

Caracterización de peligros de patógenos en los alimentos y el agua

Directrices



Para más información sobre las actividades conjuntas FAO/OMS relativas a la evaluación de riesgos microbiológicos, dirigirse a:

Servicio de Calidad de los Alimentos y
Normas Alimentarias
Dirección de Alimentación y Nutrición
Organización de las Naciones Unidas para la
Agricultura y la Alimentación
Viale delle Terme di Caracalla
I-00100 Roma, Italia

Fax: +39 06 57054593
Correo electrónico: jemra@fao.org

Página web: <http://www.fao.org/es/esn>

O

Departamento de Inocuidad de los Alimentos
Organización Mundial de la Salud
Avenue Appia 20
CH-1211 Ginebra 27
Suiza

Fax: +41 22 7914807
Correo electrónico: foodsafety@who.int

Página web: <http://www.who.int/foodsafety>

Diseño de la portada: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y Organización Mundial de la Salud.

Figura de la portada: © Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

Caracterización de peligros de patógenos en los alimentos y el agua

Directrices

ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA AGRICULTURA Y LA
ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

2003

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Caracterización de peligros de patógenos en los alimentos y el agua: directrices

(Serie de evaluación de riesgos microbiológicos: N° 3)

1. Microbiología de los alimentos. 2. Microbiología del agua. 3. Evaluación de riesgos: Métodos. 4. Modelos estadísticos. 5. Directrices I. Secretaría Conjunta FAO/OMS de Evaluación de Riesgos de Peligros Microbiológicos en los Alimentos II. Serie.

ISBN 92 4 156237 4 (WHO)
ISBN 92 5 104940 8 (FAO)
ISSN 1726-5274

(LC/NLM clasificación: QW 85)

Todos los derechos reservados. Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir el material contenido en esta publicación – ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales – deben dirigirse al Servicio de Gestión de las Publicaciones, Dirección de información, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia, o por correo electrónico a copyright@fao.org, o a Publicaciones, Comercialización y Difusión, Organización Mundial de la Salud, Avenue Appia 20, 1211 Ginebra 27, Suiza, por fax a +41 22 791 4806 o por correo electrónico a permissions@who.int.

© FAO/WHO 2003

ÍNDICE

Abreviaturas utilizadas en el texto	v
Prólogo	vii
Prefacio	ix
Agradecimientos	x
Colaboradores	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Contexto de la caracterización de peligros	2
1.3 Finalidad de las directrices	3
1.4 Ámbito	3
2. PROCESO DE CARACTERIZACIÓN DE PELIGROS	5
2.1 Contexto	5
2.2 Principios	5
3. COMIENZO DEL PROCESO	7
4. RECOPIACIÓN Y EVALUACIÓN DE DATOS	9
4.1 Estudios en el ser humano	9
4.1.1 Investigación del brote	9
4.1.2 Vigilancia y estadísticas sanitarias anuales	11
4.1.3 Estudios de alimentación con voluntarios	12
4.1.4 Biomarcadores	13
4.1.5 Estudios de intervención	15
4.2 Estudios en animales	15
4.3 Estudios <i>in vitro</i>	16
4.4 Recurso a expertos	17
4.5 Evaluación de datos	17
5. CARACTERIZACIÓN DESCRIPTIVA	19
5.1 Información relativa al proceso patológico	19
5.2 Información relativa al patógeno	21
5.3 Información relativa al huésped	22
5.4 Información relativa a la matriz	22
5.5 Relación dosis-respuesta	23
6. CREACIÓN DE MODELOS DE RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA	24
6.1 Proceso de las enfermedades infecciosas	24
6.1.1 Exposición	25

6.1.2	Infección	26
6.1.3	Enfermedad	26
6.1.4	Secuelas y mortalidad	27
6.2	Conceptos relativos a la creación de modelos	27
6.2.1	Mecanismos de umbral frente a los de no umbral	27
6.2.2	Acción independiente frente a la sinérgica	28
6.3	Selección de modelos	28
6.3.1	Modelos de relación dosis-infección	29
6.3.2	Modelos de relación infección-enfermedad	29
6.3.3	Modelos de relación dosis-enfermedad	30
6.3.4	Secuelas y mortalidad	30
6.4	Extrapolación	32
6.4.1	Extrapolación de dosis bajas	32
6.4.2	Extrapolación en el triángulo patógeno-huésped-matriz	32
6.5	Ajuste de los modelos de relación dosis-respuesta a los datos	34
6.5.1	Método de ajuste	34
6.5.2	Selección del mejor o los mejores modelos de ajuste	34
6.5.3	Análisis de incertidumbre	35
7.	EXAMEN	37
7.1	Validación de los modelos de relación dosis-respuesta	37
7.2	Examen de expertos y público	38
8.	PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	40
9.	REFERENCIAS CITADAS	42

APÉNDICES

A.	Reseña de la información que se ha de incluir en la caracterización de peligros	44
B.	Glosario	46

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

CCA	Comisión FAO/OMS del Codex Alimentarius
ERM	Evaluación de riesgos microbiológicos
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos [de los Estados Unidos de América]
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa
UFC	Unidad formadora de colonias
USDA	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

En el Apéndice B figura un glosario de términos técnicos utilizados en el texto.

PRÓLOGO

Los Miembros de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han expresado su preocupación con respecto al grado de inocuidad de los alimentos tanto a nivel nacional como internacional. La incidencia cada vez mayor durante los últimos decenios de enfermedades transmitidas por los alimentos parece estar relacionada en muchos países con un aumento de las enfermedades provocadas por la presencia de microorganismos en los alimentos. Esta preocupación se ha expresado en las reuniones de los órganos rectores de ambas organizaciones y en la Comisión del Codex Alimentarius. No es fácil decidir si el aumento indicado es real o si es el resultado de los cambios registrados en otras esferas, por ejemplo una mayor vigilancia de las enfermedades o mejores métodos de detección de los microorganismos en los alimentos. Sin embargo, la cuestión importante es determinar si los instrumentos nuevos o las actuaciones revisadas y mejoradas nos pueden ayudar a reducir la carga de enfermedad y proporcionar alimentos más inocuos. Afortunadamente, parece haber en camino nuevos instrumentos que pueden facilitar las actuaciones.

Durante el pasado decenio, ha surgido el análisis de riesgos -proceso que comprende la evaluación, gestión y comunicación de riesgos- como modelo estructurado para mejorar nuestros sistemas de control de los alimentos, con los objetivos de producir alimentos más inocuos, reducir el número de enfermedades transmitidas por los alimentos y facilitar el comercio nacional e internacional de productos alimenticios. Además, hay un desplazamiento hacia un enfoque más global con respecto a la inocuidad de los alimentos, en el que se ha de examinar la totalidad de la cadena alimentaria con objeto de producir alimentos más inocuos.

Como ocurre en cualquier modelo, se necesitan instrumentos para la aplicación del paradigma del análisis de riesgos. La evaluación de riesgos es el componente, con una base científica, del análisis de riesgos. La ciencia nos proporciona hoy información detallada sobre la vida en el mundo en que vivimos. Nos ha permitido acumular abundantes conocimientos sobre los organismos microscópicos, su crecimiento, supervivencia y muerte, incluso sobre su estructura genética. Gracias a ella hemos podido comprender la producción de alimentos, su elaboración y conservación, así como la vinculación entre los mundos microscópico y macroscópico y la manera en que estos microorganismos nos pueden beneficiar o perjudicar. La evaluación de riesgos nos ofrece un marco para organizar todo este conjunto de datos e información y para conocer mejor la interacción entre los microorganismos, los alimentos y las enfermedades humanas. Nos permite estimar el riesgo para la salud humana de la presencia de determinados microorganismos en los alimentos y nos ofrece un instrumento con el cual podemos comparar y evaluar distintas hipótesis, así como identificar qué tipos de datos son necesarios para la estimación y optimización de las intervenciones de atenuación.

La evaluación de riesgos microbiológicos (ERM) se puede considerar un instrumento aplicable a la gestión de riesgos que plantean los patógenos transmitidos por los alimentos y la elaboración de normas para los productos alimenticios en el comercio internacional. Sin embargo, se reconoce que la realización de una ERM, sobre todo la cuantitativa, es una tarea que exige un enfoque multidisciplinario y el uso de abundantes recursos. No obstante, las enfermedades de transmisión alimentaria son uno de los problemas de salud pública más extendidos, que crean una carga social y económica, así como sufrimiento humano, lo cual supone una preocupación que todos los países deben abordar. Dado que la evaluación de riesgos se puede utilizar también para justificar la introducción de normas más restrictivas para los alimentos importados, es importante a efectos del comercio conocer la ERM y proporcionar a los países los instrumentos necesarios para que la puedan comprender y, en la medida de lo posible, realizar. Esta necesidad, junto con la del asesoramiento científico del Codex Alimentarius en relación con el riesgo, llevó a la FAO y a la OMS a realizar un programa internacional de actividades sobre ERM.

El Servicio de Calidad de los Alimentos y Normas Alimentarias, de la FAO, y el Departamento de Inocuidad de los Alimentos, de la OMS, son las principales dependencias encargadas de esta iniciativa. Los dos grupos han colaborado en el fomento de la ERM a nivel internacional para su aplicación nacional e internacional. Esta tarea se ha visto enormemente facilitada gracias a la

contribución de especialistas de todo el mundo en microbiología, creación de modelos matemáticos, epidemiología y tecnología de los alimentos, por citar sólo algunas disciplinas.

Esta Serie de evaluación de riesgos microbiológicos ofrece un conjunto de datos e información a quienes necesitan comprender o realizar una ERM. Incluye evaluaciones de riesgos de determinadas combinaciones patógenos-productos, resúmenes interpretativos de las evaluaciones de riesgos, directrices para realizar y utilizar la evaluación de riesgos e informes en los que se examinan otros aspectos pertinentes de la ERM.

Confiamos en que esta serie mejore los conocimientos sobre la manera de realizar y utilizar una ERM. Estamos firmemente convencidos de la necesidad de fomentar este sector en el ámbito internacional, y del presente trabajo se derivan ya indicaciones claras de que un enfoque internacional y un acuerdo inicial en él fortalecerán el futuro potencial para la utilización de este instrumento en todos los lugares del mundo, así como en el establecimiento de normas internacionales. Acogeremos con satisfacción las observaciones y la información sobre cualquiera de los documentos incluidos en esta serie, a fin de tratar de suministrar a los Estados Miembros, el Codex Alimentarius y otros usuarios de este material la información que necesitan para utilizar instrumentos basados en el riesgo con el objetivo final de garantizar a todos los consumidores el acceso a alimentos inocuos.

Jean-Louis Jouve

Servicio de Calidad de los Alimentos
FAO

Jørgen Schlundt

Departamento de Inocuidad de los Alimentos y
Normas Alimentarias
OMS

PREFACIO

El proceso de elaboración de directrices para la caracterización de peligros comenzó en un taller celebrado en el Centro de Colaboración de la OMS para la Inocuidad de los Alimentos, Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Bilthoven, Países Bajos, del 13 al 18 de junio de 2000. Los participantes en el taller eran científicos que trabajaban activamente en la caracterización de peligros de transmisión de patógenos por los alimentos o el agua en las personas o los animales. El documento redactado durante este taller se examinó en una serie de reuniones de expertos en inocuidad de los alimentos y el agua, en particular:

- Consulta FAO/OMS de expertos sobre evaluación de riesgos de peligros microbiológicos en los alimentos, celebrada en la sede de la FAO, Roma, Italia, del 17 al 21 de julio de 2000.
- Reunión de la OMS sobre enfoques eficaces para la reglamentación de la calidad microbiológica del agua potable, celebrada en Glenelg, Adelaida, Australia, del 14 al 18 de mayo de 2001.

Luego se publicó en los sitios web de la FAO y la OMS un proyecto posterior de las directrices con estas observaciones y con una petición pública de formulación de observaciones. El proyecto de directrices se distribuyó también para someterlo a un examen de expertos. Por último, las directrices se ultimaron teniendo en cuenta todas las observaciones recibidas.

Estas directrices se han elaborado para una audiencia informada y se pueden utilizar en distintos contextos. En un marco internacional proporcionarán orientación para las caracterizaciones de peligros realizadas en las reuniones mixtas especiales de expertos sobre evaluación de riesgos microbiológicos y en la elaboración de las Guías para la calidad del agua potable de la OMS. En el ámbito nacional, ofrecerán orientación para las caracterizaciones de peligros que realicen las autoridades públicas y normativas.

AGRADECIMIENTOS

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud desean expresar su agradecimiento a todos los que han contribuido a la preparación de este documento con su tiempo y sus conocimientos técnicos, con datos y con otra información pertinente y examinando el documento y formulando observaciones.

Las designaciones empleadas y la presentación del material que figura en esta publicación no entrañan la manifestación de opinión alguna por parte de la Organización Mundial de la Salud ni de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación sobre la situación jurídica de cualquier país, territorio, ciudad o zona o sobre sus autoridades o sobre la delimitación de sus fronteras.

