U.I.	0.6911	distribución posterior de TI (simulación de Monte Carlo)	
MEDIA	0.5706		
DE	0.0761		
P05	0.4426		
P95	0.6945		

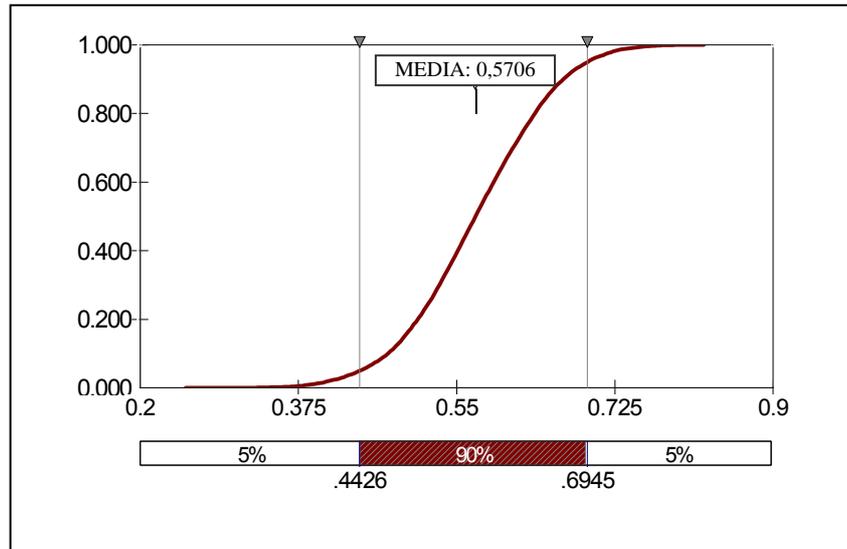


Figura 4.2 Distribución posterior de la Tasa de Infección obtenida de la opinión experta y del experimento de Rodríguez *et al* (1994)

La distribución empírica de la probabilidad de contactos efectivos en un foco típico de la epidemia (CE) se obtuvo generando en @Risk una distribución beta-pert con parámetros provistos por la opinión experta (Cuadro C.6, Apéndice C).

El número de animales infectados persistentemente en establecimientos vecinos y tras-vecinos se estimó usando estimadores bayesianos de prevalencia de reactores en focos, establecimientos vecinos y tras-vecinos (Cuadro C.9 del Apéndice C) en la forma descrita en el punto 3.1.1.2.

La Figura 4.3 muestra el resultado del Modelo 1, estimaciones de media y percentiles 0,05 y 0,95, del número de animales persistentemente infectados, generados por los focos de fiebre aftosa en cada uno de los meses de la Ventana de Estimación/Observación.

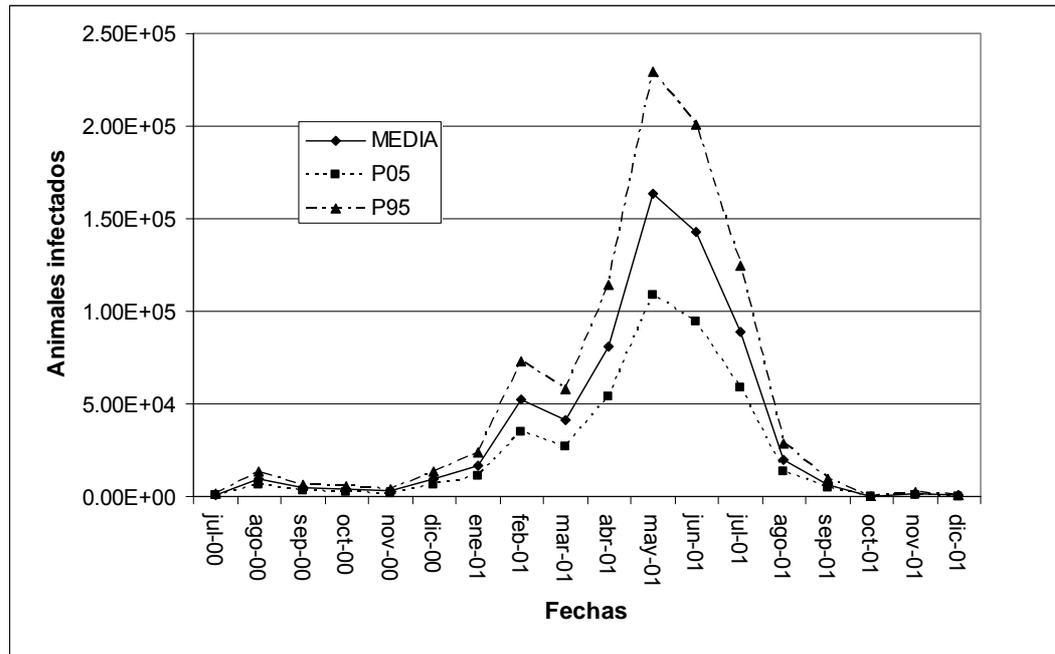


Figura 4.3 Estimaciones de Media y percentiles (5 y 95%) de animales infectados persistentemente en las fechas de la Ventana de Observación / Estimación (Modelo 1)

4.4.2. Modelo 2: Estimación de la proporción de animales infectados que persisten como tales transcurrido un lapso dado

De la consulta a expertos se obtuvieron los valores mínimo, máximo y más probable que permitieron emplear la distribución beta-pert para efectuar la simulación de la vida media de la enfermedad. También, de la consulta a expertos, se obtuvieron los datos de tasas de faena, mortandad y lapso de cierre de los focos (ver Cuadro C.13 del Apéndice C) con los cuales se obtuvo la estimación de la matriz R cuyos elementos surgen de la ecuación [3.12] del Capítulo 3. El valor de la última iteración (V.U.I.) de R simulada por Monte Carlo se incluye en el Cuadro C.14 del Apéndice C. La Figura 4.4 muestra la decadencia esperada estimada de la probabilidad de infectado bajo los supuestos del modelo, para valores del tiempo, medido en días, que transcurre entre la observación y la predicción.

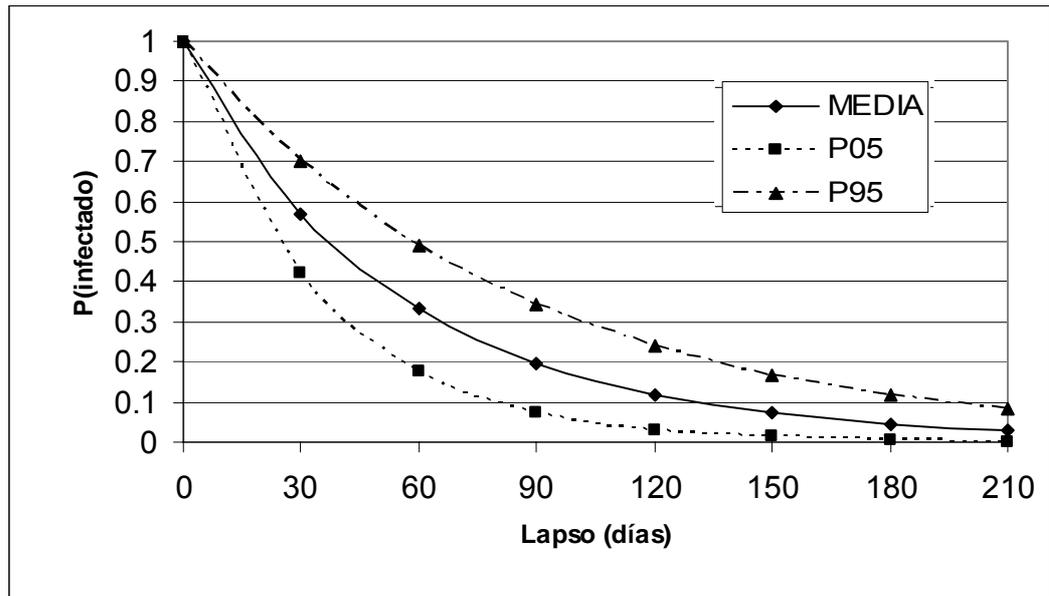


Figura 4.4 Decadencia estimada de la probabilidad del estado de infectado persistente determinada por la vida media de la infección y las tasas de faena y de mortalidad (Media, P05 y P95)

4.4.3. Tasa de Prevalencia Residual

La distribución del predictor de la Tasa de Prevalencia Residual, *TPR* (ver ecuación [3.13], Capítulo 3), emplea como cociente la estimación de la población bovina provista por la opinión experta, ver Cuadro C.13, Apéndice C. Nótese que la matriz $\hat{R}_{(18 \times 6)}$ proyecta al vector $\hat{I}_{(1 \times 18)}$ de la Ventana de Observación/Estimación en el vector $\hat{TPR}_{(6 \times 1)}$ de la Ventana de Predicción. La Tasa de Prevalencia Residual promedio estimada y los percentiles 5 y 95% se grafican en la Figura 4.5.

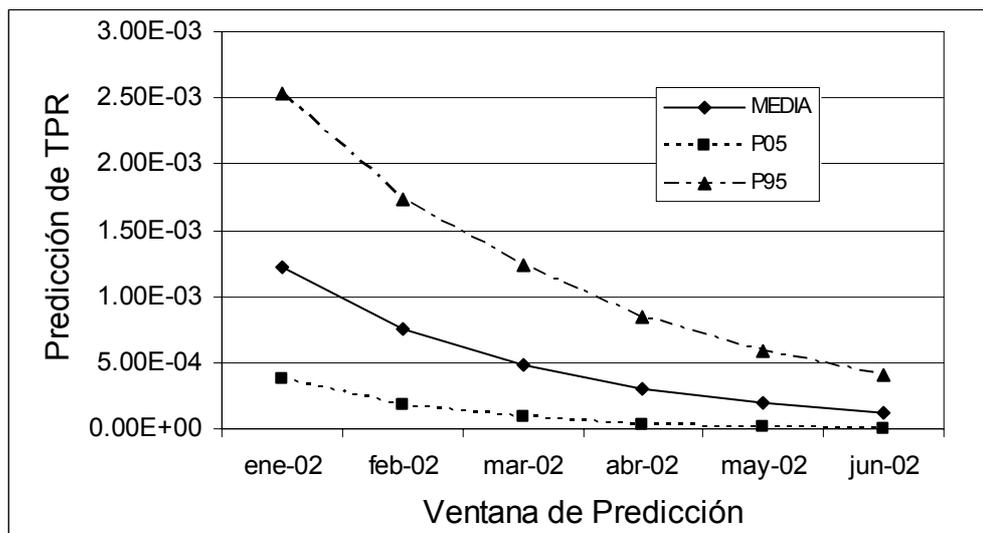


Figura 4.5 Predicción de TPR en la Ventana de Predicción (Media y percentiles 0,95 y 0,05)

4.5. Predicción de las Tasas de No Vacunación de bovinos trasladados bajo tres escenarios hipotéticos

Para la predicción de la Tasa de No Vacunación (TNV) se planteó, en el Capítulo 3, un árbol escenario de eventos que determinan el traslado en una fecha j (Ventana de Predicción) de un ternero sin vacunar, nacido en una fecha i (Ventana de Observación/Estimación), ver Figura 3.3 del Capítulo 3.

Dado que la información sobre nacimientos y vacunaciones involucra sólo al último semestre del 2001 (ver Figura 4.1), en el Apéndice C se muestran aquellas submatrices asociadas a estas fechas.

El vector F1, de probabilidades de que la vacunación principal se efectúe previa a la fecha de nacimiento del ternero (ver 3.2.1.1., Capítulo 3) se estimó desde:

- 1) La distribución de nacimientos en las fechas de la Ventana de Observación/Estimación (julio a diciembre de 2001), modelada mediante una distribución de Dirichlet con parámetros brindados por opinión experta (ver Cuadros C.17 y C.18 del Apéndice C).
- 2) La distribución de las vacunaciones considerando tres escenarios hipotéticos E1, E2 y E3. Los vectores PV(1), PV(2) y PV(3) expresan, respectivamente, las probabilidades de vacunación para cualquier animal vivo (ternero o adulto) en la Ventana de Observación/Estimación. Las variabilidades e incertidumbres se modelan con distribuciones Dirichlet (Cuadro C.19 del Apéndice C).

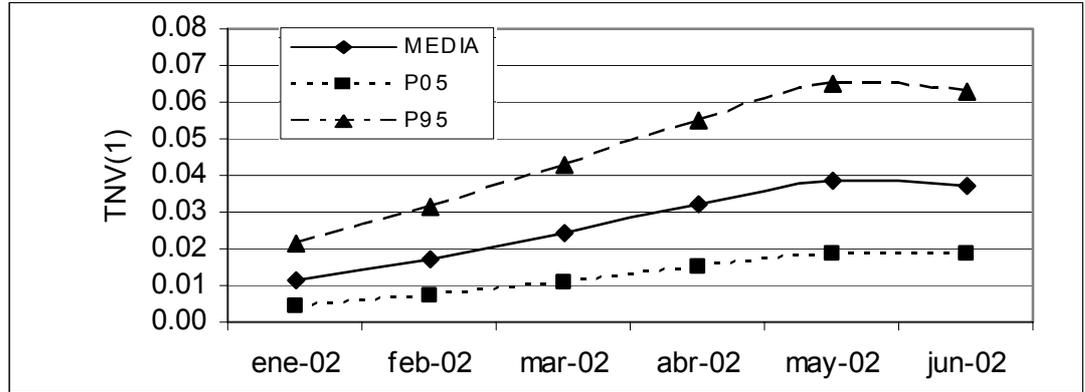
Los vectores obtenidos de la estimación de F1 (V.U.I.), para cada escenario planteado, se presentan en el Cuadro C.21 del Apéndice C.

Los vectores F2 de probabilidades de que los terneros nacidos en la Ventana de Observación/Estimación no reciban vacunación de repaso, asociados a los escenarios planteados, se obtuvieron de la opinión experta como valores fijos. Sólo se consideró vacunación de repaso para el escenario E2 (ver Cuadro C.22 del Apéndice C).

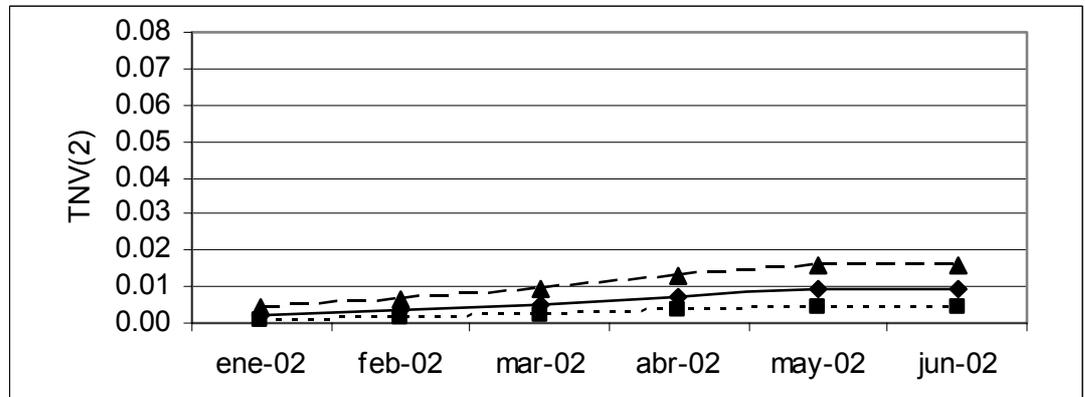
La matriz F3 de probabilidades de traslado en la Ventana de Predicción, de terneros nacidos en la Ventana de Observación/Estimación, se construyó a partir del vector de probabilidades de traslado a una edad determinada, PT (ver 3.2.1.3., Capítulo 3). Este último se estimó en base a opinión experta modelada con una distribución de Dirichlet($f_{conv_pt} \times PT$), siendo f_{conv_pt} la fuerza de convicción del experto respecto de PT (Cuadros C.23; C.24 y C.25 del Apéndice C).

Los estadísticos asociados a la predicción de TNV se presentan en el Cuadro C.26 del Apéndice C y se grafican en la Figura 4.6.

Escenario E1: Vacunación de porcentaje constante en 6 meses sin repaso.



Escenario E2: Vacunación de porcentaje variable en 6 meses con repaso.



Escenario E3: Vacunación en 2 meses sin repaso.

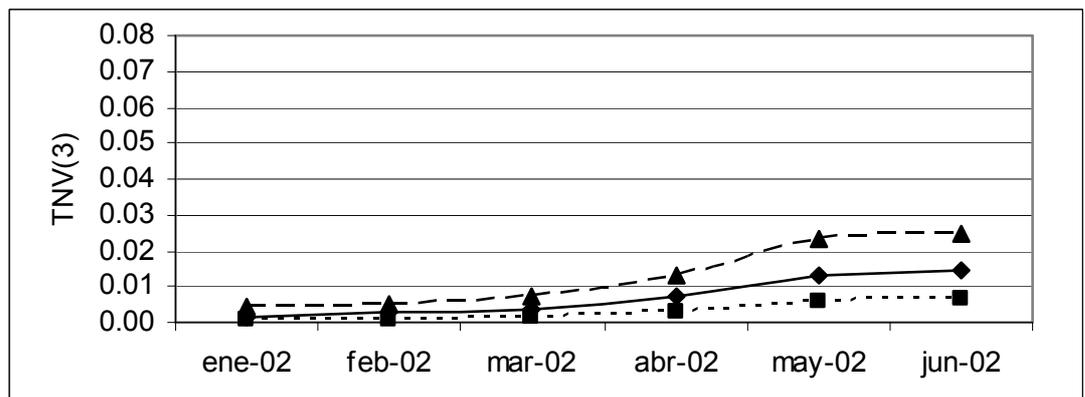


Figura 4.6 Predicción de la Tasa de No Vacunación de bovinos nacidos en el segundo semestre de 2001 y trasladados en el primer semestre de 2002 bajo los escenarios planteados (Media y percentiles 0,05 y 0,95)

4.6. Predicción del Índice de Riesgo e inferencia estadística

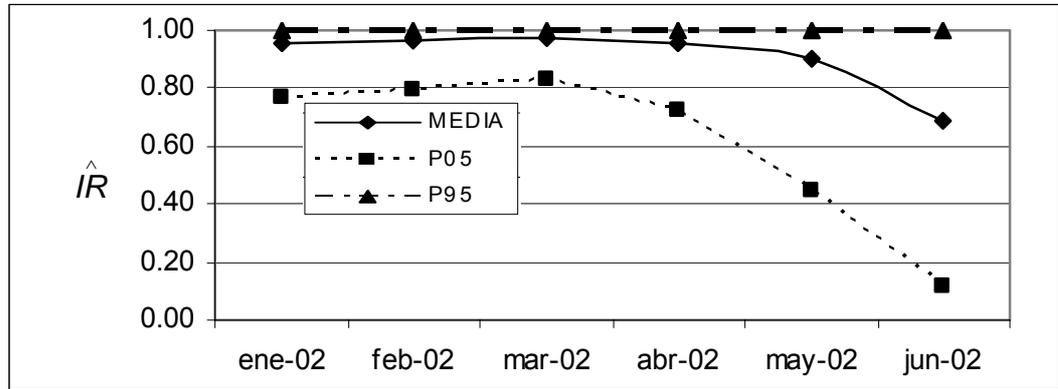
Para predecir el número de animales movilizados en la Ventana de Predicción, se utilizó un estimador bayesiano en el que se conjugó la opinión experta respecto de la distribución de los movimientos de animales en la primera mitad de 2002 y la información disponible de 1999 (SENASA, 2000).

En primer lugar, el experto 1 expresó su opinión sobre la proporción de animales a moverse mensualmente durante 2002 y su fuerza de convicción sobre estos datos. Esta información se modeló con una distribución Dirichlet. En segundo lugar, para preservar la independencia, el experto 3 analizó la pertinencia de los datos de 1999 para extrapolarlos a 2002, y expresó la fuerza de convicción (fc_data) con la que se obtuvo una distribución multinomial. Se destaca que la opinión experta resultó consistente con un estudio de Späth y Dillon (1993) sobre los movimientos de bovinos observados en el partido de Balcarce de la provincia de Buenos Aires entre los años 1992 y 1993, en el que se observa una curva bimodal, con un máximo en otoño (correspondiente a destetes) y uno menor en primavera (coincidente con los movimientos de reproductores). A partir de estas distribuciones se determinó la distribución Dirichlet posterior (ver Cuadro C.27 del Apéndice C).

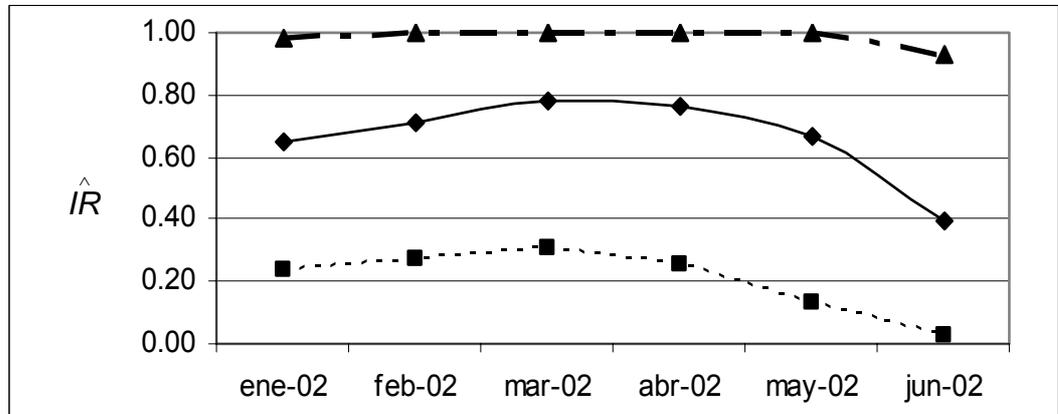
En los Cuadros C.28 y C.29 del Apéndice C, se expresa la predicción del número de animales trasladados en la Ventana de Predicción

Mediante simulación de Monte Carlo, a partir de las estimaciones de $TPR_{(6 \times 1)}$, $TNV_{(6 \times 1)}$ y $M_{(6 \times 1)}$ se resolvió la ecuación presentada en [3.3] para predecir el Índice de Riesgo, en las fechas de la Ventana de Predicción (ver Figura 4.7).

Escenario E1: Vacunación de porcentaje constante en 6 meses sin repaso.



Escenario E2: Vacunación de porcentaje variable en 6 meses con repaso.



Escenario E1: Vacunación en 2 meses sin repaso.

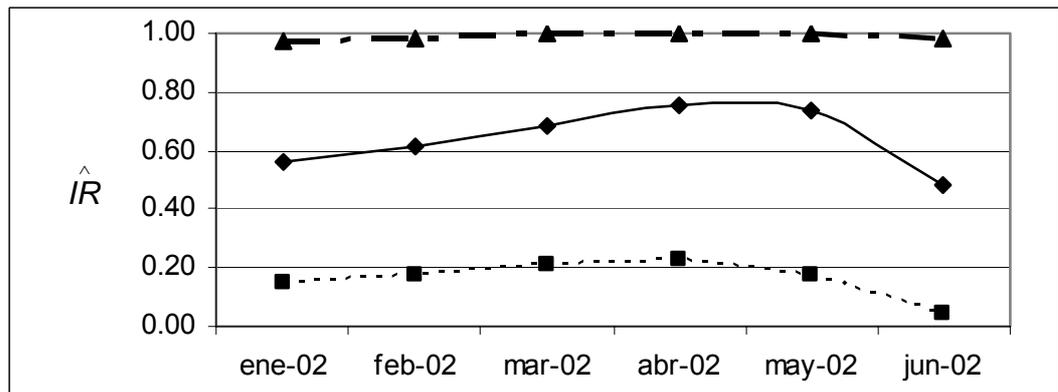


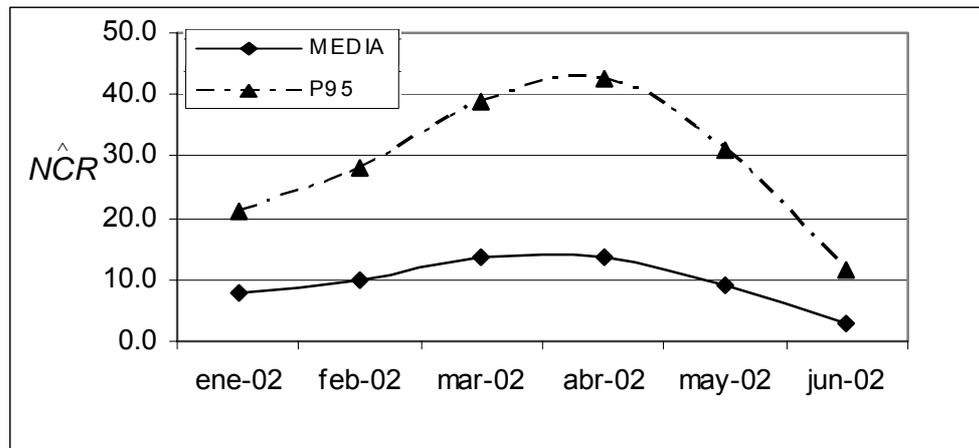
Figura 4.7 Predictor del Índice de riesgo, probabilidad de que al menos un ternero no vacunado trasladado en la Ventana de Predicción tenga contacto con un infectado persistente (Media y percentiles 5 y 95%)

La predicción de la probabilidad de al menos un contacto de riesgo resultó alta para los tres escenarios debido fundamentalmente a la proximidad entre el pico de una epidemia severa y la Ventana de Predicción. Por ese motivo, el Índice de Riesgo propuesto bajo los tres escenarios aporta evidencias de que van a producirse contactos de riesgo. Entonces, accesoriamente, empleando las predicciones de las probabilidades de contacto de riesgo y del número de animales movilizados en la Ventana de Predicción se obtuvo, mediante simulación Monte Carlo, una distribución empírica del número de contactos de riesgo para cada escenario planteado. La distribución $binomial(\hat{TPR}_j \times \hat{TNV}_j, \hat{M}_j)$ se aproxima mediante una distribución normal, para $j = 1, 2, \dots, J$ (ver A1. del Apéndice A y Cuadro C.33 del Apéndice C).

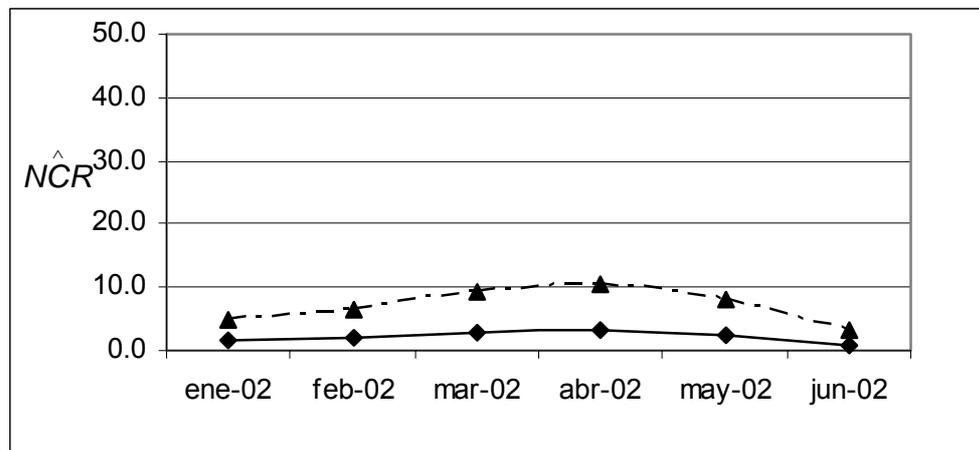
En la figura 4.8 se observa que el escenario E1 (vacunación de porcentaje constante en seis meses sin vacunaciones de repaso) implicaría un máximo de contactos de riesgo en el mes de mayo, cuyo percentil 95% supera a 40, en tanto que los escenarios E2 y E3 generarían un número de contactos de riesgo sensiblemente inferior al producido por el primer escenario.

Los Índices de Riesgo de los tres escenarios se compararon mediante pruebas de diferencias apareadas. Se trabajó con esta prueba para eliminar todas aquellas fuentes de variación ajenas a los esquemas de vacunación y repaso, pues éstas no difieren entre los escenarios que se comparan. Con el objeto de controlar el nivel de significación conjunto (5%) se aplicó el método de comparaciones múltiples de Bonferroni dentro de cada fecha de la Ventana de Predicción, es decir se trabajó con un nivel de significación individual de 0,0167 (Casella y Berger, 2002).

Escenario E1: Vacunación de porcentaje constante en 6 meses sin repaso.



Escenario E2: Vacunación de porcentaje variable en 6 meses con repaso.



Escenario E3: Vacunación en 2 meses sin repaso.

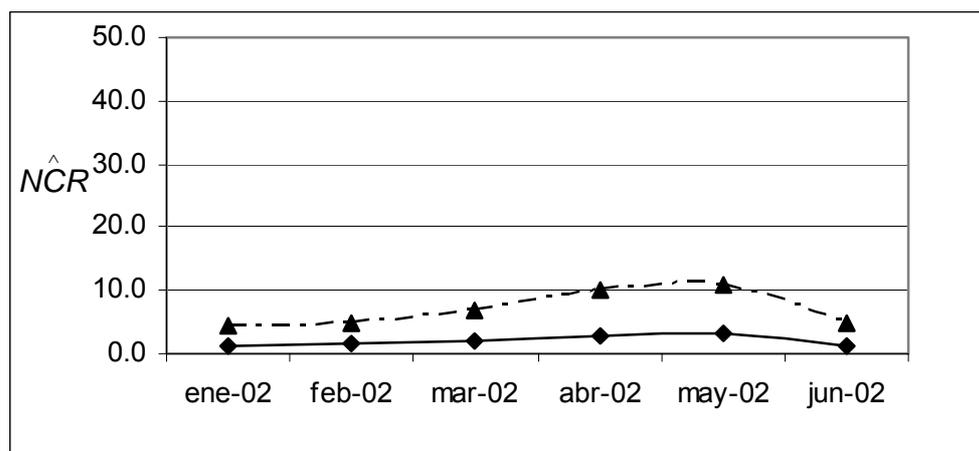


Figura 4.8. Estimación del número de contactos de riesgo (NCR) bajo los tres escenarios planteados (Media y percentil 0,95)

Cuadro 4.2 Prueba de hipótesis de Bonferroni de diferencias apareadas entre los tres escenarios

Hipótesis 1: Escenario 2 es mejor que el escenario 1

H0: $IR(1) \leq IR(2)$; H1 $IR(1) > IR(2)$

Fechas de Predicción

IR(2)-IR(1)	Ene 2002	Feb 2002	Mar 2002	Abr 2002	May 2002	Jun 2002
Media	-0.31157	-0.25366	-0.19458	-0.19269	-0.23528	-0.29876
DE	0.19389	0.19468	0.18768	0.18679	0.18079	0.15294
P98.333	-0.00367(*)	-0.00034(*)	-0.00001(*)	0.00000	-0.00002(*)	-0.01809(*)

Hipótesis 2: Escenario 3 es mejor que el escenario 1

H0: $IR(1) \leq IR(3)$; H1 $IR(1) > IR(3)$

Fechas de Predicción

IR(3)-IR(1)	Ene 2002	Feb 2002	Mar 2002	Abr 2002	May 2002	Jun 2002
Media	-0.39546	-0.35463	-0.28843	-0.20698	-0.16644	-0.20623
DE	0.22268	0.22402	0.22527	0.19412	0.15009	0.12424
P98.333	-0.00628(*)	-0.00172(*)	-0.00014(*)	0.00000	0.00000	-0.00213(*)

Hipótesis 3: Escenario 3 es mejor que el escenario 2

H0: $IR(3) \leq IR(2)$; H1 $IR(3) > IR(2)$

Fechas de Predicción

IR(2)-IR(3)	Ene 2002	Feb 2002	Mar 2002	Abr 2002	May 2002	Jun 2002
Media	-0.08390	-0.10097	-0.09385	-0.01429	0.06884	0.09253
DE	0.15754	0.14439	0.12687	0.08881	0.07822	0.07872
P98.333	0.20967	0.16650	0.13484	0.18971	0.26528	0.28695

* Estadísticamente significativo al 5% conjunto en cada fecha

El Cuadro 4.2 muestra que, entre los escenarios E1 y E2, las diferencias son significativas en todas las fechas de la Ventana de Predicción excepto en la correspondiente al mes de abril de 2002; las diferencias entre E1 y E3 son significativas en todas las fechas excepto en abril y mayo; y las diferencias entre E2 Y E3 no son significativas para ninguna fecha de la Ventana de Predicción.

Se destaca que ninguno de los tres escenarios permite garantizar con razonable certeza la ausencia de contactos de riesgo entre individuos infectados en forma persistente, no obstante, es clara la diferencia a favor de E2 y E3, respecto de E1.

El análisis anterior demuestra la conveniencia de considerar al Índice de Riesgo propuesto en este trabajo en lugar de la cobertura de vacunación, como indicador de *performance* de esquemas de vacunación, pues los tres escenarios que se plantearon hubieran arrojado guarismos del 100 por ciento de cobertura de vacunación (consolidada por campaña). Esto señala la relativa utilidad de tal porcentaje para discernir respecto de la *performance* de una campaña de vacunación.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El diseño de planes sistemáticos de vacunación basados en el análisis de riesgos y la meta de altas tasas de vacunación, son condiciones necesarias y aplicadas en los procesos de control de la fiebre aftosa en Sudamérica. Hasta el presente no se conoce que se hayan aplicado indicadores de performance que combinen información de ambas condiciones para evaluar ex post o ex ante los planes de vacunación ejecutados o a ejecutarse en países o áreas en donde la vacunación sistemática de bovinos integra los programas de control de la fiebre aftosa. No obstante, es una premisa que se tuvo en cuenta en el diseño de los planes que permitieron controlar la enfermedad en los casos citados en el Capítulo 1. En el caso de Argentina en 2001, la cuestión fue taxativamente abordada en el acápite 4.3.3. del Plan Nacional mediante el que se implantó “la vacunación periódica y sistemática por regiones, en calendarios determinados por medio de la evaluación de riesgo de ocurrencia de la enfermedad” (SENASA, 2001c).

Para cumplir con el objetivo del presente trabajo, es decir desarrollar un MER ad hoc útil para asistir en la evaluación ex ante y ex post de planes de vacunación de fiebre aftosa en bovinos bajo distintos escenarios planteados, con relación a: el número probable de animales infectados; la dinámica poblacional relacionada a nacimientos y destetes; y los flujos corrientes de movimientos de animales (ver Capítulo 1), se propusieron tres modelos estadísticos. Éstos integran el proceso recomendado por la OIE (2004): fuente de riesgo, proceso de exposición y proceso de consecuencia, para producir un indicador de riesgo por tránsito interno de terneros. La resolución numérica de estos modelos, que incluyó estimaciones bayesianas de parámetros escalares y vectoriales, se obtuvieron mediante simulación de Monte Carlo.

En ese marco, se consideró a la Tasa de Prevalencia Residual como fuente de riesgo; a la Tasa de No Vacunación de terneros movilizados como proceso de exposición; y a la interacción de ambas determinante del proceso de consecuencias desencadenante de un foco de fiebre aftosa. Estos modelos proyectan la información observada y estimada durante la epidemia o parte de ella (Ventana de Observación/Estimación) hacia el período sobre el cual se pretenden evaluar los efectos de una campaña de vacunación o de distintas alternativas planteadas (Ventana de Predicción) y constituyen una expresión multidimensional de los esquemas árbol escenario planteados por Murray (2002).

Se considera que este modelo aporta elementos para las decisiones sobre un proceso epidémico estabilizado en el sentido en que se dispone de un gran número de animales inmunizados por la vacunación y se desean evitar rebrotes de fiebre aftosa por el incremento de la población de susceptibles dada por los nacimientos de terneros que ocurren durante una campaña de vacunación. Es complementario de los MC desarrollados para describir o predecir la evolución de

epidemias basados en la modelación de la dinámica de la transmisión de la fiebre aftosa pues, mientras éste asiste a decisiones concretas e inmediatas; aquellos modelos se desarrollaron para asistir a decisiones hipotéticas o remotas en tiempo y espacio.

Para ilustrar lo anterior se consideran los tratamientos del tema abordados por Pérez *et al* (2003) y el desarrollado y resuelto en la tesis que utilizan datos de la misma epidemia de fiebre aftosa. El trabajo de Pérez *et al* (2003) describe la diseminación de la fiebre aftosa en el tiempo y el espacio aplicando metodologías basadas en MC. Provee elementos para decisiones que pueden tomarse en un futuro respecto de cómo afrontar una epidemia de fiebre aftosa en un escenario similar al que se produjo en Argentina en el período 2000-2002. Concretamente, esa información será útil cuando una población con la estructura de densidad y red de contactos de Argentina se enfrente con un tipo de virus de la fiebre aftosa frente al que no esté protegida, por ejemplo, si se levantase la vacunación o si ingresase el tipo C antes de que se complete la vacunación con una vacuna que lo contenga: estos resultados sirven para decidir sobre otra epidemia no sobre la de Argentina en 2000-2002 por tipos O y A del virus de la fiebre aftosa. En cambio, el MER discutido en el presente trabajo se postula como útil, por ejemplo, para asistir en el proceso de decisión que surge de una evaluación ex-post realizada antes de una zafra de terneros. En la aplicación presentada en el Capítulo 4 la inferencia sirve como protección ante la prevalencia residual sub-clínica que la misma epidemia dejó.