Las designaciones de economías "desarrolladas" y "en desarrollo" se emplean con fines estadísticos y no representan necesariamente un juicio acerca del nivel de desarrollo alcanzado por un país, un territorio de un país o una zona determinados.

Las opiniones expresadas pertenecen a sus autores y no reflejan necesariamente la posición de la Organización Mundial de la Salud ni de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación o de sus organizaciones afiliadas.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación no garantizan que la información contenida en esta publicación sea completa y correcta y no será responsable de los daños que puedan resultar de su uso.

Dependencias técnicas encargadas

Servicio de Calidad de los Alimentos y
Normas Alimentarias

Departamento de Inocuidad de los
Alimentos

Dirección de Alimentación y Nutrición

Organización Mundial de la Salud

Organización de las Naciones Unidas
para la Agricultura y la Alimentación

COLABORADORES

PARTICIPANTES EN EL TALLER DE BILTHOVEN

Robert L. Buchanan	Centro de Inocuidad de los Alimentos y Nutrición Aplicada, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Estados Unidos de América.
James D. Campbell	Centro de Fomento de Vacunas, Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Estados Unidos de América.
Cynthia L. Chappel	Centro de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas, Estados Unidos de América.
Eric D. Ebel	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Servicio de Inocuidad e Inspección de los Alimentos, Estados Unidos de América.
Paul Gale	Centro Nacional de Toxicología Ambiental, Reino Unido.
Charles N. Haas	Universidad de Drexel, Escuela de Ingeniería y Políticas Ambientales, Estados Unidos de América.
Arie H. Havelaar	Centro Colaborador de la OMS para la Inocuidad de los Alimentos, Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos.
Jaap Jansen	Inspección para la Protección de la Salud, los Productos Básicos y la Salud Pública Veterinaria, Países Bajos.
Louise Kelly	Departamento de Investigación sobre el Riesgo, Organismo de Laboratorios Veterinarios, Reino Unido.
Anna Lammerding	Inocuidad Microbiana de los Alimentos, Evaluación de riesgos, Departamento de Salud del Canadá, Canadá.
Roland Lindqvist	Administración Alimentaria Nacional, Suecia.
Christine Moe	Departamento de Epidemiología, Universidad de Carolina del Norte, Estados Unidos de América.
Roberta A. Morales	Research Triangle Institute, Estados Unidos de América.
Mark Powell	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Estados Unidos de América.
Stephen Schaub	Organismo para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, Estados Unidos de América.
Wout Slob	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos.
Mary Alice Smith	Universidad de Georgia, Estados Unidos de América.
Peter F.M. Teunis	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos
Sue Ferenc	Instituto de Ciencias de Riesgos del Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI), Estados Unidos de América.
Jocelyne Rocourt	Laboratorio de <i>Listeria</i> , Instituto Pasteur, Francia.
Johan Garssen	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos.
Fumiko Kasuga	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Japón.
Katsuhisa Takumi	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos.
Andrea S. Vicari	Universidad del Estado de Carolina del Norte, Estados Unidos de América.

ESPECIALISTAS CONSULTADOS

Robert L. Buchanan	Centro de Inocuidad de los Alimentos y Nutrición Aplicada, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Estados Unidos de América.
Charles N. Haas	Universidad de Drexel, Estados Unidos de América.
Georg Kapperud	Instituto Nacional de Salud Pública, Noruega.
Joan B. Rose	Colegio de Ciencias Marinas, Universidad de Florida del Sur, Estados Unidos de América.
Robert V. Tauxe	Oficina de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos y Diarreicas, Centros de Lucha y Prevención de las Enfermedades, Estados Unidos de América.
Mark D. Sobsey	División de Ciencias e Ingeniería del Medio Ambiente, Universidad de Carolina del Norte, Estados Unidos de América.
Peter F.M. Teunis	Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos.
Desmond Till	Institute of Environmental Science & Research Ltd, Porirua, Nueva Zelanda.

COORDINADOR TÉCNICO

Arie H. Havelaar Centro Colaborador de la OMS para la Inocuidad de los Alimentos,
Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Países Bajos

SECRETARÍA CONJUNTA FAO/OMS DE EVALUACIÓN DE RIESGOS DE PELIGROS MICROBIOLÓGICOS EN LOS ALIMENTOS

Jamie Bartram	OMS
Peter Karim Ben Embarek	OMS
Sarah Cahill	FAO
María de Lourdes Costarrica	FAO
Françoise Fontannaz	OMS
Allan Hogue	OMS (hasta julio de 2001)
Jean-Louis Jouve	FAO (desde junio de 2001)
Héctor Lupin	FAO
Jocelyne Rocourt	OMS (desde enero de 2001)
Jørgen Schlundt	OMS
Hajime Toyofuku	OMS

EDICIÓN LINGÜÍSTICA TÉCNICA

Thorgeir Lawrence, Islandia

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

La evaluación de riesgos microbiológicos (ERM) es un nuevo instrumento para el análisis de la inocuidad de los suministros de alimentos y de agua. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) desempeñan una función central en la elaboración y normalización de la ERM a nivel internacional, a fin de informar acerca de la gestión de riesgos en los alimentos tanto en el ámbito nacional como internacional. La elaboración de directrices, como éstas sobre la Caracterización de peligros de patógenos en los alimentos y el agua, son importantes en la realización de estas tareas. Las directrices están orientadas sobre todo a una audiencia multidisciplinar, que interviene directamente en la elaboración y el examen de documentos relativos a la ERM a nivel internacional o nacional. También serán útiles para los gestores de riesgos que basan sus decisiones en los resultados de la evaluación de riesgos y deben conocer los principios y postulados subyacentes que respaldan estas evaluaciones.

En el presente documento se examina conjuntamente la caracterización de peligros de patógenos microbiológicos en los alimentos y en el agua porque ninguna de las dos se puede gestionar o comprender de manera eficaz por separado, a pesar de las diferencias históricas en los enfoques. El agua es tanto un ingrediente de los productos alimenticios como un vehículo independiente de exposición humana a los peligros microbiológicos mediante la bebida, las actividades recreativas o el contacto con los aerosoles. Las vías de exposición humana a los patógenos pueden incluir tanto los alimentos como el agua, como se ha demostrado en brotes recientes de enfermedad debidos a la reutilización de aguas residuales en el riego de frutales y hortalizas. Para reducir los efectos de los patógenos en la salud pública hay que conocer la contribución de todas las vías primarias de exposición. La utilización de un enfoque común para la caracterización de los peligros microbiológicos en los alimentos y el agua favorecerá estos conocimientos, facilitará un análisis eficaz de riesgos y mejorará la protección de la salud pública.

En las reuniones conjuntas FAO/OMS de expertos sobre evaluación de riesgos microbiológicos se realizan evaluaciones de riesgos de peligros microbiológicos transmitidos por los alimentos a nivel internacional. Los comités del Codex Alimentarius se suelen encargar de la gestión de riesgos de los alimentos en el comercio internacional. Las reuniones mixtas están orientadas a proporcionar una base científica para las deliberaciones pertinentes del Codex Alimentarius sobre la gestión de riesgos, cuyo objeto es formular normas alimentarias, directrices y textos conexos, a fin de proteger la salud del consumidor y garantizar prácticas comerciales equitativas relativas a los alimentos. Los informes de evaluación de riesgos de estas reuniones proporcionan también información al respecto a los Estados Miembros de la FAO, la OMS y el Codex.

La OMS, a través de una serie de guías, proporciona orientaciones internacionales sobre la calidad del agua y la salud humana. Son las Guías para la calidad del agua potable, las Guías para el uso seguro de aguas residuales y excretas en la agricultura y acuicultura y las Directrices sobre seguridad de los entornos de aguas de recreo. Estas publicaciones se basan en un examen crítico de las mejores pruebas científicas disponibles y el consenso y se elaboraron integrando información relativa a los efectos adversos en la salud con datos sobre la eficacia de las salvaguardias en condiciones de funcionamiento normales y bajo tensión (Fewtrell y Bartram, 2001). Sus resultados son normas generales para la gestión de la inocuidad que pueden incluir orientaciones relativas tanto a las buenas prácticas como a las verificaciones (analíticas y basadas en la inspección). Estas se pueden adaptar luego para tener en cuenta factores sociales, económicos y ambientales a nivel local o nacional. En consecuencia, dichas guías proporcionan la base científica para las actividades de gestión de riesgos de las personas encargadas de la formulación de políticas nacionales y locales, sirven de ayuda en la formulación de normas y proporcionan un punto de referencia internacional para la evaluación de la inocuidad del agua.

1.2 CONTEXTO DE LA CARACTERIZACIÓN DE PELIGROS

El análisis de riesgos es un proceso que comprende los siguientes elementos: evaluación de riesgos: evaluación científica de los efectos adversos conocidos o potenciales en la salud; gestión de riesgos: evaluación, selección y aplicación de alternativas de carácter normativo; y comunicación de riesgos: intercambio de información entre todas las partes interesadas. Aunque la separación funcional entre estos tres componentes es importante, hay un reconocimiento cada vez mayor de la necesidad de interacción entre ellos (FAO/OMS, 2002b; OMS, 2000b).

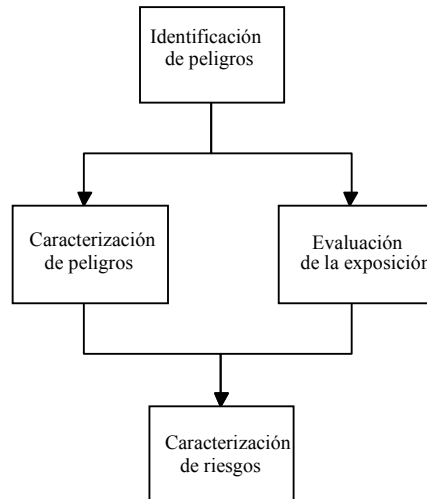


Figura 1. Componentes de una evaluación de riesgos microbiológicos

La Comisión del Codex Alimentarius define la evaluación de riesgos asociados a los peligros microbiológicos en los alimentos como un proceso con una base científica formado por cuatro componentes (Figura 1): Identificación de peligros, evaluación de la exposición, caracterización de peligros y caracterización de riesgos.

- **Identificación del peligro:** Es un proceso predominantemente cualitativo orientado a establecer la identidad de los microorganismos o las toxinas microbianas motivo de preocupación en los alimentos o el agua. Puede incluir información sobre el peligro en cuestión, así como los datos pertinentes conexos, por ejemplo clínicos y de vigilancia.
- **Evaluación de la exposición:** Debe proporcionar una estimación, con la correspondiente incertidumbre, de la presencia y concentración del patógeno en una porción determinada del alimento en el momento del consumo o en un volumen determinado de agua utilizando un método basado en la relación producción-consumo. Si bien se puede utilizar un valor medio, en las determinaciones más exactas se indicará una estimación de la distribución de las exposiciones. Normalmente comprende la determinación de las frecuencias de consumo anual de alimentos y agua y sus pesos o volúmenes para una población o subpoblación determinada y debe combinar la información para estimar la exposición de la población a los patógenos mediante un cierto producto alimenticio o de agua.
- **Caracterización del peligro:** Proporciona una descripción de los efectos adversos para la salud que se pueden derivar de la ingestión de un microorganismo. Cuando se dispone de datos, la caracterización del peligro debe incluir información cuantitativa sobre la relación dosis-respuesta y la probabilidad de resultados adversos.
- **Caracterización del riesgo:** Es la integración de las tres etapas anteriores para obtener una estimación del riesgo (es decir, una estimación de la verosimilitud y la gravedad de los efectos

adversos para la salud que se producirían en una población determinada, con las correspondientes incertidumbres).

El objetivo de una evaluación de riesgos puede ser dar una estimación del nivel de enfermedad provocado por un patógeno en una población determinada, pero también se puede limitar a la evaluación de una o varias etapas de un sistema de producción o elaboración de alimentos. Cuando se solicita una evaluación de riesgos, el gestor de riesgos debe ser específico con respecto al problema que tiene que afrontar y las cuestiones que se han de abordar en la evaluación de riesgos e indicar las medidas que considera oportunas o de las que dispone para la reducción de la enfermedad.

1.3 FINALIDAD DE LAS DIRECTRICES

El presente documento tiene por objeto proporcionar un marco práctico y un enfoque estructurado para la caracterización de los peligros microbiológicos, ya sea en el contexto de una evaluación completa de riesgos microbiológicos o como proceso independiente. Su finalidad es ayudar a los científicos de los gobiernos y los investigadores a determinar los puntos que se han de abordar, la metodología de incorporación de datos procedentes de distintas fuentes y la metodología para la creación de modelos de relación dosis-respuesta.