Ubicada en una instancia dada de un programa de erradicación de la fiebre aftosa, la autoridad sanitaria debe contar con instrumentos para la evaluación objetiva del efecto de las campañas de vacunación, tanto para comunicar anticipadamente los riesgos previsible como para realizar los ajustes necesarios en campañas posteriores e, incluso, para explicar sus incertidumbres sean éstas debidas a la variabilidad natural del fenómeno o a la falta de información existente.

El número de factores que determinan el riesgo derivado del grado de ineficacia de una campaña de vacunación, sea su variabilidad intrínseca, las incertidumbres existentes sobre ellos o la traslocación en el tiempo de los efectos de la vacunación, hacen necesario que para el análisis se consideren todas las variables involucradas así como la evolución de éstas en el tiempo.

El método de estimación aquí presentado plantea un procedimiento para integrar las distintas variables determinantes de la probabilidad de que un animal no vacunado tome contacto con un animal con infección persistente, planteadas en términos de liberación y exposición del agente en el lenguaje del modelo de Covello-Merkhofer, generando un índice de riesgo que se ajusta a la premisa definida en el punto 4.3.3. del plan de erradicación de fiebre aftosa de Argentina promulgado en abril de 2001 (SENASA, 2001c).

En el desarrollo del método citado se entiende que se generaron las siguientes innovaciones:

- a) Una mejor forma de predicción de la Tasa de Prevalencia Residual, al proponer los modelos 1 y 2 (ver Capítulo 3). El primer modelo utiliza un estimador bayesiano de la Tasa de Infección persistente, que combina información provista por expertos que se distribuye beta-subjetiva con datos de un experimento binomial, construido ad hoc (ver Apéndice A). Este predictor se considera más apropiado que el utilizado para el análisis de riesgos para la exportación de carnes frescas maduradas y deshuesadas de Argentina a Estados Unidos (USDA, 1997). En este último se asumía

que una proporción c de los animales expuestos en el establecimiento en que se registraba la enfermedad clínica permanecían como portadores luego de ocurrido un foco de la enfermedad y otra proporción b de los expuestos en los establecimientos vecinos se transformaba en expuestos. Las estimaciones de b y c se fijaban en función de un criterio conservador como la expectativa “pesimista” del número de animales que se infectaban luego de ocurrido un foco de fiebre aftosa. Aquel predictor, con la ventaja de la simplicidad, implica tres efectos indeseados principales descritos por Covello y Merkhofer (1993): 1) el analista actúa por fuera de sus competencias técnicas de proveer información e incursiona en el terreno político de la decisión; 2) se introduce deliberadamente un sesgo que, aplicado en varias etapas del proceso, produce una cascada multiplicativa de sesgos que desnaturaliza el proceso; 3) como resultado de lo anterior se distorsiona la decisión generando inconsistencias en el conjunto de políticas de protección y perjuicios a individuos o sectores cuyos derechos se verán limitados sin justificación de mérito. El predictor propuesto en este trabajo subsana estas cuestiones.

- b) Una inédita predicción del número de terneros que pueden movilizarse sin vacunación (TNV), utilizando información sobre tasas de nacimientos; calendarios hipotéticos de vacunación; probabilidad de traslado a distintas edades; y número de animales movilizados a invernada, considerando procesos multinomiales y modelando la variabilidad de los parámetros mediante distribuciones Dirichlet. En particular, para estimar el vector de proporciones mensuales de animales movilizados en un año dado, se empleó un estimador bayesiano utilizando como conjugada a la distribución Dirichlet.

Se considera que los principales aportes del trabajo están dados por:

- a) El empleo de modelos ad hoc para proyectar la información recolectada periódicamente en fechas de la Ventana de Observación/Estimación a una fecha futura al Punto de Análisis, en la que resulta relevante predecir la probabilidad de un evento adverso. Esto permite un ordenamiento adecuado del Análisis de Riesgo.
- b) La obtención de un Índice de Riesgo, que integra las distintas variables intervinientes en la probabilidad de que un animal no vacunado tome contacto con un animal infectante, planteadas en términos de liberación y exposición del agente. Se mostró en la aplicación del Capítulo 4 que este índice es más apto que el porcentaje de cobertura de vacunación (consolidado por campaña) que no considera información sustantiva para establecer los efectos de la vacunación colectiva: el calendario de vacunación; la dinámica de nacimientos y de movimientos de terneros a invernada.

Se vislumbran las siguientes oportunidades de desarrollos futuros que mejoren la comprensión del fenómeno epidemiológico:

- a) Mejoras en la construcción del modelo 1: la incorporación de la probabilidad de contacto efectivo (CE) podría mejorarse si se contase con datos de densidad ganadera de los focos y con información sobre el tipo de asociación entre la prevalencia aparente y la subclínica. La densidad ganadera está fuertemente asociada a la velocidad de transmisión del virus de la fiebre aftosa, explica vulnerabilidad de los ecosistemas y, por ende, la distribución (y muchas veces la persistencia) del virus de la fiebre aftosa en

ciertas regiones de Sudamérica. Ward y Pérez (2004) muestran que la densidad de focos (número de focos por superficie) esta correlacionada con la densidad de establecimientos (número de establecimientos por superficie) y que, al inicio de la epidemia los focos se agruparon en dos de las áreas de la provincia de Buenos Aires que presentan mayor densidad (y aptitud) ganadera. Con respecto a la relación entre prevalencia clínica e inaparente existen posiciones expresadas por Suttmoller y Casas (2002) y por Kitching (2002) que, junto con la diferenciación de infección de vacunación, abren un camino promisorio para la determinación de la implicancia de los riesgos reales generados por animales portadores y la aplicación de modelos de transición de estados como los referenciados en 2.3.1 que permitan realizar inferencias sobre R_0 , R_t y otros parámetros relativos a la transmisibilidad de la infección.

- b) El supuesto de mezcla homogénea de los individuos en la población, asumido en el modelo epidémico general (Becker y Britton, 1999) y necesario para el modelo 2, se asume satisfactoriamente cumplido dados el alto número de animales movilizados entre establecimientos, en muchos casos a través de concentraciones de ganado, y por la alta probabilidad de transmisión del virus entre establecimientos. Cuestión esta última corroborada por Leon *et al* (2003) en el cálculo de la tasa de homogeneidad, a partir de datos de 7 muestreos realizados en la Argentina, con el objetivo de estimar la prevalencia de bovinos con anticuerpos contra proteínas no estructurales del virus de la fiebre aftosa. No obstante, en el futuro podría comprobarse este supuesto y, de ser necesario, incorporar factores que expliquen un posible efecto de agregación.
- c) El estimador propuesto se denominó índice pues se entiende que sólo se puede postular que resulta proporcional a la probabilidad de ocurrencia de casos de fiebre aftosa. La incógnita existente con respecto al rol de los portadores inaparentes del virus de la fiebre aftosa (Suttmoller y Casas 2002; Kitching, 2002) no permite hacer inferencias respecto del número de focos de fiebre aftosa que se esperaría, dado un número de contactos de riesgo, aunque nuevas investigaciones podrían echar luz sobre esto.
- d) El Índice de Riesgo desarrollado es adecuado, bajo los supuestos planteados, para inferencias realizadas en una única fecha posterior al Punto de Análisis. En el futuro, pueden abordarse y desarrollarse estimaciones que permitan inferir sobre tendencias que involucren a dos o más fechas en la Ventana de Predicción, contemplando la falta de independencia entre ellas.
- e) Los problemas producidos por otras enfermedades infecciosas del hombre y los animales pueden abordarse con esta metodología. Por ejemplo, en el campo de la salud pública veterinaria, el problema de la rabia transmitida por el perro está fuertemente asociado a la imposibilidad de obtener coberturas vacunales suficientes en cortos períodos de tiempo. El Comité de Expertos de la OMS se ha manifestado, sobre bases empíricas, respecto de la necesidad de alcanzar coberturas vacunales críticas superiores al 75% en plazos de tiempo menores de un mes para controlar la enfermedad (OMS, 1992). Adaptando este tipo de metodología podrían proponerse plazos equivalentes y medirse ex-ante el efecto de distintas alternativas factibles de vacunación.

- f) El caso de coberturas de vacunación críticas, mencionado arriba, se ha desarrollado para varias enfermedades, incluida la rabia canina (Coleman y Dye, 1996), aplicando el modelo epidémico general para calcularla adicionando también efectos de conglomeración, dado por las viviendas (Hall y Becker, 1996) y de respuesta estocástica de la efectividad de la vacuna (Becker y Starczak, 1998). Estos sistemas se utilizan para determinar la cobertura necesaria para evitar niveles epidémicos de prevalencia y asumen poblaciones cerradas a las que no ingresan nuevos individuos. El esquema de análisis de riesgo aquí presentado podría en el futuro conjugarse con los modelos desarrollados para estimar coberturas vacunales críticas en poblaciones dinámicas y abiertas con ciertos problemas sanitarios. No obstante, para los objetivos de los planes de erradicación de la fiebre aftosa, establecer un nivel de cobertura crítico no sería de utilidad, pues no se admiten pocos casos sino cero casos; lo necesario para eliminar la presencia clínica de la enfermedad y evitar interdicciones sobre grandes áreas. El modelo presentado aquí podría aplicarse en esos casos para incorporar la información dada por el ingreso de nuevos individuos a la población.
- g) En el diseño de programas de muestreo para determinar actividad viral y cobertura inmunitaria, las estimaciones de las Tasas de Prevalencia Residual y de Tasas de No Vacunación pueden ser utilizadas como información anterior en un esquema bayesiano y mejorar de este modo la eficiencia de los sistemas de vigilancia.

Se concluye lo siguiente:

- a) La modelización de las variables que intervienen en una simulación del efecto de una campaña de vacunación, ayuda al decisor a estimar las incertidumbres que tiene sobre un proceso relativamente complejo, en parte desconocido y variable. El planteo probabilístico mediante simulación de Monte Carlo, por sobre el determinístico, se considera imprescindible para evaluar la performance de programas de vacunación. Esto puede observarse en la aplicación del modelo propuesto, en el Capítulo 4, a datos de fiebre aftosa en Argentina entre julio de 2000 y diciembre de 2001. La modelización de la variabilidad e incertidumbre permitió visualizar que los percentiles del 95% eran drásticamente mayores que la media, lo que, ante una situación concreta, puede significar una percepción distinta del riesgo por parte de la autoridad y, por ende, una acción menos efectiva. El planteo probabilístico permitió determinar la significancia estadística de la diferencia entre los Índices de Riesgo de los distintos escenarios, lo que, comprendido y comunicado, es una importante ventaja para la autoridad sanitaria.
- b) En la aplicación concreta del modelo propuesto, la opinión experta fue fundamental para ajustar las condiciones de la experiencia a lo que se observaría en las bien distintas condiciones de campo. En un proceso decisorio, la autoridad sanitaria podría usar este tipo de esquemas cuantitativos para incluir en el análisis previo a las decisiones, la información que les proveen los cuerpos colegiados que los asesoran sobre distintas temáticas.
- c) El modelo permitió establecer la significancia estadística entre las diferencias de los efectos de los tres escenarios que se plantearon en la aplicación del Capítulo 4 lo que muestra su potencial para comparar ex-

ante distintos calendarios de vacunación posibles y elegir el de mejor relación costo/efecto.

- d) El método de estimación propuesto podría ser útil para evaluar ex-ante o ex-post los efectos de calendarios de vacunación antiaftosa en condiciones de vacunación sistemática.

APÉNDICE A

DISTRIBUCIONES ESTADÍSTICAS Y ESTIMADORES BAYESIANOS

Se describen las distribuciones estadísticas empleadas para la estimación de parámetros: binomial, beta, beta-subjetiva, multinomial y Dirichlet. Se deriva el estimador bayesiano, construido ad hoc, que combina opinión experta que da origen a una distribución beta-subjetiva con datos muestrales que siguen una distribución binomial. También se menciona la utilización de la distribución Dirichlet para modelar la incertidumbre en un proceso multinomial.

A1. Distribución binomial

Un experimento binomial (Johnson y Kotz, 1969) es el que presenta las siguientes características:

- Consta de n pruebas idénticas e independientes.
- Cada prueba tiene dos resultados posibles: *éxito* (E) o *fracaso* (F).
- En una sola prueba, la $P(E) = \theta$ y la $P(F) = (1 - \theta)$.
- La variable aleatoria discreta bajo estudio es $X =$ número de *éxitos* en n pruebas.

La distribución binomial posee dos parámetros, n y θ .

Notación: binomial(n, θ).

Función de probabilidad:

$$f(x | n, \theta) = \binom{n}{x} \theta^x (1-\theta)^{n-x} \quad 0 \leq \theta \leq 1; n = 1, 2, \dots; x = 0, 1, 2, \dots, n \quad [A.1]$$

Media y Varianza:

$$E(X) = n \theta \quad \text{Var}(X) = n \theta (1 - \theta) \quad [A.2]$$

Relación con otras distribuciones:

A menudo se la utiliza como aproximación satisfactoria a la distribución hipergeométrica(M, N, K) cuando $\theta = M / N$ no está muy próximo a los extremos (0 o 1) y $n = K$ es suficientemente grande, (Johnson y Kotz, 1969).

Cuando n es grande y θ no toma valores extremos, puede aproximarse por la distribución normal ($\mu = n\theta$, $\sigma^2 = n\theta(1-\theta)$), (Casella y Berger, 2002).

Cuando n es grande, θ pequeño y $n\theta = \omega$ (fijo) puede aproximarse por una distribución Poisson(ω), (Johnson y Kotz, 1969).

A2. Distribución beta

La familia de distribuciones beta es muy versátil por lo que se utiliza para modelar una variedad de incertidumbres (Casella y Berger, 2002; Nadarajah y Kotz, 2004). Es una distribución continua con dominio entre 0 y 1 (beta estándar) y suele emplearse para modelar la incertidumbre asociada al parámetro θ de una distribución binomial, en estimación bayesiana. Posee dos parámetros: α y β que permiten definir la forma de la distribución; los únicos supuestos teóricos son que sean positivos. Se utiliza ampliamente en el análisis cuantitativo de riesgo (Vose, 1996), donde se han descrito y aplicado varias generalizaciones de la distribución beta que involucran funciones algebraicas y exponenciales de la variable aleatoria y de la función de probabilidad (Nadarajah y Kotz, 2004).

Notación: beta(α , β).

Función de densidad:

Dada la función matemática Beta(α , β):

$$Beta(\alpha, \beta) = \int_0^1 t^{\alpha-1} (1-t)^{\beta-1} dt = \frac{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta)}{\Gamma(\alpha + \beta)} \quad \alpha > 0; \quad \beta > 0 \quad [A.3]$$

entonces:

$$f(x | \alpha, \beta) = \frac{x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}}{Beta(\alpha, \beta)} \quad \alpha > 0; \quad \beta > 0; \quad 0 \leq x \leq 1 \quad [A.4]$$

Media y Varianza:

$$E(X) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad Var(X) = \frac{\alpha \beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)} \quad [A.5]$$

Nótese que cuando uno o ambos parámetros se incrementa, la varianza disminuye y la distribución se estrecha en valores cercanos a la media.

Relación con otras distribuciones:

La distribución continua uniforme(0, 1) o no informativa, es un caso particular de la beta con parámetros $\alpha = \beta = 1$.

En estimación bayesiana es la distribución conjugada de la binomial (la distribución a posteriori es beta) cuando se emplea para representar la probabilidad a priori del parámetro θ de dicha distribución (ver A4.2).

Cuando $\alpha \rightarrow \infty$ y $\beta \rightarrow \infty$, la distribución beta tiende a una distribución normal $(\alpha / (\alpha + \beta), \alpha \beta / ((\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)))$.

A3. Distribución beta-subjetiva

Vose (1996) la propuso como una modificación de la distribución beta-pert y la llamó beta-pert modificada.

La distribución beta-pert debe su nombre a su uso para estimar el tiempo de concreción de proyectos empleando la técnica de camino crítico (PERT) para la evaluación y revisión de los mismos (Fente *et al*, 1999; Palisade, 2002). Es una distribución continua que posee tres parámetros asociados a estadísticos de posición y dispersión: mínimo, más probable y máximo (respectivamente: *mín*, *m_pr*, *máx*). El dominio está entre los parámetros *mín* y *máx*. La media es el promedio ponderado de los tres parámetros, dando igual ponderación al mínimo y al máximo y 4 veces el peso de un extremo al valor más probable.

En la distribución beta-subjetiva se incluye a la media como un parámetro más (con restricciones), pues reemplaza el ponderador 4/6 del valor más probable de la beta-pert por $\xi / (\xi + 2)$, siendo ξ un parámetro que permite aumentar o disminuir la densidad en un entorno próximo al valor más probable. Este parámetro de ponderación permite modelar la convicción de la opinión experta respecto de la media (el experto escoge el valor de ξ comparando distintas funciones de densidad). Resultados similares podrían obtenerse incrementando o disminuyendo el valor de $\alpha + \beta$.

Al igual que en la beta-pert, el dominio de la distribución beta-subjetiva está entre los parámetros *mín* y *máx*.

Notación: beta-subjetiva(*mín*, *m_pr*, μ , *máx*) o beta-pert(α , β , *mín*, *máx*).

Función de densidad:

Sean Beta(α , β) de [A.3], y

$$\alpha = \frac{(\mu - \text{mín}) (2 * m_pr - \text{mín} - \text{máx})}{(m_pr - \mu) (\text{máx} - \text{mín})}$$

$$\beta = \alpha \frac{\text{máx} - \mu}{\mu - \text{mín}} \quad [A.6]$$

$$\mu = \frac{(\text{mín} + \xi * m_pr + \text{máx})}{\xi + 2}$$

donde:

mín : valor mínimo (*mín* < *máx*)

$m_{\text{áx}}$: valor máximo

μ : valor promedio ($m_{\text{ín}} < \mu < m_{\text{áx}}$)

m_{pr} : valor más probable ($m_{\text{ín}} < m_{\text{pr}} < m_{\text{áx}}$)

ξ : parámetro de concentración en el valor más probable

entonces, bajo las siguientes restricciones que aseguran que α y β sean reales positivos

$$\text{si } m_{\text{pr}} < (m_{\text{ín}} + m_{\text{áx}})/2 \quad \Rightarrow \quad m_{\text{ín}} < m_{\text{pr}} < \mu < m_{\text{áx}}$$

o

$$\text{si } m_{\text{pr}} > (m_{\text{ín}} + m_{\text{áx}})/2 \quad \Rightarrow \quad m_{\text{ín}} < \mu < m_{\text{pr}} < m_{\text{áx}}$$

la función de densidad es:

$$f(x | \alpha, \beta, m_{\text{ín}}, m_{\text{áx}}) = \frac{(x - m_{\text{ín}})^{\alpha-1} (m_{\text{áx}} - x)^{\beta-1}}{\text{Beta}(\alpha, \beta) (m_{\text{áx}} - m_{\text{ín}})^{\alpha+\beta-1}} \quad \alpha > 0; \beta > 0; m_{\text{ín}} \leq x \leq m_{\text{áx}} \quad [\text{A.7}]$$

Media y Varianza:

$$E(X) = \mu = \frac{\alpha m_{\text{áx}} + \beta m_{\text{ín}}}{\alpha + \beta} \quad \text{Var}(X) = \frac{\alpha \beta (m_{\text{áx}} - m_{\text{ín}})^2}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)} \quad [\text{A.8}]$$

A4. Relación entre las distribuciones binomial, beta y beta-subjetiva

Para la obtención de un estimador bayesiano del parámetro θ de una distribución binomial se utiliza información disponible desde dos fuentes: datos experimentales y opinión experta.

Se asume que se cumplen los siguientes supuestos:

- los datos experimentales siguen una distribución binomial(n, θ);
- la opinión experta se modela a través una distribución beta-subjetiva($\alpha, \beta, m_{\text{ín}}, m_{\text{áx}}$);
- ambas informaciones son independientes entre si.

Utilizando la técnica de transformación de variables (Casella y Berger, 2002) es posible pasar de una variable aleatoria que se distribuye beta-subjetiva a otra que se distribuye beta y emplear esta última como distribución a priori para la obtención de la distribución posterior (Freund y Walpole, 1990) que permite obtener estimadores bayesianos puntuales de θ , por ejemplo su valor esperado o la mediana, e intervalos de confianza del $(1 - \alpha)\%$, empleando percentiles.

A4.1. Transformación de una variable aleatoria beta-subjetiva a una beta

Sea X una variable aleatoria que se distribuye beta-subjetiva($\alpha, \beta, m_{\text{ín}}, m_{\text{áx}}$) y sea Y la variable aleatoria correspondiente a la siguiente transformación biyectiva de X :

$$Y = g(X) = \frac{X - m_{\text{ín}}}{m_{\text{áx}} - m_{\text{ín}}} \quad [\text{A.9}]$$

entonces, si se emplea la siguiente fórmula (Casella y Berger, 2002):

$$f_Y(y) = f_X(g^{-1}(y)) \left| \frac{d}{dy} g^{-1}(y) \right| \quad y \in Y \quad [\text{A.10}]$$

la función de densidad de Y es:

$$f_Y(y) = \frac{(y(\text{máx} - \text{mín}) + \text{mín} - \text{mín})^{\alpha-1} (\text{máx} - y(\text{máx} - \text{mín}) - \text{mín})^{\beta-1}}{\text{Beta}(\alpha, \beta) (\text{máx} - \text{mín})^{\alpha+\beta-1}} (\text{máx} - \text{mín}) \quad 0 < y < 1$$

con $\alpha > 0$ y $\beta > 0$.

$$f_Y(y) = \frac{y^{\alpha-1} (1-y)^{\beta-1} (\text{máx} - \text{mín})^{\alpha+\beta-1}}{\text{Beta}(\alpha, \beta) (\text{máx} - \text{mín})^{\alpha+\beta-1}} \quad 0 < y < 1$$

$$f_Y(y | \alpha, \beta) = \frac{y^{\alpha-1} (1-y)^{\beta-1}}{\text{Beta}(\alpha, \beta)} \quad 0 < y < 1 \quad [\text{A.11}]$$

con lo cual la distribución de Y es $\text{beta}(\alpha, \beta)$.

A4.2. Estimador bayesiano del parámetro θ de una distribución binomial cuando la distribución a priori es beta

Sea X una variable aleatoria con distribución binomial(n, θ) dada por [A.1] y θ una variable aleatoria cuya distribución a priori $h(\theta)$ es $\text{beta}(\alpha, \beta)$ (ver [A.2]); ambas independientes entre si. La distribución conjunta de X y θ se expresa, por independencia, como el producto de ambas, es decir:

$$f(\theta, x) = \frac{1}{\text{Beta}(\alpha, \beta)} \theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1} \times \binom{n}{x} \theta^x (1-\theta)^{n-x} \quad 0 \leq \theta \leq 1; x = 1, 2, \dots, n$$

simplificando:

$$f(\theta, x) = \binom{n}{x} \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta)} \theta^{x+\alpha-1} (1-\theta)^{n-x+\beta-1} \quad 0 \leq \theta \leq 1; x = 1, 2, \dots, n \quad [\text{A.12}]$$

con lo cual la función de densidad de X , $g(x)$ surge integrando [A.12] con relación a θ con límites de integración 0 y 1:

$$g(x) = \binom{n}{x} \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta)} \frac{\Gamma(\alpha + x) \Gamma(n - x + \beta)}{\Gamma(n + \alpha + \beta)} \quad x = 1, 2, \dots, n$$

entonces, la función de densidad a posteriori de θ dado $X = x$ es:

$$\varphi(\theta | x) = \frac{\Gamma(n + \alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha + x) \Gamma(n - x + \beta)} \theta^{x+\alpha-1} (1-\theta)^{n-x+\beta-1} \quad 0 \leq \theta \leq 1 \quad [\text{A.13}]$$

es decir, la distribución a posteriori de θ condicional a $X = x$ es $\text{beta}(x + \alpha, n - x + \beta)$, ver Freund y Walpole (1990). En consecuencia, si se emplea como estimador bayesiano de θ a la media de la distribución a posteriori, éste es:

$$E_{\varphi}(\theta | X = x) = \frac{x + \alpha}{\alpha + \beta + n} \quad [\text{A.14}]$$

Si no se dispone de información previa, la distribución a priori que se emplea es $\text{beta}(1, 1)$, es decir $\text{uniforme}(0, 1)$, y entonces la ecuación [A.13] corresponde a una $\text{beta}(x + 1, n - x + 1)$. Esta última distribución es ampliamente empleada en los modelos de análisis cuantitativo de riesgo para modelar el parámetro θ de datos que se distribuyen binomial, cuando no se dispone de información experta sobre la distribución a priori del mismo.

A4.3. Estimador bayesiano del parámetro θ de una distribución binomial a partir de información experta modelada con una beta-subjetiva

Sea X una variable aleatoria con distribución binomial(n, θ) dada por [A.1]. Si se dispone de información brindada por expertos sobre θ que incluye los siguientes estadísticos muestrales: valores mínimo, máximo, más probable y media (o factor de concentración en el valor más probable), puede construirse una variable aleatoria θ^* con distribución beta-subjetiva($\alpha, \beta, \text{mín}, \text{máx}$) (ver ecuaciones [A.6] y [A.7]). Se asume que la información brindada por expertos es independiente de la variable X . Mediante la transformación [A.9]

$$\theta = g(\theta^*) = \frac{\theta^* - \text{mín}}{\text{máx} - \text{mín}}$$

se obtiene una variable aleatoria θ que se distribuye $\text{beta}(\alpha, \beta)$ (ver ecuación [A.11]), la cual se emplea como $h(\theta)$, distribución a priori de θ .

$$h(\theta) = \frac{\theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1}}{\text{Beta}(\alpha, \beta)} \quad 0 \leq \theta \leq 1$$

Combinando la información experimental cuya distribución es binomial(n, θ) con la distribución a priori $h(\theta)$ mediante el resultado presentado en A4.2, se obtiene la distribución a posteriori de θ condicional a $X = x$:

$$\varphi(\theta | x) = \frac{\Gamma(n + \alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha + x) \Gamma(n - x + \beta)} \theta^{x+\alpha-1} (1-\theta)^{n-x+\beta-1} \quad 0 \leq \theta \leq 1 \quad [\text{A.15}]$$

que es $\text{beta}(\alpha^*, \beta^*)$, donde los parámetros están dados por:

$$\alpha^* = x + \frac{(\mu - \text{mín})(2 * m_pr - \text{mín} - \text{máx})}{(m_pr - \mu)(\text{máx} - \text{mín})}$$

$$\beta^* = n - x + \frac{(\text{máx} - \mu)(2 * m_pr - \text{mín} - \text{máx})}{(m_pr - \mu)(\text{máx} - \text{mín})} \quad [\text{A.16}]$$

En consecuencia, si se emplea como estimador bayesiano de θ a la media de la distribución a posteriori, éste es:

$$E_{\varphi}(\theta | X = x) = \frac{x + \frac{(\mu - \text{mín})(2m_{pr} - \text{mín} - \text{máx})}{(m_{pr} - \mu)(\text{máx} - \text{mín})}}{n + \frac{(2m_{pr} - \text{mín} - \text{máx})}{(m_{pr} - \mu)}} \quad [\text{A.17}]$$

A5. Distribución multinomial

La distribución multinomial (Johnson y Kotz, 1969) presenta las siguientes características:

- Consta de N pruebas idénticas e independientes.
- Cada prueba tiene k resultados posibles (E_1, E_2, \dots, E_k) mutuamente excluyentes.
- En una sola prueba, la $P(E_j) = p_j$ y $\sum_{j=1}^k p_j = 1$.
- El vector aleatorio discreto bajo estudio es $\mathbf{X}'_{k \times 1} = (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k)$, siendo \mathbf{X}_j = número de veces que ocurre el evento E_j y $\sum_{j=1}^k x_j = N$.

Es una distribución multivariada que generaliza a la distribución binomial cuando k , el número de resultados posibles, supera a 2. Posee $k + 1$ parámetros, N y el vector $P'_{1 \times k} = (p_1, p_2, \dots, p_k)$.

Notación: multinomial(N, p_1, p_2, \dots, p_k).

Función de probabilidad:

$$f(X | N, P) = \binom{N}{x_1 x_2 \dots x_k} \prod_{j=1}^k p_j^{x_j} \quad 0 \leq p_j \leq 1; \sum_{j=1}^k p_j = 1; x_j = 0, 1, 2, \dots, N; \sum_{j=1}^k x_j = N \quad [\text{A.18}]$$

Vector de Medias y Matriz de Varianzas y Covarianzas:

$$E(X) = NP = \begin{pmatrix} Np_1 \\ Np_2 \\ \dots \\ Np_k \end{pmatrix} \quad \text{Var}(X) = \begin{pmatrix} Np_1(1-p_1) & -Np_1p_2 & \dots & -Np_1p_k \\ -Np_2p_1 & Np_2(1-p_2) & \dots & -Np_2p_k \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ -Np_kp_1 & -Np_kp_2 & \dots & Np_k(1-p_k) \end{pmatrix} \quad [\text{A.19}]$$

Propiedades:

Algunas de las propiedades de la distribución multinomial de particular relevancia son (Johnson y Kotz, 1969):

- La distribución marginal de cualquier variable aleatoria \mathbf{X}_j , de un vector que se distribuye multinomial es binomial(N, p_j).
- La distribución marginal de cualquier subvector ($\mathbf{X}_{a1}, \mathbf{X}_{a2}, \dots, \mathbf{X}_{as}$) de \mathbf{X} , con distribución multinomial es también multinomial, con una variable

(s+1) igual a $(N - \sum_{i=1}^s x_{ai})$ que fusiona a las $k - s$ variables que quedaron fuera del subconjunto.

- c) La distribución condicional conjunta de $\mathbf{X}_{a1}, \mathbf{X}_{a2}, \dots, \mathbf{X}_{as}$ dado los restantes $(k - s)$, es también multinomial $(N_a, p_{a1}, p_{a2}, \dots, p_{as})$ dependiendo sólo de la suma de aquellos sobre los que se condiciona; los parámetros son:

$$\begin{aligned} N_a &= N - \sum_{i=1}^s x_{ai} \\ p_{a1} &= p_1 / \sum_{i=1}^s p_{ai} \\ p_{a2} &= p_2 / \sum_{i=1}^s p_{ai} \\ &\dots \\ p_{as} &= p_s / \sum_{i=1}^s p_{ai} \end{aligned}$$

Relación con otras distribuciones:

- a) Un proceso multinomial puede generarse, en base a las propiedades anteriores, por $k - 1$ experimentos binomiales sucesivos y encadenados siendo:

$$X_1 \sim \text{binomial}(N, p_1)$$

$$X_2 \sim \text{binomial}(N - x_1, p_2 / (1 - p_1))$$

$$X_3 \sim \text{binomial}(N - (x_1 + x_2), p_3 / (1 - (p_1 + p_2)))$$

...

$$X_i \sim \text{binomial}\left(N - \sum_{s=1}^{i-1} x_s, p_i / \left(1 - \sum_{s=1}^{i-1} p_s\right)\right)$$

...

$$X_k = N - \sum_{s=1}^{k-1} x_s$$

[A.20]

En el caso de $i = k$, al igual que en la binomial, el último resultado queda dependiendo de los $k - 1$ anteriores.

- b) La distribución de un vector $\mathbf{X}'_{k \times 1} = (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k)$ de k variables aleatorias cada una Poisson (λ_i) con $i = 1, 2, \dots, k$, condicional a que la suma sea N , se distribuye multinomial $(N, p_1, p_2, \dots, p_s)$ donde (Baker, 1994):

$$\begin{aligned}
 N &= \sum_{i=1}^k x_i \\
 p_1 &= \lambda_1 / \sum_{i=1}^k \lambda_i \\
 p_2 &= \lambda_2 / \sum_{i=1}^k \lambda_i \\
 &\dots \\
 p_k &= \lambda_k / \sum_{i=1}^k \lambda_i
 \end{aligned}$$

A6. Distribución Dirichlet

La distribución Dirichlet (Johnson y Kotz, 1972; Gelman *et al*, 2003) es una generalización multivariada de la distribución beta. Es la distribución conjugada a priori de los parámetros de la distribución multinomial, en estimación bayesiana. El vector aleatorio continuo bajo estudio es $\mathbf{X}'_{k \times 1} = (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k)$, con $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k \geq 0$ y $\sum_{j=1}^k x_j = 1$. Posee k parámetros $(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$, con $\alpha_i > 0$ que pueden ser interpretados como recuentos de observaciones a priori gobernados por x_i .

Notación: Dirichlet $(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$.

Función de probabilidad:

$$f(\mathbf{X} | \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k) = \frac{\Gamma(\sum_{i=1}^k \alpha_i)}{\prod_{i=1}^k \Gamma(\alpha_i)} \prod_{i=1}^k x_i^{\alpha_i - 1} \quad x_j \geq 0; \sum_{j=1}^k x_j = 1; \alpha_j > 0; \sum_{j=1}^k \alpha_j = N \quad [\text{A.21}]$$

Vector de Medias y Matriz de Varianzas y Covarianzas:

$$E(\mathbf{X}) = \begin{pmatrix} \alpha_1/N \\ \alpha_2/N \\ \dots \\ \alpha_k/N \end{pmatrix} \quad \text{Var}(\mathbf{X}) = \frac{1}{N^2(N+1)} \begin{pmatrix} \alpha_1(N-\alpha_1) & -\alpha_1\alpha_2 & \dots & -\alpha_1\alpha_k \\ -\alpha_2\alpha_1 & \alpha_2(N-\alpha_2) & \dots & -\alpha_2\alpha_k \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ -\alpha_k\alpha_1 & -\alpha_k\alpha_2 & \dots & \alpha_k(N-\alpha_k) \end{pmatrix} \quad N = \sum_{j=1}^k \alpha_j \quad [\text{A.22}]$$

Propiedades:

Algunas de las propiedades de la distribución Dirichlet son (Gelman *et al*, 2003):

- La distribución marginal de cualquier variable aleatoria \mathbf{X}_j , de un vector que se distribuye Dirichlet, es beta $(\alpha_j, N - \alpha_j)$.
- La distribución marginal de cualquier subvector $(\mathbf{X}_{a1}, \mathbf{X}_{a2}, \dots, \mathbf{X}_{as})$ de \mathbf{X} con distribución Dirichlet, es Dirichlet $(\alpha_{a1}, \alpha_{a2}, \dots, \alpha_{as}, N - \sum_{i=1}^s \alpha_{ai})$, con una

variable (s+1) igual a $(1 - \sum_{i=1}^s x_{ai})$ que fusiona a las $k - s$ variables que quedaron fuera del subconjunto.

- c) La distribución condicional conjunta de un subvector dados los elementos restantes es también Dirichlet bajo la condición que $\sum_{i=1}^k x_i = 1$.
- d) Cuando $\alpha_i \rightarrow 0$, para todos los i , la distribución se vuelve impropia.
- e) Las medias de los X_i permanecen invariantes si los parámetros α_i se escalan con la misma constante multiplicativa. Las varianzas disminuyen cuando los parámetros α_i crecen.

Relación con otras distribuciones:

- a) Si Y_1, Y_2, \dots, Y_k son variables aleatorias independientes donde cada Y_i se distribuye $\text{gamma}(\alpha_i, \beta)$ y dada las siguientes transformaciones de variables:

$$X_j = Y_j / \sum_{i=1}^k Y_i \quad j = 1, 2, \dots, k \quad [\text{A.23}]$$

entonces, el vector (X_1, X_2, \dots, X_k) sigue una distribución $\text{Dirichlet}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$ (Johnson y Kotz, 1972).

- b) Dada la relación anterior, la $\text{Dirichlet}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$ puede generarse extrayendo y_1, y_2, \dots, y_k valores en forma aleatoria de distribuciones gammas independientes con parámetros de forma $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k$ respectivamente, y un parámetro de escala común y calcular las transformaciones [A.23] (Briggs *et al*, 2003).
- c) Una distribución $\text{Dirichlet}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$ puede generarse, también, utilizando series de distribuciones beta condicionales como sigue (Gelman *et al*, 2003):

$$\begin{aligned} X_1 &\sim \text{beta}(\alpha_1, \sum_{i=2}^k \alpha_i) \\ X_2 &= (1 - x_1) \phi_2 \quad \text{con } \phi_2 \sim \text{beta}(\alpha_2, \sum_{i=3}^k \alpha_i) \\ &\dots \\ X_j &= \left(1 - \sum_{i=1}^{j-1} x_i\right) \phi_j \quad \text{con } \phi_j \sim \text{beta}(\alpha_j, \sum_{i=j+1}^k \alpha_i) \\ &\dots \\ X_k &= 1 - \sum_{i=1}^{k-1} x_i \end{aligned} \quad [\text{A.24}]$$

En donde el vector (X_1, X_2, \dots, X_k) sigue una distribución $\text{Dirichlet}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$.