Estas directrices no son una fuente exhaustiva de información para la caracterización de peligros. Los conocimientos especializados que se requieren abarcan diversas disciplinas científicas y para su realización es indispensable contar con un equipo multidisciplinario. Las cuestiones que entraña son complejas, en particular la metodología para la creación de modelos de relación dosis-respuesta. Más que especificar detalles técnicos, que evolucionan a un ritmo rápido, se hace referencia, cuando procede, a fuentes adicionales de información. Las decisiones relativas a la creación de modelos pueden exigir consultas con estadísticos, matemáticos o expertos en otras disciplinas científicas con experiencia.

Estas directrices no pretenden ser prescriptivas ni se han determinado en ellas opciones obligatorias previamente seleccionadas. En algunas cuestiones se defiende un enfoque basado en una opinión de consenso de los expertos (por ejemplo, la teoría de un solo ataque, el enfoque neutral sesgado para la creación de modelos, véase la sección 6.3.1), a fin de proporcionar orientación sobre la situación actual de la ciencia en relación con la caracterización de peligros. Con respecto a otras cuestiones, se comparan las opciones disponibles y se deja en manos del analista la decisión sobre el enfoque adecuado para la situación. En ambos casos y por motivos de transparencia, en la caracterización de peligros es necesario documentar el enfoque y el fundamento que lo respalda.

En el caso de la caracterización de peligros realizada como parte de una evaluación completa de riesgos de patógenos en la cadena alimentaria, la documentación sobre la EMR preparada por el Codex Alimentarius proporciona el marco necesario. Estas directrices están orientadas a complementar los documentos del Codex y facilitar detalles adicionales que proporcionan una orientación más general sobre la ERM (por ejemplo, CCA, 1999).

En el caso de la caracterización de peligros realizada como parte de una evaluación completa de riesgos de patógenos en el agua potable, las Guías para la calidad del agua potable y los documentos de antecedentes que las respaldan proporcionan el marco necesario. Además, facilitan información sobre la función de la caracterización de peligros en la derivación de los objetivos basados en la salud para la calidad del agua potable.

1.4 ÁMBITO

Estas directrices se limitan a la caracterización de peligros, considerada ya sea como proceso independiente o como componente de una ERM. Se abordan en primer lugar los efectos de la exposición a patógenos microbianos en determinados huéspedes. No se tienen en cuenta la acumulación de los riesgos individuales de una población ni los riesgos de transmisión secundaria o sus aspectos dinámicos. Éstos son elementos del proceso de caracterización de riesgos.

Estas directrices se limitan a un examen de la ciencia de caracterización de peligros. No se pretende examinar cuestiones relativas a la gestión o la comunicación de riesgos, salvo para describir las interacciones necesarias a fin de lograr una utilidad máxima de la labor de caracterización de peligros (por ejemplo, recopilación de datos, cuestiones que necesitan solución, presentación de los resultados de la caracterización de peligros). Se considera que las cuestiones relativas al establecimiento de un nivel apropiado de protección entran en el ámbito de la gestión de riesgos y no se examinan aquí.

Estas directrices están orientadas a la aplicación de la caracterización de peligros a los peligros microbianos en el agua y los alimentos. Hasta el momento, gran parte del trabajo se ha concentrado en bacterias y virus patógenos y en algunos protozoos parásitos. Los principios expuestos, y en particular los métodos descriptivos, también pueden ser aplicables a otros efectos de exposiciones aisladas a microorganismos o sus toxinas, con inclusión de las secuelas y las infecciones crónicas, como las de *Helicobacter pylori*. Los efectos de la exposición crónica (por ejemplo, a las micotoxinas o las toxinas de las algas) pueden exigir otro enfoque más relacionado con la caracterización de peligros de los productos químicos tóxicos.

Estas directrices se concentran en los efectos adversos de un peligro como resultado de la ingestión de alimentos y agua contaminados. No se examinan de manera explícita los efectos adversos en la salud que se pueden presentar como resultado de la exposición por otras vías (por ejemplo, mediante la exposición por inhalación), pero los principios básicos reseñados también podrían ser adecuados para la caracterización de otras vías de exposición.

2. PROCESO DE CARACTERIZACIÓN DE PELIGROS

2.1 CONTEXTO

Las caracterizaciones de peligros se pueden realizar como procesos independientes o como componentes de la evaluación de riesgos. Una caracterización del peligro para un patógeno particular puede servir como módulo común o elemento básico para las evaluaciones de riesgos que se realizan con diversos fines y en distintos productos. Una caracterización del peligro que se realice en un país puede satisfacer las necesidades de los gestores de riesgos de otro país siempre que se combine con una evaluación de la exposición específica de ese país. Una caracterización del peligro preparada para la exposición al agua se puede adaptar a una hipótesis de exposición a los alimentos teniendo en cuenta los efectos de la matriz alimentaria. En general, las caracterizaciones del peligro son bastante adaptables entre evaluaciones de riesgos para el mismo patógeno. Al mismo tiempo, las evaluaciones de la exposición son muy específicas de las pautas de producción, elaboración y consumo dentro de un país o región.

La caracterización de peligros, ya sea como parte de una evaluación de riesgos o como un proceso independiente, es un procedimiento repetitivo. Las enseñanzas aprendidas llevan con frecuencia a una definición más precisa de la cuestión inicial (o exposición del problema), que a su vez conduce a un análisis ulterior. Estas directrices para la caracterización de peligros en los alimentos y el agua siguen un enfoque estructurado en seis etapas, tal como se indica en la figura 2 y se describe con detalle en los capítulos siguientes.

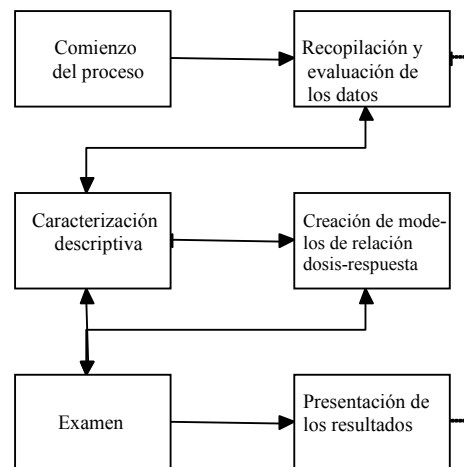


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de caracterización de peligros de patógenos

2.2 PRINCIPIOS

La evaluación del riesgo y la caracterización de peligros para los peligros microbianos debe proporcionar a los gestores de riesgos la "mejor estimación" del riesgo y de la relación dosis-respuesta con el menor sesgo posible. La hipótesis del caso peor y las estimaciones deliberadamente prudentes reducen la utilidad de la estimación de riesgos para los estudios de la relación costos-beneficios o la eficacia en función de los costos y disminuyen nuestra capacidad para describir la incertidumbre de las estimaciones de riesgos. En la medida de lo posible se deben rastrear la incertidumbre y la variabilidad a lo largo de todo el modelo y se han de incluir en la estimación final.

La independencia y la separación de la caracterización de peligros de la gestión de riesgos son principios esenciales. No obstante, también es necesaria una interacción entre los gestores y los evaluadores, a fin de garantizar a los encargados de la adopción de políticas la utilidad del producto y

de asegurarse de que los gestores de riesgos comprendan los principios y los postulados en los que se basa la caracterización de peligros.

La transparencia en la caracterización de peligros requiere una documentación completa del proceso, con inclusión de las fuentes de datos y su evaluación, así como de los postulados enunciados.

3. COMIENZO DEL PROCESO

Antes de comenzar una evaluación de riesgos se establecen la finalidad y el ámbito (es decir, la formulación del problema), pero puede ser útil volver a examinarlos al comenzar la fase de caracterización de peligros. Los conocimientos adquiridos en el trabajo anterior pueden indicar, por ejemplo, la necesidad de definir mejor el ámbito inicial. Para esto se requiere con frecuencia la interacción con los gestores de riesgos, a fin de garantizar que los cambios en el ámbito no afecten a la utilidad de los resultados finales.

El comienzo de la caracterización de peligros requiere una fase de planificación sistemática para identificar el marco, la finalidad, el ámbito y la orientación del estudio que se va a llevar a cabo. Los evaluadores de riesgos deben examinar los aspectos del patógeno, el huésped y la matriz alimentaria-agua (Figura 3).

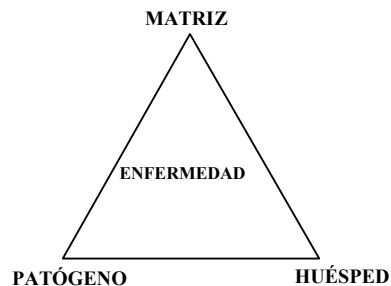


Figura 3. Triángulo de la epidemiología (versión modificada del modelo de Coleman y Marks, 1998)

La siguiente lista de preguntas puede ayudar a estructurar o definir mejor el problema objeto de examen:

- ¿Cuáles son las características del patógeno que afectan a su capacidad para provocar la enfermedad en el huésped (por ejemplo, infectividad, patogenicidad, virulencia)?
- ¿Qué efectos adversos en la salud se pueden asociar con la exposición al patógeno (desde síntomas leves y que remiten espontáneamente hasta condiciones que ponen en peligro la vida)?
- ¿Quiénes son susceptibles a la infección (personas/subpoblaciones/poblaciones)?
- ¿Cuáles son las características de la población expuesta que pueden afectar a su susceptibilidad (edad, situación inmunitaria, enfermedad concomitante, tratamiento médico, antecedentes genéticos, embarazo, situación nutricional, situación social, rasgos del comportamiento)?
- ¿Con qué frecuencia da lugar la infección a una enfermedad clínica?
- ¿Cuáles son las consecuencias a corto y largo plazo (morbilidad, mortalidad, secuelas, años de vida perdidos, deterioro de la calidad de vida)?
- ¿Cuáles son las vías más importantes de transmisión?
- ¿Cómo afecta la respuesta del microorganismo a la tensión del medio ambiente (calor, sequedad, pH, etc.) a su capacidad para provocar la infección y la enfermedad?
- ¿Cómo afecta la matriz (alimentaria o de agua) a la capacidad del microorganismo para provocar la infección y la enfermedad?
- ¿Son las exposiciones múltiples independientes o es probable alguna forma de respuesta inmunitaria?

Además de los parámetros expuestos, tal vez sea conveniente incluir el examen de ciertas posibles estrategias de prevención o protección, o ambas cosas, como la inmunización de una población contra la hepatitis A o la fiebre tifoidea.

Hay que examinar estas cuestiones estructurales antes de comenzar la caracterización de peligros. La mejor manera de formularlas es tras un proceso de comunicación entre los evaluadores y los usuarios de los resultados de la caracterización de peligros (gestores de riesgos). Estas cuestiones orientarán la recopilación, clasificación y evaluación de la información y los datos disponibles. Servirán asimismo para indicar la falta de datos y los sectores de incertidumbre y proporcionarán al gestor de riesgos previsiones realistas del producto de la caracterización de peligros. Las respuestas obtenidas deberían mejorar los conocimientos acerca del patógeno y la enfermedad y determinar esferas en las cuales habría que investigar más.

Tal vez sea necesaria una fase de investigación preliminar a fin de definir un modelo de riesgo. En esta fase, las pruebas cualitativas o cuantitativas, o ambas, se estructuran para obtener el marco global de la evaluación de riesgos y se utilizan para "cartografiar" el modelo de riesgo. Dichos estudios pueden permitir determinar si se dispone de datos suficientes para dar respuesta a la pregunta o preguntas sobre la evaluación de riesgos y darán como resultado una recomendación sobre si la evaluación debe ser cualitativa, cuantitativa, un análisis de los datos que faltan o si se podría responder a una pregunta diferente con los datos disponibles.

4. RECOPIACIÓN Y EVALUACIÓN DE DATOS

La caracterización de peligros se suele realizar mediante la compilación de información a partir de una serie de fuentes de datos, utilizando numerosos protocolos de análisis. Cada una de estas fuentes de datos contribuye en diversos grados a una interpretación de las interacciones patógeno-huésped-matriz que influyen en los riesgos potenciales para la salud pública atribuibles a los diferentes agentes patógenos. Es esencial una apreciación de las ventajas y las limitaciones de las distintas fuentes de datos, a fin de seleccionar los adecuados para su utilización y establecer la incertidumbre asociada con los modelos de relación dosis-respuesta que se elaboran a partir de distintas series de datos y protocolos de análisis.

Se requiere una recopilación activa de datos, porque la presentación pasiva de datos o de datos publicados no suele proporcionar información suficiente y debidamente detallada para elaborar modelos de relación dosis-respuesta. Los datos pertinentes proceden preferiblemente de revistas sujetas a un examen de expertos. Dada la actual escasez de datos para la caracterización de peligros, es aconsejable también evaluar la disponibilidad de fuentes de datos inéditos de calidad elevada. Los evaluadores de riesgos deberán ponerse en contacto con experimentadores, epidemiólogos, encargados de la normativa en materia de inocuidad de los alimentos y el agua y otras personas que tal vez dispongan de datos útiles que puedan contribuir al análisis. Un ejemplo de este tipo es la información sobre brotes que recopiló el Ministerio de Sanidad del Japón y que se utilizó en la creación del modelo de relación dosis-respuesta para *Salmonella* (FAO/OMS, 2002a). Cuando se utiliza este tipo de datos, se deben documentar cuidadosamente los criterios y resultados de la evaluación. Si se utiliza material publicado en Internet, se debe tener la cautela de establecer la procedencia, la validez y la fiabilidad de los datos y de la fuente original si se conoce.

Para la selección e interpretación de los datos es importante comprender las características de sus fuentes. Los evaluadores de riesgos utilizan con frecuencia datos con una finalidad diferente de aquella a la cual estaban destinados originalmente. Los evaluadores de riesgos y los creadores de modelos necesitan conocer los medios utilizados para recopilar los datos que utilizan y la finalidad de su recopilación. Las propiedades de los datos disponibles dependerán de la perspectiva de los investigadores que los producen (por ejemplo, experimentadores frente a epidemiólogos). Por consiguiente, es importante conocer la fuente y la finalidad original de los conjuntos de datos disponibles a la hora de elaborar modelos de relación dosis-respuesta. En las siguientes secciones se intenta resumir las ventajas y las limitaciones de cada una de las diversas clases de fuentes de datos.

4.1 ESTUDIOS EN EL SER HUMANO

4.1.1 Investigación del brote

Cuando hay un brote con una fuente común de una enfermedad transmitida por los alimentos o el agua de magnitud suficiente, se suele realizar una investigación epidemiológica para determinar la causa del problema, limitar su propagación ulterior y formular recomendaciones sobre la manera de evitar el problema en el futuro. Un brote de etiología confirmada que afecta a un grupo claramente definido puede proporcionar una información particularmente completa acerca de la escala de la enfermedad que puede provocar un patógeno, su comportamiento particular u otras características del huésped que pueden aumentar o disminuir el riesgo y -si hay un seguimiento clínico- el riesgo de secuelas. Cuando se rastrea el brote hasta una fuente de alimentos o de agua que se puede cultivar cuantitativamente en circunstancias que permitan estimar la dosis original es posible medir la relación dosis-respuesta real. Incluso cuando esto no es posible, con frecuencia se pueden observar relaciones dosis-efectos que muestran la variación en la respuesta clínica frente a cambios en la dosis relativa y esto forma parte del enfoque clásico de una investigación de los brotes. Esto puede incluir la búsqueda de mayores tasas de ataque entre las personas que consumieron una cantidad mayor del vehículo en cuestión, pero puede incluir también variaciones en la prevalencia de los síntomas y las complicaciones. Hay buenas razones de salud pública para recoger información sobre la cantidad que se ha consumido de los alimentos o el agua en cuestión. Un brote que se caracteriza por una tasa de ataque baja en una población muy grande puede ofrecer una oportunidad de definir la relación huésped-respuesta a dosis

muy bajas de un patógeno, siempre que se pueda medir el nivel real de contaminación en los alimentos. Además, los datos sobre los brotes son en último término el punto de partida para los modelos de relación dosis-respuesta y representan una vía importante para validar las evaluaciones de riesgos.

Ventajas

La investigación de un brote puede abarcar la diversidad de la respuesta del huésped a una cepa patogénica aislada. Esto puede incluir la definición del espectro clínico completo de la enfermedad y la infección, si se puede examinar y someter a prueba una cohorte de personas expuestas para detectar indicios de infección y enfermedad, con independencia de si estaban suficientemente enfermas como para buscar la asistencia médica o el diagnóstico por su cuenta. También incluye la definición de los subgrupos de mayor riesgo y el comportamiento, u otros factores del huésped, que puedan aumentar o disminuir ese riesgo ante una exposición determinada. En muchas investigaciones sobre brotes es normal la recopilación de información relativa a enfermedades subyacentes o tratamientos preexistentes.

Con frecuencia es posible obtener detalles muy específicos de la fuente de alimentos y su preparación en el contexto del brote debido a la concentración en un solo alimento o comida y esto puede indicar correlaciones específicas de riesgos que no se pueden determinar en la evaluación normal de un caso aislado. Las observaciones realizadas en los brotes aconsejan a menudo una ulterior investigación aplicada específica para determinar el comportamiento del patógeno en esa matriz concreta manejada de una determinada manera. Por ejemplo, después de rastrear un brote importante de shigellosis hasta el perejil picado, se determinó que *Shigella sonnei* crece abundantemente en el perejil picado mantenido a temperatura ambiente, pero no en el intacto. Es evidente que estas observaciones son importantes para quienes crean modelos de la importancia de la contaminación de bajo nivel del perejil.

Cuando se pueden valorar cuantitativamente muestras del alimento o el agua que sirve de vehículo para el patógeno en circunstancias que permiten la estimación de la dosis original, la investigación del brote ha sido un camino útil para determinar la respuesta clínica real a una dosis definida en la población general.

Las investigaciones de seguimiento de una cohorte (amplia) de casos identificados en un brote pueden permitir la identificación y cuantificación de la frecuencia de las secuelas y la asociación de éstas con cepas o subtipos específicos de un patógeno.

Si se han realizado preparativos con antelación, el brote puede ofrecer las condiciones necesarias para valorar métodos de diagnóstico de la infección, evaluar la exposición o tratar la infección.

Limitaciones

La limitación primordial es que la finalidad y la orientación de la investigación de los brotes es descubrir la fuente de la infección a fin de prevenir nuevos casos, más que recopilar una gran variedad de información. Las definiciones de los casos y los métodos de la investigación se eligen en función de la eficacia y con frecuencia no incluyen los datos que serían de la máxima utilidad en la caracterización de peligros y pueden variar ampliamente de una investigación a otra. El principal objetivo de la investigación es determinar con rapidez la fuente o fuentes específicas de infección, más que cuantificar con exactitud la magnitud de ese riesgo. Por consiguiente, a menudo no existe o es incompleta la información fundamental gracias a la cual los datos recopilados en una investigación serían útiles para las evaluaciones de riesgos. Las estimaciones de la dosis o la exposición en los brotes puede ser inexacta por las siguientes razones:

- No fue posible obtener muestras representativas del alimento o el agua contaminados.
- Si se obtuvieron las muestras, se pueden haber mantenido o manipulado tras la exposición de tal manera que el resultado de las pruebas carezca de sentido.
- Los laboratorios que intervienen en la comprobación del brote se preocupan fundamentalmente de su presencia o ausencia y tal vez no estén en condiciones de realizar pruebas de enumeración.

- Es muy difícil detectar y cuantificar los organismos viables en el alimento o el agua contaminados (por ejemplo, *Cryptosporidium oocystis* en agua).
- Las estimaciones del consumo de agua o alimento por las personas infectadas y de su variabilidad son deficientes.
- Hay un conocimiento inadecuado con respecto a la situación sanitaria de la población expuesta y el número de personas que consumieron el alimento, pero no contrajeron la enfermedad (una parte de los cuales puede haber contraído una infección asintomática, mientras que otros no se infectaron en absoluto).
- La magnitud de la población total expuesta es incierta.

En tales casos, la utilización de los datos del brote para elaborar modelos de relación dosis-respuesta generalmente requiere postulados relativos a la información que falta. Pueden ser necesarios modelos de exposición bastante detallados para reconstruir la exposición en las condiciones del brote. Si colaboran evaluadores de riesgos microbiológicos y epidemiólogos para elaborar protocolos más amplios de investigación del brote, debería haber mayor posibilidad de recopilar información más pertinente. Esto también podría ayudar a descubrir información detallada obtenida durante la investigación del brote, pero no identificada.

Incluso cuando se dispone de toda la información necesaria, la utilización de tales datos puede sesgar la caracterización de peligros si hay diferencias en las características de las cepas del patógeno asociadas con los brotes en comparación con los casos esporádicos. La posibilidad de sesgo se puede evaluar mediante estudios microbiológicos más detallados sobre las características de distribución del crecimiento, la supervivencia y la virulencia del brote y las cepas endémicas.

Las estimaciones de la tasa de ataque pueden ser exageradas si se basan en signos y síntomas y no en casos confirmados en el laboratorio. Por el contrario, en un estudio de casos y testigos realizado para determinar una exposición específica a un alimento o al agua en la población general, la tasa de ataque puede ser difícil de estimar y se puede infravalorar, en función del esmero en la búsqueda de casos.

Los resultados notificados dependen fundamentalmente de la definición del caso utilizada. Las definiciones de los casos se pueden basar en síntomas clínicos, en datos de laboratorio o en una combinación de ambos. El método más eficaz podría consistir en elegir una definición del caso clínico y validarla con una muestra de casos confirmados mediante pruebas de laboratorio. De esta manera se pueden incluir algunas enfermedades no específicas entre los casos. En las investigaciones que se limitan a los casos confirmados mediante cultivo o los casos de infección con un subtipo específico del patógeno, los investigadores pueden pasar por alto muchos de los casos de enfermedad más leve o no diagnosticada y así infravalorar el riesgo. La finalidad de la investigación del brote puede inducir a los investigadores a realizar elecciones que no son necesariamente las mejores para la caracterización de peligros.

4.1.2 Vigilancia y estadísticas sanitarias anuales

Los países y varias organizaciones internacionales compilan estadísticas sanitarias sobre enfermedades infecciosas, entre ellas las transmitidas por los alimentos y el agua. Estos datos son esenciales para caracterizar debidamente los peligros microbiológicos. Además, se han utilizado los datos basados en la vigilancia junto con los obtenidos en las encuestas alimentarias para estimar las relaciones dosis-respuesta. Hay que señalar que normalmente el análisis de estos datos agrupados exige la formulación de numerosos postulados, aumentando de esta manera la incertidumbre de los resultados.

Ventajas

Las estadísticas sanitarias anuales proporcionan un medio tanto de referencia como de validación de los modelos de relación dosis-respuesta. La eficacia de estos modelos se suele evaluar combinándolos con estimaciones de la exposición y determinando si se acercan a las estadísticas anuales de peligros de enfermedad.

La utilización de las estadísticas anuales de la enfermedad para elaborar modelos de relación dosis-respuesta tiene la ventaja de que se considera implícitamente a la totalidad de la población y la gran variedad de factores que pueden influir en la respuesta biológica. Asimismo, la enfermedad se deriva de la exposición a diversas cepas diferentes. Estos datos permiten también una estimación inicial relativamente rápida de la relación dosis-respuesta. Este método es muy eficaz en función de los costos, puesto que los datos se generan y compilan con otros fines. Las bases de datos disponibles suelen ser suficientemente detalladas para permitir el examen de subpoblaciones especiales.

Limitaciones

El inconveniente primordial de los datos es que son muy dependientes de la idoneidad y complejidad del sistema de vigilancia utilizado para recoger la información. Normalmente, la vigilancia de la salud pública con respecto a las enfermedades transmitidas por los alimentos depende del diagnóstico de laboratorio. Así pues, sólo quedan registrados quienes estuvieron suficientemente enfermos como para solicitar cuidados (y que podían permitírsele) y quienes proporcionaron muestras para análisis de laboratorio. Esto puede producir un sesgo en las caracterizaciones de peligros hacia las consecuencias para la salud asociadas con los países desarrollados que tienen una infraestructura amplia de vigilancia de las enfermedades. Dentro de los países desarrollados, el sesgo puede inclinarse hacia las enfermedades con una gravedad relativamente alta, que llevan al diagnóstico médico con mayor frecuencia que las leves, que remiten espontáneamente. Las comparaciones internacionales son difíciles debido a la inexistencia de un conjunto de criterios definidos para la notificación a nivel internacional. Otra limitación importante en el uso de los datos de vigilancia es que raramente contienen información detallada sobre la atribución de la enfermedad a distintos productos alimenticios, la concentración del agente de la enfermedad en los alimentos y el número de personas expuestas. El uso de estos datos para elaborar las relaciones dosis-respuesta depende también de la idoneidad de la evaluación de la exposición, la identificación de los sectores de la población que realmente consumen los alimentos o el agua y la estimación del sector de la población con mayor riesgo.

4.1.3 Estudios de alimentación con voluntarios

El medio más claro de adquirir información sobre las relaciones dosis-respuesta para los microorganismos patógenos transmitidos por los alimentos y el agua es la exposición de personas a estos agentes en condiciones controladas. Hay un número limitado de patógenos para los cuales se han llevado a cabo estudios de alimentación con voluntarios. La mayor parte se han realizado coincidiendo con ensayos de vacunas.

Ventajas

La utilización de voluntarios es la manera más directa de adquirir datos que relacionan la exposición a un peligro microbiano con una respuesta adversa en poblaciones humanas. Si se planifican con eficacia, estos estudios se pueden realizar coincidiendo con otros ensayos clínicos, por ejemplo pruebas de vacunas. Los resultados de los ensayos proporcionan un sistema directo de observación de los efectos de la dosis de exposición en la respuesta integrada de defensa del huésped. Se puede variar la matriz de distribución y la cepa patógena para evaluar la matriz alimentaria y los efectos de la virulencia del patógeno.