Cuando la distribución multinomial $(N, p_1, p_2, \dots, p_k)$ ajusta al vector experimental u observacional (y_1, y_2, \dots, y_k) , la distribución $\text{Dirichlet}(\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k)$ puede emplearse como distribución a priori de las probabilidades asociadas a los k posibles resultados de la multinomial, en estimación

bayesiana. Es la distribución conjugada, pues la distribución a posteriori, (Gelman *et al*, 2003), es Dirichlet($\alpha_1 + y_1, \alpha_2 + y_2, \dots, \alpha_k + y_k$). La Dirichlet(1, 1, ..., 1) puede emplearse como distribución a priori no informativa, con lo cual la distribución a posteriori es Dirichlet(1 + $y_1, 1 + y_2, \dots, 1 + y_k$).

A7. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial

Si se asume incertidumbre respecto del vector de parámetros P en un proceso multinomial (ver A5.), se puede utilizar la distribución Dirichlet para estimarla, haya o no evidencia experimental para fundamentar los resultados. Se pueden presentar, entonces, tres situaciones: sólo hay evidencia experimental; evidencia experimental más opinión experta; y sólo opinión experta. Se presentan tres propuestas de abordaje, destacando que en el proceso de Monte Carlo, también, puede incorporarse incertidumbre considerando a los parámetros como variables aleatorias con distribución asignada.

A7.1. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando sólo se cuenta con evidencia experimental

Dado que no se dispone de información previa, se emplea la distribución no informativa Dirichlet(1, 1, ..., 1) a priori, con lo cual para obtener el estimador bayesiano de P, se emplea la distribución posterior Dirichlet(1 + $y_1, 1 + y_2, \dots, 1 + y_k$), donde (y_1, y_2, \dots, y_k) es el vector experimental (ver A6.).

Para generar muestras aleatorias desde la distribución Dirichlet se puede acudir a uno de los dos procedimientos señalados en A6, emplear distribuciones betas condicionales o gammas independientes normalizadas por su suma. Se señala como método más eficiente para generar vectores aleatorios de esta distribución al que emplea gamas independientes (Briggs *et al*, 2003). La ventaja que se observa al emplear el proceso de betas condicionales anidadas es que permitiría introducir condiciones accesorias respecto de máximos y mínimos en la estimación de algunos de los parámetros.

A7.2. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando se cuenta con evidencia experimental y opinión experta

Si se cuenta con opinión experta a priori expresada en forma de una distribución Dirichlet($\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k$) y los resultados de un experimento multinomial(N; y_1, y_2, \dots, y_k), la distribución posterior de P es Dirichlet($\alpha_1 + y_1, \alpha_2 + y_2, \dots, \alpha_k + y_k$), según lo mencionado en A6..

En este caso, el mecanismo de obtención de los valores α_i de la distribución a priori es encontrar aquellos que satisfagan la opinión experta respecto de los p_i más probables, lo que implica que se cumplan las k condiciones $\alpha_i / \sum_{j=1}^k \alpha_j = \alpha_i / N = p_i$ por lo que, por simplicidad, la variabilidad se puede modular con la magnitud de N. Es decir, se consulta la opinión experta respecto del vector P y respecto de la variabilidad e incertidumbre se le solicita que establezca un valor que indique la noción de tamaño muestral (f_{conv}), que refleje su fuerza de convicción respecto de la información que está brindando sobre P (Briggs *et al*, 2003). Valores pequeños de esa fuerza de convicción

(f_{conv}) determinan alta incertidumbre y alta baja incertidumbre, alejando o concentrando los valores de la distribución alrededor de la media.

A7.3. Modelización de la incertidumbre de un proceso multinomial cuando se cuenta sólo con opinión experta

Cuando sólo se cuenta con opinión experta, se plantea una distribución Dirichlet($\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k$), obteniendo sus parámetros desde la opinión experta como se indicó en el punto A7.2..

APÉNDICE B

CUESTIONARIO DE CONSULTA A EXPERTOS

En entrevistas a expertos se solicitaron las respuestas a las preguntas que se presentan a continuación. En los Cuadros del Apéndice C indicados en cada caso, figuran las respuestas. Durante las entrevistas se discutieron aspectos del proceso de consulta a expertos y de las distribuciones de probabilidad que incluirían como parámetros a las respuestas dadas por el experto. Se solicitó a los expertos que expresen sus opiniones retrotrayéndose a su pensamiento del 31 de diciembre de 2001.

Las preguntas 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 15, 16 y 17 se refieren a estimaciones de valores que no llevan a ajustar distribuciones de probabilidad.

Las preguntas 4 y 5 se asocian a procesos binomiales, donde el parámetro relativo a probabilidad se modela desde distribuciones beta, beta-pert o beta-subjetiva (ver A1. a A4.3., Apéndice A).

La pregunta 6 consulta sobre los parámetros de una distribución beta-pert.

Las preguntas restantes se refieren a procesos multinomiales donde los parámetros asociados a probabilidades se modelan a través de distribuciones Dirichlet (ver A5. y A6., Apéndice A).

Preguntas:

1. **Densidad ganadera por hectárea (DGH).** ¿Cuál fue la densidad ganadera por hectárea en los focos de la epidemia 2000-2001?. Respuesta: Cuadro C.1, Apéndice C.
2. **Distancia Vecinos (Dv).** ¿Cuál es la distancia en kilómetros en que un establecimiento afectado de fiebre aftosa contagia a establecimientos linderos (vecinos)?. Respuesta: Cuadro C.2, Apéndice C.
3. **Distancia Tras-vecinos (Dt).** ¿Cuál es la distancia en kilómetros en que un establecimiento afectado de fiebre aftosa contagia a establecimientos tras-vecinos?. Respuesta: Cuadro C.2, Apéndice C.
4. **Tasa de Infección persistente (TI).** ¿Cuál es la probabilidad de que un animal que tuvo un contacto efectivo quede como infectado persistente?. La situación inmunitaria es desconocida. Provea valores mínimo, más probable y máximo, provea valor de ξ de acuerdo a su convicción respecto de la concentración de los valores de probabilidad en entornos cercanos al más probable. Respuesta: Cuadros C.4 y C.7, Apéndice C.
5. **Probabilidad de contacto efectivo (CE).** En un foco promedio de la epidemia de 2000-2001: ¿cuál es la probabilidad de que se produzca un

contacto efectivo entre un animal susceptible y un animal infectado?. Provea valores mínimo, más probable y máximo. Respuesta: Cuadro C.6, Apéndice C.

6. Vida Media de la Infección (*VMI*). ¿En cuántos días estima que el número de infectados de fiebre aftosa se reduciría a la mitad?. Provea valores mínimo, más probable y máximo. Respuesta: Cuadro C.12, Apéndice C.

7. Tasa de faena (*Tfaena*). ¿Qué porcentaje de animales se remiten a faena por año?. Considere un año como el 2001. Respuesta: Cuadro C.13, Apéndice C.

8. Tasa de mortalidad (*Tmort*). ¿Qué porcentaje de animales mueren anualmente sin llegar a faena?. Considere un año como el 2001. Respuesta: Cuadro C.13, Apéndice C.

9. Población bovina (*N*). ¿Cuántos bovinos hay en Argentina?. Considere el año 2002. Respuesta: Cuadro C.13, Apéndice C.

10. Lapso entre el registro y el cierre de un foco (*Reg_cie*). ¿Cuánto tiempo transcurre entre el registro y el cierre de un foco?. Considere la situación de la epidemia 2001-2002. Respuesta: Cuadro C.13, Apéndice C.

11. Probabilidad de nacimiento en cada mes de un año como el 2001 y fuerza de convicción respecto de la afirmación (*PNe, f_conv_pn*). ¿Qué probabilidad de nacer tiene un ternero en cada uno de los meses de un año como el 2001?. ¿Con qué fuerza de convicción expresaría la certeza de su respuesta? (valores pequeños indican poca convicción y grandes indican una convicción fuerte). Respuesta: Cuadro C.17, Apéndice C.

12. Proporción de animales vacunados en cada mes para Escenario 1 (*PVe(1), f_conv_pv1*). Si se considera que la vacunación principal incluye al 100% de las existencias y se aplica en un lapso comprendido entre julio y diciembre de 2001, plantee un escenario hipotético, probable pero pesimista, de distribución de las vacunaciones. ¿Con qué fuerza de convicción expresaría su certeza respecto del valor dado?. Respuesta: Cuadro C.19, Apéndice C.

13. Proporción de animales vacunados en cada mes para Escenario 2 (*PVe(2), f_conv_pv2*). ¿Cómo se distribuirían las vacunaciones en un escenario similar al acontecido entre julio y diciembre de 2001)?. ¿Con qué fuerza de convicción expresaría su certeza respecto del valor dado?. Respuesta: Cuadro C.19, Apéndice C.

14. Proporción de animales vacunados en cada mes para Escenario 3 (*PVe(3), f_conv_pv3*). Considerando que la vacunación principal incluyese al 100% de las existencias y se aplicase en un lapso comprendido entre julio y agosto de 2001, plantee un escenario hipotético, probable pero optimista, de distribución de las vacunaciones. ¿Con qué fuerza de convicción expresaría su certeza respecto del valor dado?. Respuesta: Cuadro C.19, Apéndice C.

15. Probabilidad de vacunación de repaso para Escenario 1 ($1 - F2(1)$). Plantee un escenario hipotético probable pero pesimista de probabilidad de aplicación de vacunación de repaso a terneros nacidos en los meses del segundo semestre de 2001, que se corresponda con el escenario asociado a la pregunta 12. Respuesta: Cuadro C.22, Apéndice C.

16. Probabilidad de vacunación de repaso para Escenario 2 ($1 - F2(2)$). Plantee un escenario similar al ocurrido de probabilidad de aplicación de vacunación de repaso a terneros nacidos en los meses del segundo semestre de

2001, que se corresponda con el escenario de la pregunta 13. Respuesta: Cuadro C.22, Apéndice C.

17. Probabilidad de vacunación de repaso para Escenario 3 (1 - $F_2(3)$). Plantee un escenario probable pero optimista de probabilidad de aplicación de vacunación de repaso a terneros nacidos en los meses del segundo semestre de 2001, que se corresponda con el escenario de la pregunta 14. Respuesta: Cuadro C.22, Apéndice C.

18. Probabilidad de traslado a una edad determinada expresada en meses (P_{Te} , $f_{conv_{pt}}$). ¿Qué probabilidad tiene un animal de x meses de ser trasladado a invernada, con $x=1, 2, 3, \dots, 12$? ¿Con qué fuerza de convicción expresaría su certeza respecto del valor dado?. Respuesta: Cuadro C.23, Apéndice C.

19. Sólo para el experto 1: Proporción de animales movilizados (P_{AM} , $f_{conv_{am}}$). ¿Qué proporción de animales supone que se movilizarían en cada mes del 2002? ¿Con qué fuerza de convicción expresaría su certeza respecto del valor dado? Respuesta: Cuadro C.27, Apéndice C.

20. Sólo para el experto 3: Noción de muestra asignada a datos de 1999 para predecir ocurrencia en 2002 (f_c_{data}). Respecto de las proporciones de movimientos de bovinos a invernada registrados en los meses de 1999 (SENASA, 2000): ¿qué noción de tamaño muestral les asigna para extrapolar lo que ocurriría en 2002?. Respuesta: Cuadro C.27, Apéndice C.

21. Total de terneros trasladados a invernada en 2002 (AM). ¿Cuántos terneros se movilizaran a invernada en 2002? Respuesta: Cuadro C.28, Apéndice C.

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									

APENDICE C: PROGRAMA EN EXCEL Y @RISK PARA OBTENER LA PREDICCIÓN DEL INDICE DE RIESGO DE FIEBRE AFTOSA EN ARGENTINA ENTRE ENERO Y JUNIO DE 2002

Notas:

Las siguientes codificaciones son utilizadas en las celdas de la planilla de cálculo :

a) *Fuente cursiva*: Datos

b) ***Fuente cursiva negrita***: datos de opinión experta (O.E).

d) Fuente normal: resultado de operaciones aritméticas de otras celdas

e) **Fuente normal en negrita**: indica que en la celda es generado un número aleatorio y que la celda integra la simulación de Montecarlo (el valor de estas celdas es el de la ultima iteración, V.U.I.).

En cada uno de los cuadros se presenta un recuadro con las fórmulas en notación Microsoft Excel 97 o risk @4.5.1, utilizadas en las celdas calculadas (las de fuente normal). Las fórmulas de media, desvío estándar y percentiles se presentará sólo una vez. Cuando una fórmula es aplicada a un rango de celdas sólo se presenta la primera del rango: Ej:

A1:A3 = (B1*\$C\$2)

Es equivalente a

A1= (B1*\$C\$2)

A2= (B2*\$C\$2)

A3= (B3*\$C\$2)

Para la simulación se corrieron 10.000 iteraciones. El sistema de muestreo utilizado es el de Monte Carlo (sin reposición) utilizando una semilla fija de valor 123. Para todos los estimadores se logró un porcentaje de convergencia menor que el 1,5%.

Siempre que se efectúan simulaciones se presenta el valor de la última iteración, es decir la 10.000 (V.U.I.) y en la mayoría de los cuadros se incluyen estadísticos descriptivos de la distribución simulada: media (MEDIA), desvío estandar (DE), percentil del 5% (P05) y percentil del 95% (P95).

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
	Cuadro C.2 Datos de los focos de fiebre aftosa con estimación de datos faltantes y superficies afectadas									
71	superficies afectadas									
		Bovinos expuestos	Bovinos enfermos	Tasa de afección	Sup. foco	Sup. vecinas	Sup. Tras-vecinas			
72	i	fecha(i)	Z(i)	Enf(i)	taf(i)	Sf(i)	Sv(i)	St(i)		
73	1	jul-00	4,179	225	0.0539476	8,357	1,317	33,264		
74	2	ago-00	39,696	2,141	0.0539476	79,392	85,629	242,887		
75	3	sep-00	18,803	1,014	0.0539476	37,607	40,561	115,052		
76	4	oct-00	16,714	902	0.0539476	33,428	36,054	102,268		
77	5	nov-00	11,491	620	0.0539476	22,982	24,787	70,309		
78	6	dic-00	38,651	2,085	0.0539476	77,303	83,376	236,495		
79	7	ene-01	67,901	3,663	0.0539476	135,802	146,471	415,464		
80	8	feb-01	212,060	11,440	0.0539476	424,119	457,441	1,297,527		
81	9	mar-01	133,908	8,755	0.0653807	267,816	322,045	936,259		
82	10	abr-01	302,688	17,254	0.0570026	605,376	731,105	2,127,598		
83	11	may-01	679,949	36,682	0.0539476	1,359,898	1,350,805	3,762,841		
84	12	jun-01	539,276	30,822	0.0571544	1,078,552	1,231,019	3,536,462		
85	13	jul-01	403,778	19,716	0.0488288	807,556	841,754	2,369,632		
86	14	ago-01	104,571	4,452	0.0425739	209,142	217,645	612,475		
87	15	sep-01	49,606	1,675	0.0337661	99,212	60,440	152,923		
88	16	oct-01	12	8	0.6666667	24	522	2,929		
89	17	nov-01	5,871	371	0.063192	11,742	11,851	33,126		
90	18	dic-01	2,039	113	0.0554193	4,078	6,675	20,890		
91										
92			2,631,193	141939	0.0539447	5,262,385	5,649,497	16,068,404		
93	Distancia vecinos (D1):		1 O.E.							
	Dist.tras-vecinos (D2):		3 O.E.							(9.70 % de la sup.continental)
	Fórmulas Cuadro C.2: D73:D80 y D83=C47*(D\$66/SOMA(C\$55:C\$65)); E73:E80 y E83 =MÉDIA(E\$81:E\$82,E\$84:E\$91)/MÉDIA(D\$81:D\$82,D\$84:D\$91)*D73; F73:F80 y F83=E73/D73; G73:G90=D73/H\$68; H73:H90=(C47*(((H\$68/C47)*0.01)/2)^0.5*6*D\$93+(D\$93^2)*PI())*100; I73:I90=(C47*(((G73/C47*0.01)/2)^0.5*6*D\$94+(D\$94^2)*PI())*100-H73									
	Referencia (ecuaciones 4.1 y 4.2 Capítulo 4):									
	$Sv_i = fi \times \left[6 \times D1 \times \sqrt{\frac{Sf_i}{2 \times fi}} + \pi \times D1^2 \right]$									
	$St_i = fi \times \left[6 \times (D2 - D1) \times \sqrt{\frac{Sf_i}{2 \times fi}} + \pi \times (D2^2 - D1^2) \right]$									
94										

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
95	Cuadro C.3 Datos de serología (SENASA, 2004)									
96										
97	Lugar		Muestras	Positivos						
98	Foco		466	70						
99	Vecino		1520	56						
100	Tras-vecino		5993	24						
101										
117	Cuadro C.4 Opinión experta sobre Tasa de Infección persistente (TI)									
118										
119	Parámetro						O.E.			
120	Nunca menos que						0.0000			
121	Más probable						0.3500			
122										
123	Nunca mas que						1.0000			
124	ξ (concentración en el más prob.)						20			
125										
134										
135	Cuadro C.5 Datos experimentales sobre bovinos portadores e infecciones inaparentes con el virus de la fiebre aftosa (Rodríguez <i>et al</i> , 1994)									
136	Animales desafiados (grupo experimental)					20				
137	Portadores persistentes					16				
138	Cuadro C.6 Opinión experta sobre porcentaje de contactos en el foco típico (CE)									
139	Parámetro						O.E.			
140	<i>min</i>						0.2			
141	<i>m_pr</i>						0.3			
142	<i>máx</i>						0.5			
143	beta-pert(<i>min</i> ; <i>m_pr</i> ; <i>máx</i>)						0.2894979	V.U.I.		
144										
145	Fórmulas Cuadro C.6:									
146	G143=+RiskPert(G140,G141,G142)									
147										
148										
149										