Limitaciones

Hay limitaciones éticas y económicas graves asociadas con la utilización de voluntarios. Estos estudios se suelen realizar sólo con personas fundamentalmente sanas de edades comprendidas entre 18 y 50 años, por lo que no se examinan los sectores de la población normalmente más expuestos al riesgo. Los patógenos que ponen en peligro la vida o que provocan enfermedades sólo en subpoblaciones de alto riesgo no se prestan a estudios con voluntarios. En los estudios generalmente se investiga un número limitado de dosis con un número limitado de voluntarios por dosis. La gama de dosis suele ser alta para garantizar una respuesta en una proporción significativa de la población sometida a prueba, es decir, las dosis generalmente no se suelen encontrar en la región de mayor interés para los evaluadores de riesgos.

El proceso de (auto)selección de voluntarios tal vez induzca un sesgo que puede afectar a la interpretación de los resultados. Los estudios de alimentación no son un sistema práctico para examinar la variación de la virulencia de las cepas. Por consiguiente, la elección de la cepa es una variable esencial en tales estudios. En la mayor parte de los estudios de alimentación se utilizan sólo pruebas inmunológicas rudimentarias antes de la exposición. Podría ser útil la realización de pruebas más amplias en la elaboración de biomarcadores de la susceptibilidad.

En los estudios de alimentación sólo se suele utilizar un pequeño número de cepas, que con frecuencia se han cultivado en el laboratorio o son de colección y pueden no representar a las cepas de tipo silvestre. Además, las condiciones de propagación y preparación inmediatamente antes de la administración normalmente no están normalizadas o notificadas, aunque pueden afectar a la tolerancia a los ácidos, el calor o la sequedad, así como alterar la virulencia. Por ejemplo, el tránsito del *Vibrio cholerae* a través del tracto gastrointestinal induce un estado hiperinfeccioso, que se perpetúa incluso después de pasar a los reservorios acuáticos naturales. Este fenotipo se expresa de manera pasajera y se pierde tras el crecimiento *in vitro* (Merrel *et al.*, 2002). En muchos ensayos con microorganismos entéricos, éstos se administran por vía oral con una sustancia tampón, específicamente para neutralizar el efecto de la acidez gástrica, lo cual no se traduce directamente en lo que sería la respuesta si se ingeriera con los alimentos o el agua.

Observaciones

En la preparación del proyecto experimental se han de tener en cuenta los puntos siguientes:

- ¿Cómo se mide la dosis? (Unidades de medición y proceso utilizado para medir una dosis)
- ¿Cómo se comparan las unidades en las que se mide una dosis con las unidades de medición para el patógeno en una muestra del medio ambiente?
- Tal vez no todas las unidades totales medidas en una dosis sean viables o infecciosas.
- Tal vez no todos los voluntarios a los que se suministran dosis repetidas reciban la misma cantidad de inóculo.
- ¿Cómo se administra el inóculo? ¿Incluye el protocolo la adición simultánea de agentes que alteran la acidez gástrica o facilitan el tránsito de los microorganismos a través del estómago sin sufrir exposición al ácido gástrico?
- ¿Cómo se sabe que se está dosificando a un voluntario no afectado? (Los anticuerpos del suero pueden haber disminuido hasta niveles no detectables o el voluntario puede haber estado previamente infectado con un patógeno similar que tal vez no se haya detectado mediante su prueba serológica).
- ¿Cómo se define la infección?
- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para determinar la infección?
- ¿Cómo se define la enfermedad?
- Cuando se compara la relación dosis-respuesta de dos o más microorganismos, se deben comparar efectos biológicos finales similares, por ejemplo infección frente a enfermedad.

4.1.4 Biomarcadores

Los biomarcadores son instrumentos de medición de las características del huésped que indican la exposición de una población a un peligro o el alcance del efecto adverso causado por dicho peligro. Suelen ser técnicas mínimamente invasivas que se han elaborado para evaluar las condiciones del huésped. La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos ha clasificado los biomarcadores en tres clases, como sigue:

- Biomarcador de la exposición: Sustancia exógena o su metabolito, o el producto de una interacción entre un agente xenobiótico y alguna molécula o célula destinataria, que se mide en un compartimento del organismo.

- Biomarcador de los efectos: Alteración bioquímica, fisiológica o de otro tipo medible dentro del organismo que, en función de la magnitud, se puede reconocer como un trastorno de la salud o una enfermedad establecidos o potenciales.
- Biomarcador de la susceptibilidad: Indicador de una limitación inherente o adquirida de la capacidad de un organismo para responder a la exposición a una sustancia xenobiótica específica.

Aunque esta clasificación se realizó con los antecedentes de la evaluación de riesgos de los productos químicos tóxicos, estos principios pueden ser útiles en la interpretación de los datos sobre patógenos.

Ventajas

Estas técnicas proporcionan una manera de adquirir datos biológicamente válidos, reduciendo al mismo tiempo al mínimo algunas de las limitaciones asociadas con diversas técnicas que conllevan estudios humanos. Normalmente, los biomarcadores son medidas que se pueden obtener con un grado de invasión mínimo, proporcionando al mismo tiempo una valoración cuantitativa de una respuesta que ha estado vinculada al estado patológico. Como tales, tienen la posibilidad de aumentar el número de replicaciones o dosis que se pueden examinar o de proporcionar un sistema mediante el cual se puede mejorar la objetividad y lograr una mayor precisión y reproducibilidad de los datos epidemiológicos o clínicos. Los biomarcadores pueden proporcionar asimismo un medio para comprender los factores subyacentes utilizados en la caracterización de peligros. Se puede observar la respuesta a un biomarcador tras la exposición a dosis que no provocan necesariamente la enfermedad (o infección). Los biomarcadores se pueden utilizar para determinar las poblaciones susceptibles o bien para evaluar la respuesta diferenciada en distintos subgrupos de población.

También hay que señalar que los biomarcadores más útiles están vinculados a la enfermedad mediante un mecanismo definido, es decir, la respuesta biológica tiene una relación con el proceso patológico o el síntoma clínico. Si se conoce la existencia de una correlación entre un biomarcador y una enfermedad o exposición, esta información puede ser útil en la medición de la relación dosis-respuesta, incluso si no aparecen síntomas clínicos. Este tipo de biomarcadores se puede utilizar para establecer una relación entre los estudios con animales y con personas en la creación de modelos de relación dosis-respuesta. Esto es potencialmente útil, porque los modelos animales pueden no producir síntomas clínicos semejantes a los humanos, en cuyo caso un biomarcador puede servir como subrogado del efecto final en el animal.

Limitaciones

Los biomarcadores son con frecuencia indicadores de una infección, una enfermedad, la gravedad, la duración, etc.. Por ello, es necesario establecer una correlación entre la amplitud de la respuesta al biomarcador y las condiciones de la enfermedad. Los biomarcadores fundamentalmente proporcionan información sobre la situación del huésped, a menos que los protocolos se hayan formulado específicamente para evaluar los efectos de cepas patógenas aisladas o matrices diferentes.

Los únicos biomarcadores disponibles en la actualidad para los patógenos transmitidos por los alimentos y el agua son las valoraciones serológicas. La principal limitación de estas valoraciones es que, en general, la respuesta inmunitaria humoral a las infecciones bacterianas y parasitarias es limitada, pasajera y no específica. Por ejemplo, los esfuerzos para preparar una valoración inmunológica de las infecciones de *Escherichia coli* O157 han puesto de manifiesto que en los casos más graves se suele observar una respuesta serológica distintiva para el antígeno O, pero con frecuencia no aparece en los casos de diarrea sin sangre confirmada mediante cultivo. En cambio, las valoraciones serológicas suelen ser bastante adecuadas para los virus. Puede haber otros biomarcadores, como el recuento de subconjuntos de leucocitos o la producción de óxidos gaseosos de nitrógeno, pero no se han sometido mucho a prueba en poblaciones humanas.

4.1.5 Estudios de intervención

Los estudios de intervención son ensayos con seres humanos en los que se evalúan los efectos de un peligro reduciendo la exposición en una muestra definida de población. La incidencia de la enfermedad o la frecuencia de un biomarcador conexo se comparan luego con una población testigo para valorar la magnitud de la diferencia de respuesta a los dos niveles de exposición.

Ventajas

Los estudios de intervención tienen la ventaja de analizar una población real en condiciones que son idénticas o muy próximas a las de la población general. En un estudio de este tipo, se ajusta la gama de variabilidad del huésped. Estos estudios son particularmente útiles en la evaluación de las exposiciones prolongadas a concentraciones de patógenos a las cuales probablemente se puede ver sometido el consumidor. Dado que en los estudios de intervención se examina la disminución de un efecto en el grupo de experimentación, los parámetros indicados incluirían implícitamente los factores relativos al patógeno, el huésped y la matriz alimentaria que influyen en los grupos testigo. En principio se podría manipular el grado de exposición (dosis) manipulando el rigor de la intervención.

Limitaciones

Puesto que la exposición del grupo testigo se produce como resultado de la exposición normal, los efectos del patógeno, el huésped y la matriz alimentaria no se prestan a manipulación. Hay que tener mucho cuidado para establecer los testigos apropiados y para diagnosticar de manera activa las respuestas biológicas de interés tanto en las poblaciones de prueba como en las testigo. Con frecuencia ocurre que los estudios de intervención dan como resultado una disminución de la respuesta inferior a la prevista por la exposición inicial. A menudo esto se debe a la identificación de una segunda fuente de exposición o a una sobreestimación de la eficacia de la intervención. Sin embargo, estos datos tienen muchas veces interés por sí mismos.

Observaciones

Las intervenciones verificables -es decir, viables en cuanto a las cuestiones técnicas, culturales y sociales- son "prudentes" en el sentido de que hay fronteras éticas. Así pues, se deben aplicar dentro de una población definida y, además de ser técnicamente viables, deben ser socialmente aceptables y compatibles con las preferencias y la capacidad técnica de esta población.

4.2 ESTUDIOS EN ANIMALES

Los estudios en animales se utilizan para superar muchas de las limitaciones logísticas y éticas asociadas con los estudios de alimentación en voluntarios. Hay una gran variedad de modelos diferentes en animales que se utilizan básicamente para comprender los factores relativos al patógeno, el huésped y la matriz que afectan a las características de las enfermedades transmitidas por los alimentos y el agua, en particular el establecimiento de las relaciones dosis-respuesta.

Ventajas

La utilización de animales subrogados para caracterizar los peligros microbiológicos y establecer relaciones dosis-respuesta proporciona un sistema para eliminar algunas de las limitaciones de los estudios con voluntarios, pero manteniendo al mismo tiempo la utilización de animales intactos para examinar los procesos patológicos. Algunos modelos animales son relativamente económicos, aumentando de esta manera la posibilidad de someter a prueba diversas cepas y aumentar el número de replicaciones y dosis. Los animales se suelen mantener en condiciones mucho más controladas que las personas. Se puede disponer de cepas de animales inmunodeficientes y de técnicas para la supresión del sistema inmunitario y otras defensas del huésped y proporcionan un medio para caracterizar la respuesta en subpoblaciones especiales. Las pruebas se pueden realizar directamente en subpoblaciones animales, como poblaciones de animales recién nacidos, de edad avanzada o de hembras preñadas. Se pueden investigar con facilidad distintos vehículos alimentarios.

Limitaciones

La principal limitación es que la respuesta del modelo animal se tiene que cotejar con la obtenida en las personas. Raramente hay una correlación directa entre la respuesta humana y animal. Con

frecuencia las diferencias anatómicas y fisiológicas entre las personas y las especies animales dan lugar a diferencias sustanciales en las relaciones dosis-respuesta y la respuesta del animal a la enfermedad. Para algunas enfermedades no hay ningún modelo apropiado. Varios modelos muy eficaces (por ejemplo primates o cerdos) pueden ser costosos y puede ser limitado el número de animales que se pueden utilizar por grupo de dosis. Algunos animales utilizados como subrogados tienen un elevado grado de endogamia y en consecuencia carecen de diversidad genética. Además, son sanos y normalmente de una gama específica de edad y peso. Por tanto, no suelen reflejar la población general de animales de esa especie, por no hablar de la población humana. La gama de efectos biológicos finales que se pueden estudiar se ve limitada en muchos países por consideraciones éticas.

Observaciones

- Cuando se utilizan patógenos subrogados o modelos animales subrogados, la base biológica de su utilización debe ser clara.
- Cuando se utilizan datos obtenidos de modelos animales para pronosticar los efectos en la salud de las personas se podría aprovechar el uso de biomarcadores adecuados.
- Es importante utilizar cepas patógenas que sean idénticas o muy próximas a la cepa que ataca a las personas, porque, incluso dentro de la misma especie y subespecie, cepas diferentes de patógenos pueden tener características distintas que determinan variaciones en su capacidad para penetrar e infectar al huésped y provocar la enfermedad.

4.3 ESTUDIOS *IN VITRO*

Los estudios *in vitro* suponen la utilización de cultivos de células, tejidos u órganos y de muestras biológicas conexas para caracterizar el efecto del patógeno en el huésped. Son los más utilizados en la investigación cualitativa de la virulencia de los patógenos, pero se pueden usar también para evaluar con detalle los efectos de determinados factores en el proceso patológico.

Ventajas

Las técnicas *in vitro* permiten relacionar rápidamente las características de una respuesta biológica con factores de virulencia específicos (marcadores genéticos, características de la superficie y potencial de crecimiento) en condiciones controladas. Esto incluye la utilización de distintos cultivos de células o de tejidos huéspedes para representar diversos grupos de población y la manipulación del entorno en el cual las células o tejidos huéspedes se exponen al patógeno, a fin de caracterizar las diferencias en la relación dosis-respuesta entre la población general y la especial. Las técnicas *in vitro* se pueden utilizar para investigar la relación entre los efectos de la matriz y la expresión de los marcadores de la virulencia. Se pueden estudiar un gran número de replicaciones y dosis en condiciones muy controladas.

Estas técnicas se pueden utilizar para comparar fácilmente múltiples especies y tipos de células, a fin de validar la relación entre las personas y los animales subrogados. Son particularmente útiles para obtener información relativa a la base mecánica de la relación dosis-respuesta.

Limitaciones

La principal limitación es el carácter indirecto de la información relativa a la relación dosis-respuesta. No se pueden relacionar directamente los efectos observados en células y tejidos aislados con las condiciones patológicas que se presentan en personas intactas, como el efecto de las defensas integradas del huésped. Para establecer una comparación con las personas, se necesita un sistema que permita vincular las relaciones cuantitativas observadas en el sistema *in vitro* con las detectadas en el huésped. Estos tipos de estudios se suelen limitar a la obtención de detalles relativos a los factores que afectan a la relación dosis-respuesta y la mejora de la caracterización de peligros, pero no es probable que puedan ser un mecanismo directo para establecer modelos de relación dosis-respuesta útiles para las evaluaciones de riesgos. En muchos organismos se desconocen los mecanismos específicos de la virulencia y sus marcadores conexas, pudiendo variar entre cepas de la misma especie.

4.4 RECURSO A EXPERTOS

El recurso a expertos es un método oficial de obtener y utilizar opiniones de expertos cuando no se dispone de datos o se desea aumentarlos.

Ventajas

Cuando se carece de los datos específicos necesarios para establecer relaciones dosis-respuesta, pero hay expertos científicos con los conocimientos y la experiencia pertinentes para la obtención de la información requerida, el recurso a ellos representa una manera de adquirir y utilizar dicha información a fin de poder comenzar el examen de las relaciones dosis-respuesta. Esto puede llevar consigo la elaboración de una distribución para un parámetro en un modelo para el cual no hay datos numéricos o son escasos o incoherentes, mediante la utilización de procesos aceptados en los que se describen los tipos de pruebas o el valor demostrativo para la generación de la opinión y la utilización de los resultados. No suele ser costoso, sobre todo en relación con las necesidades a corto plazo.

Limitaciones

Los resultados obtenidos dependen de la metodología utilizada y son inherentemente subjetivos, por lo que pueden ser objeto de debate. Los resultados dependen también de los expertos seleccionados y pueden tener una aplicabilidad limitada a las cuestiones relativas a una ciencia naciente.

4.5 EVALUACIÓN DE DATOS

Los evaluadores de riesgos deben valorar tanto la calidad de las fuentes disponibles de datos a efectos del análisis como los medios de caracterización de la incertidumbre de todos los datos utilizados. Es deseable un control de calidad oficial de los datos brutos y su tratamiento posterior, pero también depende enormemente de la disponibilidad y uso al que se destinen los datos. No hay ningún sistema oficial de evaluación de los datos para la caracterización de peligros. Se pueden hacer algunas generalizaciones, pero la manera en la cual se recopilan e interpretan los datos debe ser transparente. Los datos "buenos" son completos, pertinentes y válidos; los datos completos son objetivos, los pertinentes son específicos de cada caso y la validación es específica del contexto.

Los datos completos incluyen aspectos como su fuente de los datos y la información del estudio correspondiente, en particular el tamaño de la muestra, las especies estudiadas y la situación inmunitaria. Entre las características de los datos pertinentes figuran su antigüedad, la región o país de origen, la finalidad del estudio, las especies de microorganismos que intervienen, la sensibilidad, especificidad y precisión de los métodos microbiológicos utilizados y los métodos de recopilación de datos. Las observaciones de una base de datos deben ser "sin modelo", es decir, notificadas sin interpretación mediante un modelo determinado, para poder utilizar los datos de maneras que tal vez el investigador original no había considerado. Esto puede requerir el acceso a datos brutos, que quizás sean difíciles de obtener en la práctica. Se debe alentar la utilización de Internet con estos fines, posiblemente mediante la creación de una página web con conjuntos de datos asociados con estudios publicados.

Son datos válidos los que se acuerdan con otros en cuanto a métodos comparables y elaboración de pruebas. En general, los datos humanos necesitan menos extrapolación y son preferibles a los datos animales, que a su vez son preferibles a los datos *in vitro*. Los datos sobre el patógeno estudiado son preferibles a los datos obtenidos de microorganismos subrogados, que sólo se deberían utilizar sobre la base de pruebas biológicas convincentes, como por ejemplo los factores de virulencia comunes.

La práctica recomendada en la actualidad consiste en examinar todos los datos disponibles como posible fuente de información para la caracterización de riesgos. Los datos que se pueden eliminar de la evaluación de riesgos dependen de la finalidad y la fase de la evaluación. En las fases iniciales de la evaluación de riesgos pueden ser más útiles las pequeñas series de datos o los datos con valores cualitativos, mientras que en las fases más avanzadas de la evaluación de riesgos sólo se pueden incluir datos con un nivel de calidad alto demostrado. La exclusión de datos del análisis se

debe basar en criterios previamente definidos y no sólo en criterios estadísticos. Si el análisis se complica por la heterogeneidad extrema o por haber valores atípicos, es aconsejable estratificar los datos de acuerdo con las características de la población afectada, la especie microbiana, el tipo de matriz o cualquier otro criterio adecuado. Esta práctica debe proporcionar un mayor conocimiento en lugar de una pérdida de información.

Las *fuentes de datos* son la bibliografía sometida o no a un examen de expertos. Aunque para los estudios científicos en general se prefieren los datos que se han sometido a un examen de expertos, ello presenta también algunos inconvenientes importantes como aportación para la creación de modelos de la relación dosis-respuesta. En primer lugar y sobre todo, tienen una disponibilidad limitada. Además, se puede perder información importante sobre la manera en que se obtuvieron los datos relativos a la dosis y la respuesta, como se expone a continuación. En la bibliografía sometida a un examen de expertos los datos se presentan normalmente en forma global, de manera que no tienen el nivel de detalle necesario para el análisis de la incertidumbre. El control de calidad del proceso de medición puede no estar suficientemente documentado en los documentos más antiguos. Por cualquiera de estas razones, el analista tal vez desee añadir información de otras fuentes. En ese caso, la calidad de los datos se debe examinar explícitamente, a ser posible por expertos independientes.

Un aspecto importante con respecto a la *información sobre la dosis* son las características de funcionamiento del método analítico. En condiciones ideales, una medida refleja con un grado elevado de exactitud el número real de patógenos presentes en el inóculo. La exactitud se define como la ausencia de error sistemático (fidelidad) y de error aleatorio (precisión). La fidelidad de un método microbiológico se define por la recuperación de los microorganismos previstos, el poder inhibidor contra los microorganismos no previstos y las características diferenciales del método en cuanto a sensibilidad y especificidad. La precisión se refiere al carácter de la prueba (siembra en placa frente a enriquecimiento), el número de colonias en el recuento o el número de subcultivos positivos de la dispersión del inóculo en la muestra de prueba (véase Havelaar *et al.*, 1993). También es importante conocer la variación de la dosis ingerida de una persona a otra en relación con la dispersión del patógeno en el inóculo, pero también en relación con cantidades diferentes del inóculo que se ingiere. Estas características tienen particular importancia cuando se utilizan datos de observación sobre infecciones que se producen de manera natural. La infectividad de un patógeno puede verse afectada tanto por la matriz como por el historial previo del patógeno, y hay que tener esto en cuenta.

Con respecto a la *información sobre la respuesta*, es importante observar si el resultado se representó como un resultado binario o continuo. Los modelos actuales de relación dosis-respuesta (véase el capítulo 6) son aplicables a los resultados binarios y esto requiere que el investigador defina los criterios para las respuestas tanto positivas como negativas. Los criterios utilizados para esta diferenciación pueden variar de un estudio a otro, pero se deben tener en cuenta explícitamente. Otro aspecto importante es el de las características de la población expuesta (edad, inmunocompetencia, exposición anterior, etc.).

Los aspectos enumerados en esta sección no tienen como objetivo primordial diferenciar los datos "buenos" de los "malos" en la caracterización de peligros, sino más bien servir de guía para el análisis posterior y la utilización de la información relativa a la relación dosis-respuesta en un modelo de evaluación de riesgos.

5. CARACTERIZACIÓN DESCRIPTIVA

La caracterización descriptiva de peligros sirve para estructurar y presentar la información disponible sobre el espectro de enfermedades humanas asociadas con un determinado patógeno y la manera en que influyen en esto las características del huésped, el patógeno y la matriz, como se indica en la Figura 3. Se basa en un análisis cualitativo y semicuantitativo de las pruebas disponibles y tendrá en cuenta los diferentes mecanismos patogénicos.

5.1 INFORMACIÓN RELATIVA AL PROCESO PATOLÓGICO

Cuando se realiza una caracterización de peligros, una de las actividades iniciales consiste en evaluar el valor probatorio para los efectos adversos en la salud humana, a fin de determinar, o confirmar, la capacidad del patógeno para provocar enfermedad. El valor probatorio se evalúa en función de las inferencias de causalidad obtenidas de manera adecuada de todos los datos disponibles. Esto supone el examen de la cantidad, la calidad y el carácter de los resultados disponibles de estudios clínicos, experimentales y epidemiológicos; el análisis de las características del patógeno; y la información sobre los mecanismos biológicos que intervienen. Cuando se extrapola de estudios animales o *in vitro* es importante el conocimiento de los mecanismos biológicos con respecto a la evaluación pertinente al ser humano.

Al realizar la caracterización de peligros para los patógenos microbianos transmitidos por el agua y los alimentos, se deben tener en cuenta los aspectos biológicos del proceso patológico. Cada una de estas etapas se compone de numerosos acontecimientos biológicos. Se debe prestar una cuidadosa atención en particular a los siguientes puntos generales:

- El proceso considerado en conjunto, así como cada una de las etapas que lo componen, variará en función del carácter del patógeno.
- Los patógenos se pueden agrupar con respecto a una o más de las etapas del proceso, pero esto se debe hacer con precaución y transparencia.
- La probabilidad de un acontecimiento en cada etapa puede ser dependiente o independiente de otras etapas.
- Son importantes la secuencia y cronología de los acontecimientos.

Para los patógenos (tóxico-)infecciosos, se recomienda examinar por separado los factores relativos a la infección y los relativos a la enfermedad como consecuencia de la infección (se examina más adelante en el capítulo 6). Al hacer esto, se deben examinar los siguientes puntos:

- No hay una definición de infección aceptada universalmente.
- La infección es difícil de medir y depende de la sensibilidad de la valoración del diagnóstico.
- Las células o los tejidos destinatarios pueden ser específicos (un solo tipo de células) o no específicos (muchos tipos de células) y locales (no invasivos), invasivos o sistémicos, o una combinación.
- La secuencia de acontecimientos y el tiempo necesario para cada uno de ellos puede ser importante y variar de acuerdo con el patógeno.
- La infección se puede medir de forma dicotómica (infección: sí o no), pero algunos aspectos se pueden medir de manera cuantitativa.

La información relativa a la enfermedad debe proporcionar -de manera cualitativa o cuantitativa, o una combinación- un conocimiento a fondo del proceso patológico. En muchos casos se basaría en los estudios clínicos y epidemiológicos disponibles. Los informes descriptivos son útiles para resumir el carácter de la prueba y la confianza en ella, basándose en las limitaciones y ventajas de la base de datos. Cada fuente de información tiene sus ventajas y limitaciones, pero colectivamente permiten caracterizar posibles efectos adversos para la salud. El análisis debe incluir evaluaciones del

valor estadístico de los estudios y el control adecuado del posible sesgo, identificando al mismo tiempo lo que es incierto y las fuentes de incertidumbre.