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
150	Cuadro C.7 Estimador bayesiano de la Tasa de Infección persistente (TI)								
151	Opinión experta		O.E.	Experimento (Rodríguez et al, 1994)					
152	<i>min</i> :	0.0000	}	<i>n</i> :					20
153	<i>m_{pr}</i> :	0.3500		<i>x</i> :					16
154	<i>máx</i> :	1.0000							
155	ξ :	20							
156	↓								
157	μ		0.3636	} cálculos intermedios					
158	<i>r_medio</i>		0.5000						
159	$\mu - \text{mín}$		0.3636						
160	<i>r_medio</i> - <i>m_{pr}</i>		0.1500						
161	$\mu - m_{pr}$		0.0136						
162	<i>máx</i> - <i>mín</i>		1.0000						
163	<i>máx</i> - μ		0.6364						
164	α		8.0000						
165	β		14.0000						
166	↓								
167	beta($x+\alpha$; $n-x+\beta$) (Distrib. Posterior)			} distribución posterior de TI (simulación de Monte Carlo)					
168	V.U.I.		0.5931						
169	MEDIA		0.5706						
170	DE		0.0761						
171	P05		0.4426						
172	P95		0.6945						
173	↓								
174									
175									
176	Fórmulas Cuadro C.7:								
177	D157=(D152+D154+D153*D155)/(2+D155); D158=(D154+D152)/2; D159=D157-D152; D160=D158-								
178	D153; D161=D157-D153; D162=D154-D152; D163=D154-D157; D164=2*(D159*D160)/(D161*D162);								
179	D165=D164*D163/D159								
180									
181									
182									
183	Referencia ecuación A.6, Apéndice A:								
184									
185									
186	$r_medio = \frac{min + máx}{2}$								
187									
188	$\alpha = \frac{(\mu - mín) (2 * m_{pr} - mín - máx)}{(m_{pr} - \mu) (máx - mín)}$								
189									
190									
191	$\beta = \alpha \frac{máx - \mu}{\mu - mín}$								
192									
193	$\mu = \frac{(min + \xi * m_{pr} + máx)}{\xi + 2}$								
194									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Cuadro C.8 Estimación del número de animales que se infectan por haber estado expuestos en establecimientos donde se produjeron focos y estadísticos descriptivos en la Ventana de Observación/Estimación								
195									
196									
197									
198		V.U.I.		MEDIA	DE	P05	P95	Fecha_{Kx1}	
199		717		757.4	168.94	507	1060	jul-00	
200		6,815		7195.2	1604.94	4821	10071	ago-00	
201		3,228		3408.3	760.23	2283	4771	sep-00	
202		2,870		3029.6	675.76	2030	4240	oct-00	
203		1,973		2082.8	464.59	1395	2915	nov-00	
204		6,636		7005.9	1562.70	4694	9806	dic-00	
205		11,658		12307.6	2745.29	8246	17227	ene-01	
206		36,408		38437.6	8573.75	25752	53801	feb-01	
207		27,863		29415.9	6561.40	19708	41174	mar-01	
208	$\hat{I}f_{Kx1} =$	54,911		57971.7	12930.95	38839	81143	abr-01	
209		116,739		123246.5	27490.91	82571	172509	may-01	
210		98,091		103558.7	23099.43	69381	144952	jun-01	
211		62,746		66243.7	14776.08	44381	92722	jul-01	
212		14,168		14958.3	3336.53	10022	20937	ago-01	
213		5,331		5627.8	1255.32	3770	7877	sep-01	
214		25		26.9	6.00	18	38	oct-01	
215		1,181		1246.5	278.04	835	1745	nov-01	
216		360		379.7	84.69	254	531	dic-01	
217									
218	Fórmulas Cuadro C.8:								
219	C199:C216= G\$143 * E\$168 * (SOMA(D\$73:D\$91)/(SOMA(E\$73:E\$91))) * E73								
220									
221	Referencia (ecuación 3.5, Capítulo 3):								
222									
223									

$$\hat{I}f_{Kx1} = \hat{C}\hat{E} \times \hat{T}I \times (t'_{1xK} * Z_{Kx1}) \times (t'_{1xK} * Enf_{Kx1})^{-1} \times Enf_{Kx1}$$

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Cuadro C.10 Estimación del número de animales infectados en establecimientos vecinos y tras-								
	vecinos (valor de la última iteración).								
275									
276									
277				V.U.I.		V.U.I.			
278				28		76			
279				1,818		551			
280				861		261			
281				766		232			
282				526		160			
283				1,771		537			
284				3,111		943			
285				9,715		2,946			
286				8,289		2,576			
287			$\hat{I}V_{Kx1} =$	16,406		5,104			
288				28,687	$\hat{I}t_{Kx1} =$	8,544			
289				27,697		8,507			
290				16,180		4,870			
291				3,648		1,097			
292				803		217			
293				137		82			
294				295		88			
295				146		49			
296									
297	Fórmulas Cuadro C.10:								
298	E277:E295=F\$245 * C199 * (H73/G73); G277:G295=F\$252 * E278 * (I73/H73)								
299									
300									
301	Referencia (ecuaciones 3.6 y 3.7, Capítulo 3):								
302									
303	$\hat{I}V_{Kx1} = \hat{T}Sv / \hat{T}Sf \# \hat{I}f_{Kx1} \# Sv_{Kx1} / Sf_{Kx1}$								
304									
305	$\hat{I}t_{Kx1} = \hat{T}St / \hat{T}Sv \# \hat{I}V_{Kx1} \# St_{Kx1} / Sv_{Kx1}$								
306									
307									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
354	Cuadro C.13 Opinión experta sobre la Tasa de faena y de mortalidad de bovinos, población ganadera y días entre el registro y el cierre del foco								
356		Tasa de Faena (<i>Tfaena</i>)					0.2		
357		Tasa de Mortalidad (<i>Tmort</i>)					0.03		
358		Población bovina (<i>N</i>)				5000000			
359		Días entre registro y cierre del foco (<i>reg_cie</i>)					60		
360	Cuadro C.14 Simulación de Monte Carlo de la matriz de reducción del número de animales infectados (muestra el valor de la última iteración)								
361	Fechas de Predicción								
362		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
363	i:								
364	1	0.00084	0.00052	0.00034	0.00021	0.00013	0.00008	jul-00	FECHAS DE OBSERVACIÓN / ESTIMACIÓN
365	2	0.00133	0.00082	0.00053	0.00033	0.00021	0.00013	ago-00	
366	...	0.00214	0.00133	0.00086	0.00053	0.00034	0.00021	sep-00	
367		0.00346	0.00214	0.00139	0.00086	0.00054	0.00034	oct-00	
368		0.00550	0.00341	0.00221	0.00137	0.00086	0.00053	nov-00	
369		0.00888	0.00550	0.00357	0.00221	0.00139	0.00086	dic-00	
370		0.01432	0.00888	0.00576	0.00357	0.00225	0.00139	ene-01	
371		0.02207	0.01368	0.00888	0.00550	0.00346	0.00214	feb-01	
372		0.03562	0.02207	0.01432	0.00888	0.00559	0.00346	mar-01	
373	$R_{kxj}(V.U.I.)=$	0.05660	0.03507	0.02276	0.01410	0.00888	0.00550	abr-01	
374		0.09135	0.05660	0.03674	0.02276	0.01432	0.00888	may-01	
375		0.14516	0.08995	0.05838	0.03617	0.02276	0.01410	jun-01	
376		0.23427	0.14516	0.09421	0.05838	0.03674	0.02276	jul-01	
377		0.37807	0.23427	0.15204	0.09421	0.05929	0.03674	ago-01	
378		0.60080	0.37228	0.24162	0.14971	0.09421	0.05838	sep-01	
379		0.96959	0.60080	0.38993	0.24162	0.15204	0.09421	oct-01	
380	...	1.00000	0.95474	0.61964	0.38395	0.24162	0.14971	nov-01	
381	18	1.00000	1.00000	1.00000	0.61964	0.38993	0.24162	dic-01	
382									
383	j:	1	2	3	4	5	6		
384	Fórmulas Cuadro C14: C364:H381=SE((C\$363-\$I364)>\$G\$359, (0.5 ^ (1/\$G\$353) * ((1-\$G\$356-\$G\$357) ^ (1/365.25)))) ^ (C\$363-\$I364-\$G\$359),1)								
385	Referencias (ecuación 3.12 Capítulo 3):								
386	$\left(\hat{p}_{ii} \right)^{t_{ij}} = \hat{r}_{ij} = \left((0,5)^{1/VMI} \times (1 - Tfaena - Tmort)^{1/365} \right)^{t_{ij}}$ $t_{ij} = \text{fecha } j - (\text{fecha } i + \text{reg_cie})$								

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
387	Cuadro C.15 Decadencia de la probabilidad del estado de infectado persistente determinada por la vida media de la infección y las tasas de faena y de mortalidad									
388	Días transcurridos entre la Observación/Estimación y la Predicción									
389	Días	0	30	60	90	120	150	180	210	
390	P(IP)	1	0.629281	0.395995	0.249192	0.156812	0.098679	0.0621	0.039076	
391	MEDIA	1	0.570779	0.332986	0.19811	0.119946	0.073759	0.04599	0.029027	
392	DE	0	0.084843	0.09522	0.082104	0.064311	0.048151	0.03521	0.025423	
393	P05	1	0.419881	0.1763	0.074025	0.031082	0.013051	0.00548	0.002301	
394	P95	1	0.698951	0.488533	0.34146	0.238664	0.166815	0.1166	0.081494	
395	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Fórmulas Cuadro C15: D390:J390=(0.5 ^ (1/\$G\$353) * ((1-\$G\$356-\$G\$357) ^ (1/365.25))) ^ (D389) </div>									
396	Cuadro C.16 Predicción de la Tasa de Prevalencia Residual en la Ventana de Predicción									
397										
398	\hat{TPR}'_{Jx1} : (V.U.I.)	[0.0014731	0.0009275	0.0006058	0.0003754	0.0002362	0.00015]	
399	MEDIA		1.23E-03	7.56E-04	4.88E-04	3.01E-04	1.91E-04	1.21E-04		
400	DE		6.79E-04	4.96E-04	3.69E-04	2.64E-04	1.89E-04	1.33E-04		
401	P05		3.70E-04	1.74E-04	8.44E-05	3.45E-05	1.45E-05	5.91E-06		
402	P95		2.53E-03	1.73E-03	1.23E-03	8.39E-04	5.85E-04	4.01E-04		
403	FECHA		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
404										
405	Output para @risk (*)		1.47E-03	9.27E-04	6.06E-04	3.75E-04	2.36E-04	1.46E-04		
406	(*) Se repite el vector pues D856:I856 no se puede definir como output por ser una matriz de Excel.									
407										
408	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Fórmulas Cuadro C16: D398:I398=TRANSPOR(MATRIZ.MULT(TRANSPOR(\$C\$364:\$H\$381),C311:C328)/G358) </div>									
409										
410										
411	Referencia (ecuación 3.13, Capítulo 3):									
412										
413	$\hat{TPR}'_{Jx1} = \frac{1}{\hat{N}} \times \hat{R}'_{JxK} * \hat{I}_{Kx1}$									
414										
415										
416										
417										
418										
419										
420										
421										
422										
423										

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K																																																														
424	Cuadro C.17 Opinión experta sobre distribución de nacimientos de terneros en un año calendario y simulación de Monte Carlo de probabilidades de nacimientos.																																																																							
425	Fuerza de convicción (f_{conv_pn})= 100 Op. Exp.																																																																							
426	<table border="1"> <thead> <tr> <th>mes</th> <th>Pne (O.E.)</th> <th>Gama($\alpha_i,1$), con $\alpha_i=PNe_x$ f_{conv_pn}</th> <th>Dirichlet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>ene</td><td>0.05</td><td>6.684738</td><td>0.074218</td></tr> <tr><td>feb</td><td>0.05</td><td>3.041862</td><td>0.033773</td></tr> <tr><td>mar</td><td>0.04</td><td>3.304261</td><td>0.036686</td></tr> <tr><td>abr</td><td>0.04</td><td>2.825693</td><td>0.031373</td></tr> <tr><td>may</td><td>0.04</td><td>0.676825</td><td>0.007515</td></tr> <tr><td>jun</td><td>0.06</td><td>8.693127</td><td>0.096516</td></tr> <tr><td>jul</td><td>0.09</td><td>7.031119</td><td>0.078064</td></tr> <tr><td>ago</td><td>0.15</td><td>12.45305</td><td>0.138261</td></tr> <tr><td>sep</td><td>0.16</td><td>15.90667</td><td>0.176606</td></tr> <tr><td>oct</td><td>0.14</td><td>14.71814</td><td>0.16341</td></tr> <tr><td>nov</td><td>0.09</td><td>6.575248</td><td>0.073002</td></tr> <tr><td>dic</td><td>0.09</td><td>8.158186</td><td>0.090577</td></tr> <tr><td colspan="2"></td><td>1.00</td><td>90.07</td><td>1.00</td><td colspan="5"></td></tr> </tbody> </table>										mes	Pne (O.E.)	Gama($\alpha_i,1$), con $\alpha_i=PNe_x$ f_{conv_pn}	Dirichlet	ene	0.05	6.684738	0.074218	feb	0.05	3.041862	0.033773	mar	0.04	3.304261	0.036686	abr	0.04	2.825693	0.031373	may	0.04	0.676825	0.007515	jun	0.06	8.693127	0.096516	jul	0.09	7.031119	0.078064	ago	0.15	12.45305	0.138261	sep	0.16	15.90667	0.176606	oct	0.14	14.71814	0.16341	nov	0.09	6.575248	0.073002	dic	0.09	8.158186	0.090577			1.00	90.07	1.00					
mes	Pne (O.E.)	Gama($\alpha_i,1$), con $\alpha_i=PNe_x$ f_{conv_pn}	Dirichlet																																																																					
ene	0.05	6.684738	0.074218																																																																					
feb	0.05	3.041862	0.033773																																																																					
mar	0.04	3.304261	0.036686																																																																					
abr	0.04	2.825693	0.031373																																																																					
may	0.04	0.676825	0.007515																																																																					
jun	0.06	8.693127	0.096516																																																																					
jul	0.09	7.031119	0.078064																																																																					
ago	0.15	12.45305	0.138261																																																																					
sep	0.16	15.90667	0.176606																																																																					
oct	0.14	14.71814	0.16341																																																																					
nov	0.09	6.575248	0.073002																																																																					
dic	0.09	8.158186	0.090577																																																																					
		1.00	90.07	1.00																																																																				
427																																																																								
428																																																																								
429																																																																								
430																																																																								
431																																																																								
432																																																																								
433																																																																								
434																																																																								
435																																																																								
436																																																																								
437																																																																								
438																																																																								
439																																																																								
<p>Fórmulas Cuadro C17: F427:F438=RiskGamma(E427*E\$425,1) G427:G428=F427/F\$439</p>																																																																								
440	Referencia (ecuación A.23 Apéndice A):																																																																							
<p>Si Y_1, Y_2, \dots, Y_k son variables aleatorias independientes donde cada Y_i se distribuye gama ($\alpha_i, 1$) y dado</p> $X_j = Y_j / \sum_{i=1}^k Y_i$ <p>entonces, el vector (X_1, X_2, \dots, X_k) sigue una distribución Dirichlet ($\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_k$) (Johnson y Kotz, 1972). (Válida para cuadros C.17; C.19; C.23; y C.27).</p>																																																																								
441	Cuadro C.18 Estimación de nacimientos de terneros en el período julio a diciembre de 2001 de la Ventana de Observación/Estimación.																																																																							
442																																																																								
443	<table border="1"> <thead> <tr> <th>i</th> <th>V.U.I.</th> <th>MEDIA</th> <th>DE</th> <th>P05</th> <th>P95</th> <th>mes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>13</td><td>0.07806</td><td>0.0932086</td><td>0.0291028</td><td>0.0505321</td><td>0.1463672</td><td>jul-01</td></tr> <tr><td>14</td><td>0.13826</td><td>0.1465286</td><td>0.0354136</td><td>0.0916148</td><td>0.2087342</td><td>ago-01</td></tr> <tr><td>15</td><td>0.17661</td><td>0.1638184</td><td>0.0369586</td><td>0.1070677</td><td>0.2281987</td><td>sep-02</td></tr> <tr><td>16</td><td>0.16341</td><td>0.1427585</td><td>0.0345321</td><td>0.0895213</td><td>0.2031889</td><td>oct-02</td></tr> <tr><td>17</td><td>0.07300</td><td>0.0902523</td><td>0.028464</td><td>0.0483594</td><td>0.1411657</td><td>nov-02</td></tr> <tr><td>18</td><td>0.09058</td><td>0.0902854</td><td>0.0285444</td><td>0.0483463</td><td>0.1413991</td><td>dic-02</td></tr> </tbody> </table>										i	V.U.I.	MEDIA	DE	P05	P95	mes	13	0.07806	0.0932086	0.0291028	0.0505321	0.1463672	jul-01	14	0.13826	0.1465286	0.0354136	0.0916148	0.2087342	ago-01	15	0.17661	0.1638184	0.0369586	0.1070677	0.2281987	sep-02	16	0.16341	0.1427585	0.0345321	0.0895213	0.2031889	oct-02	17	0.07300	0.0902523	0.028464	0.0483594	0.1411657	nov-02	18	0.09058	0.0902854	0.0285444	0.0483463	0.1413991	dic-02													
i	V.U.I.	MEDIA	DE	P05	P95	mes																																																																		
13	0.07806	0.0932086	0.0291028	0.0505321	0.1463672	jul-01																																																																		
14	0.13826	0.1465286	0.0354136	0.0916148	0.2087342	ago-01																																																																		
15	0.17661	0.1638184	0.0369586	0.1070677	0.2281987	sep-02																																																																		
16	0.16341	0.1427585	0.0345321	0.0895213	0.2031889	oct-02																																																																		
17	0.07300	0.0902523	0.028464	0.0483594	0.1411657	nov-02																																																																		
18	0.09058	0.0902854	0.0285444	0.0483463	0.1413991	dic-02																																																																		
444																																																																								
445																																																																								
446																																																																								
447																																																																								
448																																																																								
449																																																																								
450																																																																								
451																																																																								
452	<p>Fórmulas Cuadro C18: D444:D449=+G433</p>																																																																							
453																																																																								