En la caracterización de los efectos adversos para la salud humana hay que tener en cuenta el espectro completo de los posibles efectos en respuesta al peligro microbiano, con inclusión de las infecciones asintomáticas y las manifestaciones clínicas, ya sean agudas, subagudas o crónicas (por ejemplo, secuelas prolongadas) o bien intermitentes (véase el Cuadro 1). Cuando se trata de manifestaciones clínicas, la descripción incluirá el examen de las diversas formas clínicas, junto con su gravedad, que puede variar de un patógeno a otro y entre huéspedes infectados por el mismo patógeno. La gravedad se puede definir como el grado o alcance de la enfermedad clínica producida por un microorganismo y se puede expresar de diversas formas, la mayor parte de las cuales incluyen el examen de los posibles resultados. Para los síntomas gastrointestinales leves, la gravedad se puede expresar como duración de la enfermedad o como proporción de la población afectada (morbilidad). Cuando la gravedad del trastorno exige la atención médica o incluye una enfermedad prolongada, o ambas cosas, la gravedad se puede expresar en función de los costos para la sociedad, tales como la proporción de días de trabajo perdidos o el costo del tratamiento. Algunos patógenos y las formas clínicas conexas pueden estar asociados con un cierto grado de mortalidad y, por consiguiente, la gravedad se puede expresar como tasa de mortalidad. Para los patógenos que provocan enfermedades crónicas (es decir, la enfermedad deja secuelas prolongadas) puede ser conveniente incluir en la caracterización de los efectos para la salud humana aspectos relativos a la calidad de vida, puesto que puede verse afectada por la enfermedad. La calidad de vida se puede expresar de diversas formas, en función del carácter de la enfermedad. Por ejemplo, la esperanza de vida humana puede disminuir, se puede producir una debilitación crónica o la calidad de vida puede verse afectada por ataques episódicos. Cada vez se usan más conceptos como "años de vida ajustados a la calidad de vida" o "años de vida ajustados en función de la discapacidad" para integrar y cuantificar los efectos de distintos efectos finales de la enfermedad en la salud de las personas o las poblaciones (véanse ejemplos en OMS, 2000a; Havelaar *et al.*, 2000).

Además de una descripción de los efectos adversos en la salud humana, la información sobre la enfermedad debe incluir el examen de la pauta epidemiológica e indicar si la enfermedad puede ser esporádica, endémica o epidémica. Hay que abordar la frecuencia o incidencia de la enfermedad o sus formas clínicas, o ambas cosas, junto con su evolución a lo largo del tiempo y las posibles variaciones estacionales. La descripción debe incluir el examen del reparto de las formas clínicas con arreglo a grupos específicos en situación de riesgo. Por último, se debe caracterizar también el potencial de transmisión, su alcance o su magnitud, con inclusión de los portadores asintomáticos, así como la transmisión secundaria. La información recopilada sobre estos aspectos es importante para orientar la fase de caracterización de los riesgos en la evaluación de riesgos.

Cuadro 1. Elementos que se podrían incluir en la caracterización de los efectos adversos para la salud humana

Formas clínicas
Duración de la enfermedad
Gravedad (morbilidad, mortalidad, secuelas)
Fisiopatología
Pauta epidemiológica
Transmisión secundaria
Calidad de vida

FUENTE: Versión adaptada del ILSI, 2000

En todos los casos, y en particular con respecto a una ulterior creación de modelos, es importante incluir en la caracterización una definición de los posibles efectos finales. Hay que analizar los criterios adecuados a la hora de definir la "infección" del huésped por el agente patogénico y los criterios de lo que constituye un "caso" clínico. Además, se debe dar una definición de la escala de la gravedad, especificando el indicador elegido (por ejemplo, efectos patológicos finales o consecuencias) y la manera de medirlo. La descripción debe incluir asimismo información sobre las incertidumbres y sus fuentes.

En la medida de lo posible, la caracterización debe incorporar información sobre la fisiopatología de la enfermedad, es decir, sobre los mecanismos biológicos que intervienen. Para esto, en función de la información disponible, habría que examinar elementos como:

- las vías de entrada de un microorganismo en un huésped;
- el efecto de las condiciones de crecimiento en la expresión de la virulencia del microbio y sus mecanismos de supervivencia;
- la influencia de las condiciones de la ingestión, con inclusión de los efectos de la matriz;
- la influencia de la situación gastrointestinal;
- los mecanismos que intervienen en la penetración del patógeno en los tejidos y las células;
- la situación del patógeno en relación con la inmunidad no específica mediada por células (innata);
- la situación del patógeno en relación con las defensas humorales;
- el efecto de las enfermedades y los tratamientos intercurrentes, tales como la terapia inmunosupresora o antimicrobiana;
- el potencial para la eliminación natural; y
- el comportamiento del patógeno en un huésped y sus células.

Es necesario completar el "historial natural" de la enfermedad mediante el examen específico de los factores relacionados con el microorganismo, el huésped y la matriz alimentaria, en la medida en la que puedan afectar a la aparición de efectos en la salud, su frecuencia y gravedad.

5.2 INFORMACIÓN RELATIVA AL PATÓGENO

Básicamente, esta información se analiza con vistas a determinar las características del patógeno que afectan a su capacidad para causar enfermedad en el huésped. En el análisis se tendrá en cuenta el carácter biológico del patógeno (bacteria, virus, parásito, prión), así como los mecanismos pertinentes que causan la enfermedad (infeccioso, tóxicoinfeccioso, toxigénico, invasivo o no, enfermedad mediada por el sistema inmunitario, etc.). En principio, la caracterización descriptiva de peligros es aplicable a todos los tipos de patógenos y a todas las enfermedades asociadas con ellos. En la práctica, debido al carácter de los datos recogidos, el interés se concentrará en los efectos agudos, asociados con exposiciones únicas, más que en los efectos a largo plazo asociados con la exposición crónica. Hay que señalar que la posible interacción entre las exposiciones únicas repetidas (por ejemplo, la aparición de inmunidad adquirida) forma parte integrante de la caracterización descriptiva.

Son numerosos los factores que influyen en la capacidad de un patógeno para causar la enfermedad (Cuadro 2). Algunos de estos factores están relacionados con las propiedades intrínsecas del patógeno, tales como las características fenotípicas y genéticas, que influyen en la virulencia y la patogenicidad, y la especificidad del huésped. Las características del patógeno que determinan su capacidad para sobrevivir y multiplicarse en los alimentos y el agua, basadas en su resistencia a las condiciones de elaboración, son componentes esenciales de la ERM en relación tanto con la evaluación de la exposición como con la caracterización de peligros. También se pueden examinar la ecología, la variación de las cepas, los mecanismos de infección y el potencial para la transmisión secundaria, en función de la biología del microorganismo y del marco de la caracterización de peligros, como la hipótesis que se ha delineado durante la fase de formulación del problema de una evaluación completa de riesgos.

Cuadro 2. Elementos que se podrían incluir en la caracterización del patógeno

Propiedades intrínsecas del patógeno (características fenotípicas y genéticas)
Mecanismos de la virulencia y la patogenicidad
Características patológicas y enfermedad causada
Especificidad del huésped
Mecanismos de infección y puertas de entrada
Potencial para una propagación secundaria
Variabilidad de las cepas
Resistencia antimicrobiana y su efecto en la gravedad de la enfermedad

FUENTE: Versión adaptada del ILSI, 2000.

Cuando no están ya incluidas en la caracterización del patógeno, se debe prestar particular atención a las propiedades intrínsecas del patógeno que influyen en la infectividad, la virulencia y la patogenicidad; su variabilidad; y los factores que pueden alterar la infectividad, la virulencia o la patogenicidad del microorganismo objeto de examen. En el Cuadro 2 se resumen los elementos que hay que incluir como mínimo en la caracterización de peligros con respecto al patógeno.

5.3 INFORMACIÓN RELATIVA AL HUÉSPED

Los factores relativos al huésped son las características de la población humana potencialmente expuesta que pueden influir en la susceptibilidad a un patógeno determinado, teniendo en cuenta los rasgos intrínsecos y adquiridos del huésped que modifican la verosimilitud de la infección o, lo que es más importante, la probabilidad de la enfermedad y su gravedad. Las barreras del huésped son múltiples y preexistentes (innatas); no todas son igualmente eficaces contra los patógenos. Cada componente de la barrera puede tener una serie de efectos en función del patógeno y hay muchos factores que pueden influir en la susceptibilidad y la gravedad. Estos se indican en el Cuadro 3.

No todos los factores enumerados en el Cuadro 3 serían pertinentes o importantes para todos los patógenos. Sin embargo, una cuestión importante en la caracterización de peligros es en todos los casos el suministro de información sobre quién está en situación de riesgo y sobre la estratificación de la población expuesta para los factores de importancia que influyen en la susceptibilidad y la gravedad.

Cuadro 3. Factores relativos al huésped que pueden influir en la susceptibilidad y la gravedad

Edad
Condiciones generales de salud, estrés
Situación inmunitaria
Condiciones subyacentes, infecciones concurrentes o recientes
Antecedentes genéticos
Uso de medicamentos
Procedimientos quirúrgicos pertinentes
Embarazo
Quebrantamiento de las barreras fisiológicas
Situación nutricional, peso corporal
Rasgos demográficos, sociales y de comportamiento

FUENTE: Versión adaptada del ILSI, 2000.

5.4 INFORMACIÓN RELATIVA A LA MATRIZ

Los factores relativos a la matriz alimentaria son principalmente los que pueden influir en la supervivencia del patógeno a través del entorno hostil del estómago. Estos efectos pueden estar inducidos por la protección del patógeno contra los obstáculos fisiológicos, tales como el ácido gástrico o las sales biliares. Están relacionados con la composición y la estructura de la matriz (por ejemplo, alimentos muy amortiguados; captura de las bacterias en gotas de lípidos). Por el contrario, las condiciones de la matriz pueden afectar fenotípicamente a la capacidad del patógeno para superar las barreras del huésped, por ejemplo la mayor tolerancia al ácido de las bacterias tras la exposición previa a condiciones moderadamente ácidas o la inducción de respuesta al estrés por inanición en el medio ambiente. Las condiciones de estrés encontradas durante la elaboración o la distribución de los alimentos y el agua pueden alterar la virulencia inherente del patógeno y su capacidad para resistir los mecanismos de defensa del organismo. Estos efectos potenciales de la matriz pueden ser elementos importantes en la caracterización de peligros. Las condiciones de ingestión también pueden influir en la supervivencia, alterando el tiempo de contacto entre los patógenos y las barreras, por ejemplo con un tránsito rápido inicial de líquidos en un estómago vacío. Estos factores se resumen en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Elementos que se pueden incluir en la caracterización del efecto de la matriz sobre la relación patógeno-huésped

Protección del patógeno contra las barreras fisiológicas
Inducción de respuesta al estrés
Efectos en el transporte del patógeno a través del tracto gastrointestinal

5.5 RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA

El elemento final -y esencial- en la caracterización descriptiva de peligros es la relación, si la hay, entre la dosis ingerida, la infección y la manifestación y magnitud de los efectos en la salud de las personas expuestas.

La descripción de la relación dosis-respuesta conlleva el examen de los elementos o OTC factores relativos al patógeno, el huésped y la matriz, en la medida en que pueden modular la respuesta a la exposición. Cuando se dispone de información adecuada, implica también un debate acerca de los mecanismos biológicos que intervienen, en particular si un umbral o una actuación colectiva de los patógenos puede ser un mecanismo admisible para algún efecto perjudicial o si un patógeno aislado puede causar efectos adversos en determinadas circunstancias. En el Cuadro 5 se indican los elementos que se han de tener presentes.

Cuando se dispone de datos clínicos o epidemiológicos, el examen de la relación dosis-respuesta se basa por lo general en esos datos. Sin embargo, la calidad y cantidad de los datos disponibles influye en la caracterización. Las ventajas y las limitaciones de los distintos tipos de datos se han examinado en el Capítulo 4. Una dificultad específica radica en la obtención de datos para caracterizar la infección o para caracterizar la traducción de la infección en enfermedad y de la enfermedad en diferentes resultados. En muchos casos, el análisis sólo puede describir la relación entre una dosis y la enfermedad clínica. Otras dificultades se deben a varias fuentes de variabilidad, como la variación de la virulencia y la patogenicidad de los microorganismos, de las tasas de ataque, de la susceptibilidad del huésped y el tipo de vehículo, que modula la capacidad de los patógenos para afectar al huésped. Por consiguiente, es esencial que en el análisis de la relación dosis-respuesta se indique con claridad la información que se ha utilizado y cómo se obtuvo dicha información. Además, se debe reconocer claramente la variabilidad y describir con detalle las incertidumbres y sus fuentes, por ejemplo datos experimentales insuficientes.