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
509	Cuadro C.21 Estimación en los tres escenarios del vector de probabilidades de que la vacunación principal se efectúe previa a la fecha de nacimiento del ternero. Escenarios E1, E2 y E3.									
510		V.U.I			V.U.I			V.U.I		
511		$F1(1)_{Kx1} = \begin{bmatrix} 0.01 \\ 0.03 \\ 0.05 \\ 0.06 \\ 0.06 \\ 0.07 \end{bmatrix}$			$F1(2)_{Kx1} = \begin{bmatrix} 0.00 \\ 0.02 \\ 0.05 \\ 0.05 \\ 0.06 \\ 0.07 \end{bmatrix}$			$F1(3)_{Kx1} = \begin{bmatrix} 0.00 \\ 0.00 \\ 0.00 \\ 0.00 \\ 0.01 \\ 0.05 \end{bmatrix}$	Jul-01	
512			Aug-01							
513			Sep-02							
514			Oct-02							
515			Nov-02							
516			Dec-02							
517										
518	Fórmulas Cuadro C.21:									
519	C511:C516=D444*(1-MATRIZ.MULT(D495:I500,E472:E477));									
520	F511:F516=D444*(1-MATRIZ.MULT(D495:I500,\$G\$472:\$G\$477));									
521	I510:I516=D444*(1-MATRIZ.MULT(D495:I500,I472:I477))									
522	Referencia (ecuación 3.18 Capítulo 3):									
523	$\hat{F}1_{Kx1} = \hat{P}N_{Kx1} \# \left[1_{Kx1} - \left(PO_{KxK} * \hat{P}V_{Kx1} \right) \right]$									
524	Cuadro C.22 Vectores de probabilidades de que los terneros nacidos no reciban vacunación debida a repaso asociados a los escenarios planteados: E1; E2 y E3 según opinión experta									
525		$F2(1) = \begin{bmatrix} 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \end{bmatrix}$			$F2(2) = \begin{bmatrix} 0.30 \\ 0.30 \\ 0.30 \\ 0.30 \\ 0.30 \\ 0.30 \end{bmatrix}$			$F2(3) = \begin{bmatrix} 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \\ 1.00 \end{bmatrix}$		
526										
527										
528										
529										
530										
531										
532	Cuadro C.23 Opinión experta sobre edad a la fecha de traslado y simulación de su distribución									
533		f_{conv_pt}	100.00	O.E.						
534		Edad (meses)	P_{Te} (O.E.)	Gama($\alpha_i, 1$), con $\alpha_i = P_{Te_i} * f_{conv_pt}$	Dirichlet					
535		12	0.084611	7.652763	0.078552	} V.U.I.				
536		11	0.084611	6.424814	0.065947					
537		10	0.119104	7.417158	0.076133					
538		9	0.119104	12.87259	0.13213					
539		8	0.153597	16.68307	0.171243					
540		7	0.153597	17.51094	0.179741					
541		6	0.137972	15.31666	0.157218					
542		5	0.053361	2.109676	0.021655					
543		4	0.034493	6.019692	0.061789					
544		3	0.025059	2.612993	0.026821					
545		2	0.017246	2.14834	0.022052					
546		1	0.017246	0.65463	0.006719					
547				97.42	1					
548	Fórmulas Cuadro C.23: F535:F546=RiskGamma(E535*E\$533,1); G535:G546=F535/F\$547; F547=SOMA(F535:F546)									
548	Ver ref. en cuadro C.17									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Cuadro C.26 Resolución del modelo 3: Predictor del vector de probabilidad de movilizar un ternero sin vacunar en la Ventana de Predicción para los 3 escenarios planteados: E1, E2 Y E3.								
584									
585		V.U.I.			V.U.I.			V.U.I.	
586		0.0104			0.0002			0.0000	
587		0.0310			0.0064			0.0000	
588	(1)#F2(1)=	0.0484	F1(2)#F2(2)=	0.0139	F1(3)#F2(3)=	0.0000		0.0000	
589		0.0577		0.0163				0.0000	
590		0.0625		0.0183				0.0127	
591		0.0717		0.0214				0.0517	
592	E1				Fecha de predicción				
593	$T\hat{N}V'(1)$	V.U.I.	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
594	MEDIA		0.0146005	0.0219878	0.0302253	0.0349182	0.0418243	0.03776	
595	DE		0.01154	0.01750	0.02452	0.03207	0.03878	0.03748	
596	P05		0.00538	0.00771	0.01009	0.01239	0.01421	0.01359	
597	P95		0.00462	0.00734	0.01077	0.01500	0.01890	0.01846	
598	Output para @risk (*)		0.02153	0.03153	0.04303	0.05510	0.06519	0.06254	
599			0.0146	0.0220	0.0302	0.0349	0.0418	0.0378	
600	E2				Fecha de predicción				
601	$T\hat{N}V'(2)$	V.U.I.	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
602	MEDIA		0.0033126	0.0054223	0.007899	0.0095038	0.0117677	0.01062	
603	DE		0.00221	0.00351	0.00524	0.00733	0.00943	0.00930	
604	P05		0.00111	0.00166	0.00232	0.00301	0.00360	0.00351	
605	P95		0.00082	0.00138	0.00218	0.00329	0.00454	0.00453	
606	Output para @risk (*)		0.00430	0.00661	0.00958	0.01298	0.01615	0.01577	
607			0.0033	0.0054	0.0079	0.0095	0.0118	0.0106	
608					Fecha de predicción				
609	E3		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
610	$T\hat{N}V'(3)$	V.U.I.	0.0014822	0.0021736	0.0034728	0.0031197	0.0104211	0.01148	
611	MEDIA		0.00179	0.00256	0.00365	0.00694	0.01318	0.01428	
612	DE		0.00120	0.00153	0.00193	0.00310	0.00528	0.00567	
613	P05		0.00045	0.00077	0.00129	0.00289	0.00610	0.00674	
614	P95		0.00412	0.00543	0.00732	0.01276	0.02311	0.02505	
615	Output para @risk (*)		0.0015	0.0022	0.0035	0.0031	0.0104	0.0115	
616									
617									
618	(*) Se repite el vector pues D1250:I1250 no se puede definir como output por ser una matriz de Excel								
619	Fórmulas Cuadro C.26:								
620	C586:C591=C511*C526; F586:F591=F511*F526; I86:I591=I511*I526								
621	D593:I593=MATRIZ.MULT(TRANSPOR(C586:C591),C568:H573)								
	D602:I602=MATRIZ.MULT(TRANSPOR(F586:F591),C568:H573)								
	D611:I611=MATRIZ.MULT(TRANSPOR(I586:I591),C568:H573)								
622	Referencia (ecuación 3.15 Capítulo 3):								
623									
624									
625	$T\hat{N}V_{Jx1} = F'_{JxK} \hat{3} * \left[\hat{F}_{Kx1} \# F_{Kx1} \right]$								
626									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
627	Cuadro C.27: Estimación bayesiana de la proporción de animales movilizados en base a datos de 1999 publicados (SENASA, 2000) y opinión experta.								
628									
629	f_{conv_am}		100	f_{c_data}		100			
630	Mes	p_{am_i} (Opinión Experta)	α_i (parám. distr. gama)	Datos 1999 (Cabezas)	r_i (parám. distr. gama)	$gama(\alpha_i+r_i, 1)$	Distrib. posterior Dirichlet de p_{am_i} (U.V.I.)		
631	ene	0.04	4	701,349	6.98	12.96	0.06679		
632	feb	0.08	8	716,833	7.14	15.53	0.08004		
633	mar	0.12	12	1,054,827	10.50	22.11	0.114		
634	abr	0.16	16	1,238,868	12.33	23.61	0.12173		
635	may	0.12	12	1,291,558	12.86	30.53	0.1574		
636	jun	0.04	4	953,186	9.49	13.62	0.07022		
637	jul	0.08	8	673,518	6.71	10.95	0.05646		
638	ago	0.12	12	702,559	6.99	10.72	0.05527		
639	sep	0.12	12	651,076	6.48	18.32	0.09443		
640	oct	0.04	4	637,416	6.35	10.56	0.05445		
641	nov	0.04	4	709,313	7.06	17.52	0.0903		
642	dic	0.04	4	713,272	7.10	7.55	0.0389		
643				10,043,775		193.98			
	Fórmulas Cuadro C27: H631:H642=RiskGamma(E631+G631,1); I631:I642=+H631/H\$643								
644	Cuadro C.28 Predicción del número de animales movilizados en base a la distribución Dirichlet a posteriori conjugando datos de un año típico y opinión experta								
645	AM	1.000E+07 Op. Exp.							
646	Mes	Distrib. posterior Dirichlet de p_{am_i} (U.V.I.)	$p_{am_i} * AM$	MEDIA	DE	P05	P95		
647	ene	0.0668	667947	548384.34	159902.35	312382	841836.23		
648	feb	0.0800	800439	756992.89	187908.01	472614	1087122.2		
649	mar	0.1140	1140022	1127897.9	223214.84	781556	1514009.4		
650	abr	0.1217	1217311	1416872	242800.53	1033157	1830127		
651	may	0.1574	1573965	1241102.6	232950.31	883606	1643045.1		
652	jun	0.0702	702173	674395.89	176776.64	405605	987944.99		
653	jul	0.0565	564623	735079.09	183194.57	457648	1055286.7		
654	ago	0.0553	552657	950643.73	205771.41	637938	1311595.6		
655	sep	0.0944	944325	925761.17	204414.95	615763	1290496.8		
656	oct	0.0544	544461	515559.61	156462.36	287806	796799.69		
657	nov	0.0903	903030	550798.68	161593.11	313340	836451.06		
658	dic	0.0389	389048	9443487.9					
			1.000E+07						
	Fórmulas Cuadro C28: F647:F658=E647*C\$645								
659	Ver ref. en cuadro C.17								

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
660	Cuadro C.29 Predicción del número de animales movilizados en distintas fechas de la Ventana de									
661	Predicción									
		fecha								
		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02			
662	V.U.I.	6.7E+05	8.0E+05	1.1E+06	1.2E+06	1.6E+06	7.0E+05			
663	MEDIA	5.5E+05	7.6E+05	1.1E+06	1.4E+06	1.2E+06	6.7E+05			
664	DE	1.6E+05	1.9E+05	2.2E+05	2.4E+05	2.3E+05	1.8E+05			
665	P05	3.1E+05	4.7E+05	7.8E+05	1.0E+06	8.8E+05	4.1E+05			
666	P95	8.4E+05	1.1E+06	1.5E+06	1.8E+06	1.6E+06	9.9E+05			
667										
668	Fórmulas:									
669	Cuadro C.29									
670	D662:I662=TRANSPOR(F647:F652)									
671										
672										
673										
674										
675										
676										
677										
678										
679										

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
680	Cuadro C.30 Predicción del Índice de Riesgo en la Ventana de Predicción								
681									
682	Fecha de predicción						\hat{IR}		
683	E1	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
684	V.U.I.	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	0.97936		
685	MEDIA	0.95857	0.96694	0.97388	0.95880	0.89954	0.69135		
686	DE	0.08905	0.08023	0.07232	0.10220	0.18250	0.30864		
687	P05	0.76820	0.79173	0.82817	0.72254	0.44264	0.11794		
688	P95	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	0.99998		
689									
690									
691	Fecha de predicción						\hat{IR}		
692	E2	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
693	V.U.I.	0.96159	0.98214	0.99573	0.98700	0.98742	0.66414		
694	MEDIA	0.64700	0.71329	0.77931	0.76612	0.66427	0.39259		
695	DE	0.23731	0.23706	0.22925	0.25086	0.29666	0.29426		
696	P05	0.23514	0.26920	0.30969	0.25242	0.13320	0.03055		
697	P95	0.98183	0.99671	0.99978	0.99994	0.99939	0.93067		
698									
699	Fecha de predicción						\hat{IR}		
700	E3	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
701	V.U.I.	0.76738	0.80084	0.90915	0.75964	0.97924	0.69266		
702	MEDIA	0.56311	0.61231	0.68545	0.75183	0.73311	0.48512		
703	DE	0.25880	0.25980	0.26075	0.25654	0.27988	0.31632		
704	P05	0.15019	0.17332	0.20834	0.23047	0.17863	0.04726		
705	P95	0.96935	0.98514	0.99757	0.99990	0.99996	0.98327		
706	Fórmulas:								
707	Cuadro C.30								
708	D684:I684=1-(1-D\$398*D593)^D\$662; D693:I693=1-(1-D\$398*D602)^D\$662; D701:I701=1-(1-D\$398*D611)^D\$662								
709									
710	Referencia (ecuación 3.3 Capítulo 3):								
711	$\hat{IR}_j = 1 - (1 - TPR_j * TNV_j)^{M_j} \quad j = 1, \dots, J$								
712									
713									
714									
715									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
716	Cuadro C.31. Prueba de hipótesis de Bonferroni de diferencia de medias de IR entre los tres esquemas planteados								
717	k=3	p= 0.05	1-p*= 0.9833333						
718	E2-E1	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
719	Ultimo sorteo	-0.0384	-0.0179	-0.0043	-0.0130	-0.0126	-0.3152		
720	MEDIA	-0.3116	-0.2537	-0.1946	-0.1927	-0.2353	-0.2988		
721	DE	0.1939	0.1947	0.1877	0.1868	0.1808	0.1529		
722	P98.33	-0.0037	-0.0003	0.0000	0.0000	0.0000	-0.0181		
723	-----								
724									
725	E3-E1	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
726	Ultimo sorteo	-0.2326	-0.1992	-0.0909	-0.2404	-0.0208	-0.2867		
727	MEDIA	-0.3955	-0.3546	-0.2884	-0.2070	-0.1664	-0.2062		
728	DE	0.2227	0.2240	0.2253	0.1941	0.1501	0.1242		
729	P98.33	-0.0064	-0.0017	-0.0001	0.0000	0.0000	-0.0022		
730	-----								
731									
732	E3-E2	ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02		
733	Ultimo sorteo	-0.1942	-0.1813	-0.0866	-0.2274	-0.0082	0.0285		
734	MEDIA	-0.0839	-0.1010	-0.0939	-0.0143	0.0688	0.0925		
735	DE	0.1575	0.1444	0.1269	0.0888	0.0782	0.0787		
736	P98.33	0.2095	0.1664	0.1348	0.1888	0.2653	0.2870		
737	-----								
738									
739									
740	Fórmulas Cuadro C.31:								
741	D719:I719=D693-D684; D726:I726=+D701-D684; D733:I733=+D701-D693								
742									
743									
744									
745	(**) k=3 (nº de comparaciones) p= 0.05 (nivel de sig. conjunto);								
746	1-p*= 0.9833333 (nivel de confianza individual)								
747									
748									
749									
750									
751									
752									
753									
754									

	B	C	D	E	F	G	H	I	J									
755	<p>Cuadro C.32 Parámetros estimados de la distribución de contactos entre animales infectados y animales no vacunados en la Ventana de Predicción (parte 1)</p>																	
756																		
757																		
758			ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02										
759	TPR		0.00147308	0.000927473	0.000605833	0.000375399	0.000236231	0.00014638										
760	TNV(1)		1.46E-02	0.021987812	0.030225312	0.034918224	0.04182428	0.03775661										
761	TNV(2)		3.31E-03	0.005422289	0.007899024	0.00950375	0.011767706	0.01061522										
762	TNV(3)		1.48E-03	0.002173605	0.003472779	0.003119694	0.010421127	0.01147859										
763																		
764	P(1)		2.15E-05	2.03931E-05	1.83115E-05	1.31083E-05	9.88021E-06	5.5268E-06										
765	P(2)		4.88E-06	5.02903E-06	4.78549E-06	3.5677E-06	2.7799E-06	1.5538E-06										
766	P(3)		2.18E-06	2.01596E-06	2.10393E-06	1.17113E-06	2.4618E-06	1.6802E-06										
767	M		6.7E+05	8.0E+05	1.1E+06	1.2E+06	1.6E+06	7.0E+05										
768	<table border="1"> <tr> <td colspan="9"> <p>Fórmulas Cuadro C.32: D759:I759=+D398; D760:I760=+D593; D761:I761=+D602; D762:I762=+D611; D764:I764=+D\$759*D760; D765:I765=+D\$759*D761; D766:I766=+D\$759*D762; D767:I767=+D662</p> </td> </tr> </table> <p>Referencia (punto 4.6 del Capítulo 4):</p> $\hat{P} = \hat{TPR} * \hat{TNV}$									<p>Fórmulas Cuadro C.32: D759:I759=+D398; D760:I760=+D593; D761:I761=+D602; D762:I762=+D611; D764:I764=+D\$759*D760; D765:I765=+D\$759*D761; D766:I766=+D\$759*D762; D767:I767=+D662</p>								
<p>Fórmulas Cuadro C.32: D759:I759=+D398; D760:I760=+D593; D761:I761=+D602; D762:I762=+D611; D764:I764=+D\$759*D760; D765:I765=+D\$759*D761; D766:I766=+D\$759*D762; D767:I767=+D662</p>																		
769																		

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
770	Cuadro C.33 Parámetros estimados de la distribución de contactos entre animales infectados y animales no vacunados en la Ventana de Predicción (parte2)								
771									
772	E1		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
773	V.U.I		17.52	7.10	21.12	11.52	16.13	0.96	
774	MEDIA		7.74	9.99	13.46	13.71	9.16	3.09	
775	DE		7.02	9.46	13.35	14.80	10.85	4.30	
776									
777	P95		21.14	28.14	38.95	42.75	30.81	11.58	
778									
779									
780									
781	E2		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
782	V.U.I		5.54	6.64	3.64	0.56	5.40	1.40	
783	MEDIA		1.49	2.00	2.87	3.12	2.25	0.75	
784	DE		1.76	2.31	3.30	3.77	3.02	1.34	
785									
786	P95		4.95	6.44	9.40	10.57	8.25	3.28	
787									
788									
789	E3		ene-02	feb-02	mar-02	abr-02	may-02	jun-02	
790	V.U.I		-0.23	-0.03	0.01	1.87	4.61	1.69	
791	MEDIA		1.21	1.45	2.02	2.91	3.09	1.13	
792	DE		1.67	1.93	2.56	3.61	4.04	1.82	
793									
794	P95		4.27	5.00	6.84	9.98	10.78	4.73	
795									
796	Fórmulas Cuadro C.33:								
797	D782:I782=+RiskNormal(D765*D767,(D765*D767*(1-D765))^0.5);								
798	D790:I790=+RiskNormal(D766*D767,(D766*D767*(1-D766))^0.5)								
799									
800									
801									
802									
803									
804									
805									
806									
807									
808									
809									
810									
811									
812									
813									
814									
815									
816									
817									
818									

BIBLIOGRAFÍA

- Abbey, H. 1952. An examination of the Reed-Frost theory of epidemics. *Hum. Biol.*, 24: 201-233.
- Ahl, A.S.; Acree, J.A.; Gipson, P.S.; McDowell, R.M.; Miller, L. y McElvaine, M.D.. 1993. Standardization of nomenclature for animal health risk analysis. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Hyattsville, MD 20782. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 12(4): 1045-1053.
- Ap Dewi, I.; Molina-Flores, B. y Edwards-Jones, G. 2004. A generic spreadsheet model of a disease epidemic with application to the first 100 days of the 2001 outbreak of foot-and-mouth disease in the UK. *Vet J.* 167(2): 167-174.
- Astudillo, V. M. 1992. Febre aftosa na América do Sul. *A Hora Veterinária*, 12(70):16-22.
- Astudillo, V.; Sutmoller, P.; Saraiva V. y Lopez, A. 1997. Risks of introducing foot and mouth disease through the importation of beef from South America. *Rev Sci Tech.* 16(1): 33-44. Review.
- Baker, S. G. 1994. The multinomial-Poisson transformation. *The Statistician*, 43: 495-504.
- Barlow, N. 1996. The ecology of wildlife disease control: simple models revisited. *Journal of Applied Ecology* 33: 303-314.
- Bates T.W.; Thurmond, M.C. y Carpenter, T.E. 2003. Results of epidemic simulation modeling to evaluate strategies to control an outbreak of foot-and-mouth disease. *Am J Vet Res.* 64(2): 205-210.
- Becker, N.G. y Britton, T. 1999. Statistical studies of infectious disease incidence. *J. R. Statist. Soc. B*, 61(2): 287-307.
- Becker, N.G. y Starczak, D.N. 1998. The effect of random vaccine response on the vaccination coverage required to prevent epidemics. *Math Biosci.*, 139(2): 117-132.
- Briggs, A.H.; Ades, A.E. y Price, M.J. 2003. Probabilistic Sensitivity Analysis for Decision Trees with Multiple Branches: Use of the Dirichlet Distribution in a Bayesian Framework. *Medical Decision Making*, 23: 341-350.
- Brun, A.; Chappuis, G.; Favre, H.; Roulet, C. y Terre, J. 1976. Use of anti-foot-and-mouth disease vaccine in oil adjuvant in young cattle. *Dev. Biol. Stand.*, 35: 117-122.
- Cané, B.C. 2001. Foot and Mouth Disease in Argentina. The experience of eradication and the crisis as an opportunity to produce a sustainable change in the cattle industry. In: *International Conference on Prevention and Control of Foot and Mouth Disease*. Brussels 12-13 December 2001. www.cmlag.fgov.be/eng/conference.html, consultada el 4 de julio de 2003.
- Cané, B.C.; Leanes, L.F. y Mascitelli, L. 2004. Emerging Diseases and Their Impact on Animal Commerce: The Argentine Lesson. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1026: 12-18.

- Cané, B.G.; Gimeno, E.J.; Manetti, J.C.; van Gelderen, C.; Ulloa, C. y Schudel, A.A. 1993. Analysis of risk factors associated with bovine spongiform encephalopathy in Argentina. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 12(4): 1203-1234.
- Carpenter, T.E.; Thurmond M.C. y Bates T.W. 2004. A simulation model of intra-herd transmission of foot and mouth disease with reference to disease spread before and after clinical diagnosis. *J Vet Diagn Invest.*16(1): 11-16.
- Casal, J.; Moreso, J.M.; Planas-Cuchi, E. y Casal, J. 1997. Simulated Airborne Spread of Aujeszky's disease and Foot-and-Mouth Disease. *The Veterinary Record*, 140: 672-676.
- Casella, G. y Berger, R. L. 2002. *Statistical Inference*. Duxbury Press, California.
- Clemen, R. y Winkler, R. 1999. Combining Probability Distributions From Experts in Risk Analysis. *Risk Analysis*, 19(2): 187-203.
- Cohen J.T.; Duggar, K.; Gray, G.M.; Kreindel, S.; Abdelrahman, H.; Habtemariam, T.; Oryang, D. y Tameru, B. 2001. Evaluation of the potencial for bovine spongiform encephalopathy in the United States. United States Department of Agriculture (USDA), Animal and Plant Inspection Service (APHIS). www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/risk_assesment/mainrep/orttext.pdf, consultada el 2 de febrero de 2002.
- Coleman, P.G. y Dye, C. 1996. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 14(3): 185-186.
- Correa Melo, E.; Saraiva, V y Astudillo, V. 2002. Review of the status of foot and mouth disease in countries of South America and approaches to control and eradication. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 21(3): 429-436.
- Covello, V. T. 1983. The Perception of Technological Risks: A Literature Review. *Technological Forecasting and Social Change*, 23: 285-297.
- Covello, V.T. 1992. Trust and credibility in risk communication. *Health and Environment Digest*, 6(1): 1-3.
- Covello, V.T. y Merkhofer, M.W. 1993. *Risk Assessment Methods: Approaches for assessing health and environmental risks*. Plenum Press. New York.
- Cullen, A.C. y Frey, H.C. 1999. *Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. A Handbook for dealing with Uncertainty in Models and Inputs*. Plenum Press. New York.
- Donaldson, A.I. y Alexandersen, S. 2002. Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 21(3): 569-575.
- Durand, B. y Mahul, O. 1999. An extended state-transition model for foot-and-mouth disease epidemics in France. *Preventive Veterinary Medicine* 47(1-2): 121-139.
- Ekboir, J.M. 1999. Potential impact of foot-and-mouth disease in California the role and contribution of animal health surveillance and monitoring services. Agricultural Issues Center Division of Agriculture and Natural Resources University of California. <http://www.aic.ucdavis.edu/pub/fmd.html>, consultada el 4 de febrero de 2004.
- Fente, J.; Knutson, K. y Schexnayder, C. 1999. Defining a beta distribution function for construction simulation. *Proceedings of the 1999 Winter*

- Simulation Conference, editada por P. A. Farrington, H. B. Nembhard, D. T. Sturrock, y G. W. Evans: 1010-1015.
- Ferguson, N.M.; Donnelly, C.A. y Anderson, R.M. 2001. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. *Nature* 413: 542-548. Erratum in: *Nature* 414: 329.
- Freund, J. E. y Walpole, R. E. 1990. *Estadística matemática con aplicaciones*. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A. 4ta. Ed.
- Garner, M.G. y Lack, M.B. 1995. Modelling the potential impact of exotic diseases on regional Australia. *Aust Vet J.* 72(3): 81-87.
- Gelman, A.; Carlin, J.B. ; Stern, H.S. y Rubin, D.B. 2003. *Bayesian Data Analysis Second Edition*. Chapman &Hall/CRC. Boca Raton.
- Gerbier, G.; Bacro, J.N.; Pouillot, R.; Durand, B.; Moutou, F. y Chadoeuf, J. 2002. A point pattern model of the spread of foot-and-mouth disease. *Preventive Veterinary Medicine* 56(1): 33-49.
- Gimeno, E.J.; Schudel, A. y Lasta, J. 1994. Dos casos de aplicación de la técnica de análisis de riesgo a problemas prácticos en el comercio internacional de productos de origen animal. In: Seminario Internacional previo a la XX COSALFA. Montevideo, 22-24 de marzo de 1993.
- Gorelik, M. 2001. ¿Cuándo volvemos a exportar?. *Informe Ganadero*, 501: 4-6.
- Hall, R. y Becker, N.G. 1996. Preventing epidemics in a community of households. *Epidemiol. Infect.*, 117(3): 443-455.
- Hurd, H.S. y Kaneene, J.B. 1993. The Application of Simulation Models and Systems Analysis in Epidemiology: a Review. *Preventive Veterinary Medicine*, 15: 81-99.
- Johnson, N.L. y Kotz, S. 1969. *Distributions in Statistics. Discrete Distributions*. John Wiley & Sons. New York.
- Johnson, N.L. y Kotz, S. 1972. *Continuous Multivariate Distributions*. John Wiley & Sons. New York.
- Keeling, M.J.; Woolhouse, M.E.; May, R.M.; Davies, G. y Grenfell, B.T. 2003. Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. *Nature* 421: 136-142.
- Kermack, W.O. y McKendrick, A.G. 1927. A Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society*, 115(A): 700-721.
- Kitching R. 2002. Identification of foot and mouth disease virus carrier and subclinically infected animals and differentiation from vaccinated animals *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 21(3): 531-538.
- Leforban, Y. y Gerbier, G. 2002. Review of the status of foot and mouth disease and approach to control/eradication in Europe and Central Asia. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 21(3): 477-492.
- León, E.A.; Duffy, S.J y Späth, E.J. 2003. A Rate of homogeneity (ROH) calculated from serological samplings of foot-and-mouth disease. Presentado en el 10th International Symposium for Veterinary Epidemiology and Economics. http://www.inta.gov.ar/balcarce/info/documentos/ganaderia/bovinos/sanidad/piel_muco/ISVEELeon_duffy.pdf, consultada el 3 de mayo de 2004.

- Lindgren, B. W. 1976. *Statistical Theory*. Third Edition. Macmillan Publishing Co. New York.
- Merkhofer, M.W. 1987. Quantifying Judgmental Uncertainty: Methodology, Experiences and Insights. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cyberkinetics*, 17: 741-752.
- Metropolis, N. 1987. The beginning of the Monte Carlo method. *Los Alamos Science*, 15: 125-130.
- Metropolis, N. y Ulam, S. 1949. The Monte Carlo Method. *J. Amer. Stat. Assoc.*, 44: 335-341.
- Microsoft. 2003. *Office Excel Step by Step*. Microsoft.
- Mierzwicki, T.S. 2003. Risk index for multi-objective design optimization of naval ships. Master thesis; Virginia Polytechnic Institute and State University. http://scholar.lib.vt.edu/theses/available/etd-04172003-161352/unrestricted/Mierzwicki_Thesis_Final_042303.pdf, consultada el 2 de febrero de 2004.
- Miller, W.M. 1976. A State-transition Model of Epidemic Foot-and-mouth Disease. McCauley, et al University of Minnesota, 00: 56-72.
- Morley R.S. 1993. A model for the assessment of animal disease risks associated with the importation of animals and animal products. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 12(4): 1055-1092
- Morley, R.S.; Chen S. y Rheault, N. 2003. Assessment of the risk factors related to bovine spongiform encephalopathy. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 22(1): 157-178.
- Moutou, F. y Durand, B. 1994. Modelling the Spread of Foot-and-Mouth Disease Virus. *Vet. Res.*, 25: 279-285.
- Murray, N. 2002. *Handbook on Import Risk Analysis: Animals and Animal Products*. New Zealand Ministry of Agriculture and Forestry's Biosecurity. Wellington.
- Nadarajah, S. y Kotz, S. 2004. A Generalized Beta Distribution II. *The Mathematical Scientist*, Issue: 29(1). <http://www.appliedprobability.org/tms/>, consultada el 23 de febrero de 2005.
- Nielen, M.; Jalvingh, A.W.; Dijkhuizen, A.A. y Lattuada, R. 1996a. Requirements of Geographical Information System to be used during a Foot-and-Mouth Disease Outbreak. *Proceedings of a 1995 meeting at Glasgow University, Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine*, 178-184.
- Nielen, M.; Jalvingh, A.W.; Horst, H.S.; Dijkhuizen, A.A.; Maurice, H.; Schut, B.H.; van Wuijckhuise, L.A. y de Jong, M.F. 1996b. Quantification of Contacts Between Dutch Farms to Assess the Potential Risk of Foot-and-Mouth Disease Spread. *Preventive Veterinary Medicine*, 28: 143-158.
- OIE, Organización Mundial de Salud Animal. 2002a. *Código Zoonosario Internacional: mamíferos, aves y abejas*, 11^o Edición. Paris, www.oie.int/eng/normes/mCode/A_summary.htm, consultada el 2 de febrero de 2002.
- OIE, Organización Mundial de Sanidad Animal. 2002b. *Manual de estándares y vacunas*, Ginebra.

- OIE, Organización Mundial de Sanidad Animal. 2004. Sistema Handistatus. http://www.oie.int/esp/info/es_infomois.htm, consultada el 20 de marzo de 2004.
- OMC, Organización Mundial de Comercio. 1996a. Acuerdo sobre Medidas Sanitarias y Fitosanitarias, Ginebra. http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/ursum_s.htm#bAgreement, consultada el 2 de febrero de 2004.
- OMC, Organización Mundial de Comercio. 1996b. Acuerdo por el que se establece la Organización Multilateral de Comercio, Ginebra, http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/ursum_s.htm#Agreement, consultada el 2 de febrero de 2004.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. 1992. Octavo reporte de expertos en rabia de la OMS, Ginebra.
- PAHO, Pan American Health Organization. 1988. Plan de acción: programa hemisférico de erradicación de la fiebre aftosa en América del Sur. Acta de la Reunión del Comité Hemisféricos de Erradicación de la fiebre aftosa, 6-7 de junio, PAHO, Washington.
- Palisade. 2002. @RISK Advanced Risk Analysis for Spreadsheets. Palisade Corporation Newfield. USA.
- PANAFTOSA, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 1991. Informe de situación de aftosa de los países en 1990, Río de Janeiro.
- PANAFTOSA, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 1995. Assessment of the risk of foot-and-mouth disease introduction into the CARICOM countries through the importation of meat from Argentina and Uruguay. Scientific and Technical Monograph Series #19.
- PANAFTOSA, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 1997. Informe de situación de aftosa de los países en 1996, Río de Janeiro.
- PANAFTOSA, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 2002. Informe de situación de aftosa de los países en 2001, Río de Janeiro.
- PANAFTOSA, Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. 2003. Informe de situación de aftosa de los países en 2002, Río de Janeiro.
- Perez, A.M.; Ward, M.P. y Carpenter, T.E. 2004. Control of a foot-and-mouth disease epidemic in Argentina. *Preventive Veterinary Medicine* 65(3-4): 217-226.
- Rodríguez, M.; Sánchez, A.; Smitsaart, E. y Schudel A. 1994. Infecciones inaparentes y persistentes como medio de circulación del virus de la fiebre aftosa en la naturaleza. *RIA*; 25(3): 103-110.
- Sanson, R.L. y Morris, R.S. 1994. The Use of Survival Analysis to Investigate the Probability of Local Spread of Foot-and-Mouth Disease: An Example Study Based on the United Kingdom Epidemic of 1967-1968. *The Kenya Veterinarian*, 18(2): 186-188.
- Sanson, R.L.; Liberona, H. y Morris, R.S. 1991. The Use of a Geographical Information System in the Management of a Foot-and-Mouth Disease Epidemic. *Preventive Veterinary Medicine*; 11: 309-313.
- Sanson, R.L.; Struthers, G.; King, P.; Weston, J.E. y Morris, R.S. 1993. The Potential Extent of Transmission of Foot-and-Mouth Disease: A Study of

- the Movement of Animals and Materials in Southland, New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 41: 21-28.
- Saraiva, V. 2003. Epidemiology of foot-and-mouth disease in South America. In: Saraiva, V; Dodet, B; Vicari, M. *Foot and mouth disease: control strategies*. Paris, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 43-54.
- Schaeffer, L.R. 1993. *Linear Models and Computing Strategies in Animal Breeding*. University of Guelph. Ontario, Canada.
- Schoenbaum, M.A. y Terry Disney, W. 2003. Modeling alternative mitigation strategies for a hypothetical outbreak of foot-and-mouth disease in the United States. *Preventive Veterinary Medicine* 58(1-2): 25-52.
- Sellers, R.F.; Herniman, K.A. y Gumm, I.D. 1977. The airborne dispersal of foot-and-mouth disease virus from vaccinated and recovered pigs, cattle and sheep after exposure to infection. *Res. Vet. Sci.*, 23(1): 70-75.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad Animal. 1993a. Análisis de Riesgo de importación de carnes frescas, maduradas y deshuesadas de Argentina a Estados Unidos.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad Animal. 1993b. Anuario SENASA 1992, Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad Animal. 1994. Propuesta metodológica para el análisis cuantitativo de riesgo de exportación de carnes frescas y congeladas. Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad Animal. 1995. Análisis cuantitativo de riesgo: Metodología establecida entre APHIS y SENASA. Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad Animal. 1995. Análisis de Riesgo de Importación de carnes porcinas de Canadá a la Argentina. Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 1998. Anuario SENASA 1997, Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2000. Análisis de Riesgo para el levantamiento de la vacunación antiaftosa, Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2001a. Disposición Conjunta Nros 5 y 18/01 de la Dirección Nacional de Fiscalización Agroalimentaria (DNFA) y de la Dirección Nacional de Sanidad Animal (DNSA). Boletín Oficial de la Nación el 15 de junio de 2001, N° 29.670.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2001b. Resolución SENASA N° 229 del 24 de julio de 2001. Boletín Oficial de la Nación el 26 de julio de 2001, N° 29.697.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2001c. Resolución N° 5 del 6 de abril de 2001. Boletín Oficial de la Nación el 20/04/2001, N° 29.632.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2002. Anuario SENASA 2001, Buenos Aires.
- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2003. Anuario SENASA 2002. Buenos Aires.

- SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2004. Muestreros serológicos de fiebre aftosa. http://www.senasa.gov.ar/sanidad/pdf/muestreo_serologico.pdf, consultada el 25 de febrero de 2005.
- Solyom, F.; Makar, A.; Fazekas, A.; Roith, J. y Czelleng, F. 1980. Immunogenicity studies of foot and mouth disease vaccines at different concentrations of antigen and saponin. *Ann. Rech. Vet.*, 11(1): 35-44.
- Sorensen, D. y Gianola D. 2002. Likelihood, Bayesian, and MCMC Methods in Quantitative Genetics. Springer-Verlag. New York.
- Späth, E. y Dillon, J. 1993. Un estudio de caso en el partido de Balcarce. *COPROSA Boletín técnico* 1, 17-35
- Späth, E.; Smitsaart, E.; Casaro, A.; Fondevila, N.; Fernandez, F.; Leunda, M.R.; Compaired D.; Buffarini M. y Pessi H. 1995. Immune response of calves to foot-and-mouth disease virus vaccine emulsified with oil adjuvant. *Strategies of vaccination. Vaccine*, 13(10): 909-914.
- Sutmoller, P. y Casas Olascoaga, R. 2002. Unapparent foot and mouth disease infection (sub-clinical infections and carriers): implications for control. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 21(3): 519-529.
- Taylor, H.M. y Karlin, S. 1994. An Introduction to Stochastic Modeling, rev. ed., Academic Press. New York.
- Tinline, R. 1972. A simulation study of the 1967-1968 foot-and-mouth disease epizootic in Great Britain. Ph D Thesis. University of Bristol, Bristol.
- Tomassen, F.H.; de Koeijer, A.; Mourits, M.C.; Dekker, A.; Bouma, A. y Huirne, R.B. 2002. A decision-tree to optimise control measures during the early stage of a foot-and-mouth disease epidemic. *Preventive Veterinary Medicine*. 54(4): 301-324.
- U.S.S.C. 1989. Supreme Court: MARSH v. OREGON NATURAL RESOURCES COUNCIL, U.S. Url: <http://laws.findlaw.com/us/490/360.html>, consultada el 4 de septiembre de 2004.
- USDA, United States Department of Agriculture. 1997. Animal and Plant Health Inspection Service. Importation of Beef From Argentina Federal Register, 62(123): 34385-34394.
- USDA, United States Department of Agriculture. 2002. Animal and Plant Health Inspection Service. Risk assessment: Importation of fresh (chilled or frozen) beef From Uruguay. <https://web01.aphis.usda.gov> consultada el 11 de junio de 2005.
- Vose, D. 1996. Quantitative Risk Analysis: A Guide to Monte Carlo Simulation Modelling. John Wiley and Sons Ltd. Chichester.
- Ward, M. y Perez, A.M. 2004. Herd demographics correlated with the spatial distribution of a foot-and-mouth disease epidemic in Buenos Aires province, Argentina. *Preventive Veterinary Medicine*, 65: 227-237.
- Yu, P.; Habtemariam, T.; Wilson, S.; Oryang, D.; Nganwa, D.; Obasa, M. y Robnett, V. 1997. A risk-assessment model for foot and mouth disease (FMD) virus introduction through deboned beef importation. *Preventive Veterinary Medicine*. 30(1): 49-59.