Cuadro 5. Elementos que hay que tener presentes en la descripción de la relación dosis-respuesta

Tipo de organismo y cepa
Vía de exposición
Nivel de exposición (dosis)
Efecto adverso considerado (respuesta)
Características de la población expuesta
Duración – multiplicidad de la exposición

FUENTE: Versión adaptada del ILSI, 2000.

6. CREACIÓN DE MODELOS DE RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA

Coincidiendo con el análisis descriptivo de la información o los datos clínicos o epidemiológicos, se ha defendido la creación de modelos matemáticos para facilitar la elaboración de una relación dosis-respuesta, en particular cuando es necesario realizar una extrapolación a dosis bajas. Los modelos matemáticos se han utilizado desde hace varios decenios en el campo de la toxicología. En relación con la microbiología del agua y los alimentos, se reconoce actualmente que los modelos matemáticos pueden facilitar la práctica de evaluación de la relación dosis-respuesta y proporcionar información útil, teniendo en cuenta al mismo tiempo la variabilidad y la incertidumbre. Los postulados en los cuales se basan los modelos actuales, su utilización y sus posibles limitaciones se examinan atentamente en las secciones siguientes.

Estas secciones se concentran en los patógenos infecciosos y tóxicoinfecciosos, puesto que ha sido ésta la esfera de más crecimiento. Al final del capítulo se presta cierta atención a otros patógenos.

6.1 PROCESO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La base biológica de los modelos de relación dosis-respuesta se deriva de algunas etapas importantes en el proceso patológico, puesto que son el resultado de las interacciones entre el patógeno, el huésped y la matriz. En la Figura 4 se exponen las principales etapas del proceso global, con la intervención en cada uno de ellos de numerosos factores biológicos. Se puede considerar que la infección y la enfermedad se derivan del hecho de que el patógeno logra superar múltiples barreras en el huésped. No todas estas barreras son igualmente eficaces en la eliminación o inactivación de patógenos y pueden tener una serie de efectos, en función del patógeno y la persona. Cada patógeno tiene cierta probabilidad particular de superar una barrera, dependiendo de que haya logrado completar las etapas previas. El proceso patológico en conjunto y cada una de las etapas que lo componen pueden variar de un patógeno a otro y de un huésped a otro. Los patógenos y los huéspedes se pueden agrupar con respecto a uno o más componentes, pero esto se debe hacer con precaución y transparencia.

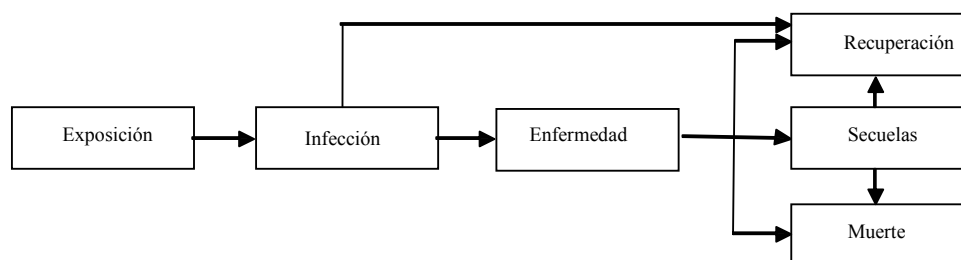


Figura 4. Principales etapas en el proceso de una enfermedad infecciosa transmitida por los alimentos.

El modelo de relación dosis-respuesta describe la probabilidad de una respuesta específica a partir de la exposición a un patógeno concreto de una población determinada en función de la dosis. Esta función se basa en datos empíricos y normalmente se expresa en forma de relación matemática. El uso de modelos matemáticos es necesario porque:

- la contaminación de los alimentos y el agua se suele producir en concentraciones bajas o en circunstancias excepcionales; la aparición de efectos normalmente no se puede medir con métodos de observación en la gama de dosis necesaria, por lo que se necesitan modelos para extrapolar las dosis elevadas o los acontecimientos frecuentes a situaciones de exposición reales;
- los patógenos presentes en los alimentos y el agua normalmente no se encuentran dispersos al azar, sino que aparecen formando grupos o aglomeraciones, y hay que tener esto en cuenta a la hora de estimar los riesgos para la salud; y

- el tamaño de los grupos experimentales es limitado y se necesitan modelos, incluso en experimentos bien controlados, para distinguir las variaciones al azar de los verdaderos efectos biológicos.

La representación de series de datos empíricos relativos a la respuesta de un grupo de personas expuestas a la dosis (a menudo expresada en forma de logaritmo) muestra con frecuencia una forma sigmoidea que se puede ajustar por medio de un gran número de funciones matemáticas. Sin embargo, cuando se realiza una extrapolación fuera de la región de los datos observados, estos modelos pueden pronosticar resultados muy diferentes (véase Coleman y Marks, 1998; Holcomb *et al.*, 1999). Por consiguiente, es necesario seleccionar entre las numerosas funciones posibles de relación dosis-respuesta. Al establecer un modelo de relación dosis-respuesta, se deben considerar cuidadosamente los aspectos biológicos de la interacción patógeno-huésped-matriz. Las funciones del modelo derivadas de esta información conceptual se deben tratar luego como información *a priori*. Para más detalles, véase la sección 6.2.

6.1.1 Exposición

En general, en los modelos de relación dosis-respuesta para patógenos microbianos admisibles desde el punto de vista microbiológico se debe tener en cuenta el carácter discreto (particulado) de los microorganismos y deben basarse en el concepto de infección por uno o más "supervivientes" de una dosis inicial. Sin embargo, antes de seguir adelante es necesario examinar cuidadosamente el concepto de "dosis".

La concentración de patógenos en el inóculo se suele analizar utilizando algún método microbiológico, bioquímico, químico o físico. En condiciones ideales, tales métodos tendrían una sensibilidad y especificidad del 100 por ciento para el microorganismo destinatario, pero raramente ocurre esto. Por consiguiente, puede ser necesario corregir la concentración medida para la sensibilidad y la especificidad del método de medición, a fin de proporcionar una estimación realista del número de agentes infecciosos viables. El resultado puede ser superior o inferior a la concentración medida. Hay que señalar que, en general, los métodos de medición utilizados para caracterizar el inóculo en una serie de datos empleados en la creación de modelos de relación dosis-respuesta diferirán de los métodos utilizados para caracterizar la exposición en un modelo de evaluación de riesgos. Hay que tener en cuenta estas diferencias en la evaluación de riesgos.

Multiplicando la concentración de patógenos en el inóculo por el volumen ingerido, se puede calcular el número medio de patógenos ingeridos por un grupo grande de personas. El número real ingerido por cualquiera de las personas expuestas no es igual a esta media, sino que es un número variable que se puede caracterizar mediante una distribución de probabilidad. Normalmente se supone que los patógenos están distribuidos en el inóculo al azar, pero raramente es cierto esto. Puede producirse una distribución compuesta (o sobredispersión) debido a dos mecanismos diferentes:

- Una "unidad" detectada mediante el proceso de medición (por ejemplo, una unidad formadora de colonias (UFC), una dosis infecciosa de un cultivo de tejidos o una unidad detectable mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)) puede, debido a la agregación, estar formada por más de una partícula infecciosa viable. Esto se observa normalmente en los virus, pero también puede ocurrir con otros patógenos. El grado de aglomeración depende fundamentalmente de los métodos utilizados para preparar el inóculo.
- En una suspensión líquida bien homogenizada, las dosis unitarias se distribuirán más o menos al azar. Sin embargo, si el inóculo consiste en una matriz alimentaria sólida o semisólida se puede producir una agrupación espacial y dar lugar a una sobredispersión del inóculo. Este aspecto puede mostrar diferencias entre los datos en los que se basa el modelo de relación dosis-respuesta y la hipótesis de exposición real.

Para caracterizar la variabilidad de las dosis individuales cuando los patógenos se distribuyen al azar se suele utilizar la distribución de Poisson. Los microorganismos tienden a agregarse en las suspensiones acuosas. En tales casos, el número de "unidades" del recuento no es igual al número de partículas infecciosas, sino al número de agregados que contienen una o más partículas infecciosas.

En tales casos, es importante conocer si los agregados se mantienen intactos durante la preparación del inóculo o en el tracto gastrointestinal. Asimismo, hay que tener en cuenta los distintos niveles de agregación en las muestras experimentales y en los productos de agua o alimenticios.

6.1.2 Infección

Se supone que cada microorganismo de la dosis ingerida tiene una probabilidad diferente para superar todas las barreras hasta alcanzar un lugar específico de colonización. La relación entre el número real de microorganismos supervivientes (dosis efectiva) y la probabilidad de colonización del huésped es un concepto fundamental en la derivación de modelos de relación dosis-respuesta, como se examina más adelante.

La infección se define casi siempre como una situación en la cual el patógeno, tras la ingestión y la superación de todas las barreras, crece activamente en su lugar específico (Last, 1995). La infección se puede medir por distintos métodos, como la excreción fecal o la respuesta inmunitaria. Las tasas de infección aparente pueden diferir de las reales, en función de la sensibilidad y la especificidad de las valoraciones de diagnóstico. La infección se suele medir como respuesta cuantitativa (presencia o ausencia de infección mediante algún criterio). El uso de variables de respuesta continua (por ejemplo el título de anticuerpos) puede ser útil para el perfeccionamiento ulterior de los modelos de relación dosis-respuesta. Las infecciones pueden ser asintomáticas, cuando el huésped no manifiesta ninguna reacción adversa a la infección y elimina los patógenos en un plazo limitado de tiempo, pero la infección también puede dar lugar a una enfermedad sintomática.

6.1.3 Enfermedad

Los patógenos microbianos tienen una gran variedad de factores de virulencia y pueden determinar un amplio espectro de respuestas adversas, que pueden ser agudas, crónicas o intermitentes. En general, los síntomas de la enfermedad pueden ser consecuencia bien de la acción de toxinas o bien de daños al tejido del huésped. Las toxinas pueden haberse formado previamente en la matriz alimentaria o de agua ("intoxicación") o las pueden producir *in vivo* los microorganismos en el intestino ("infección tóxica"), y pueden actuar mediante mecanismos patogénicos diferentes (por ejemplo, Granum, Tomas y Alouf, 1995). El daño tisular también puede obedecer a una amplia variedad de mecanismos, por ejemplo la destrucción de células huésped, la invasión y las respuestas inflamatorias. Se desconoce la secuencia patogénica precisa de los acontecimientos para muchos patógenos transmitidos por los alimentos, y es probable que sea compleja. Hay que señalar que los riesgos para la salud de las toxinas presentes en el agua (por ejemplo las toxinas cianobacterianas) normalmente están relacionados con exposiciones repetidas y requieren otro enfoque, que se asemeja a la caracterización de peligros de los productos químicos.

La enfermedad se puede considerar básicamente como un proceso de daños acumulativos del huésped, que da lugar a reacciones adversas. Suele haber muchos signos y síntomas diferentes y simultáneos de enfermedad en cada persona y la gravedad de los síntomas varía de un patógeno a otro y entre los huéspedes infectados por el mismo patógeno. Por consiguiente, la enfermedad es un proceso que se mide mejor en una escala multidimensional, cuantitativa y continua (número de deposiciones al día, temperatura corporal, mediciones de laboratorio, etc.). En cambio, en los estudios de evaluación de riesgos la enfermedad se suele interpretar como una respuesta cuantitativa (presencia o ausencia de enfermedad), lo que supone que los resultados dependen en gran parte de la definición del caso. En la bibliografía se utiliza una gran variedad de definiciones de casos para las enfermedades gastrointestinales, basándose en una lista variable de síntomas, con un marco cronológico especificado o sin él, y a veces se incluye la confirmación de laboratorio de los agentes etiológicos. Esta falta de normalización dificulta enormemente la integración de los datos procedentes de distintas fuentes.

6.1.4 Secuelas y mortalidad

En una pequeña fracción de personas enfermas puede aparecer una infección crónica o secuelas. Algunos patógenos, como *Salmonella enterica* serotipo Typhi, son invasivos y pueden producir bacteriemia e infecciones generalizadas. Otros patógenos producen toxinas que pueden dar lugar no sólo a enfermedades entéricas, sino también a daños graves en órganos susceptibles. Un ejemplo es el síndrome urémico hemolítico, debido a los daños renales causados por toxinas semejantes a Shiga de algunas cepas de *Escherichia coli*. También pueden surgir complicaciones debido a reacciones mediadas por el sistema inmunitario: en ese caso la respuesta inmunitaria al patógeno se dirige también contra los tejidos del huésped. La artritis reactiva (incluido el síndrome de Reiter) y el síndrome de Guillain-Barré son ejemplos bien conocidos de tales enfermedades. Las complicaciones de la gastroenteritis normalmente exigen la asistencia médica y con frecuencia obligan a la hospitalización. Puede haber un riesgo sustancial de mortalidad en relación con las secuelas y no todos los pacientes se recuperan completamente, sino que pueden sufrir síntomas residuales que pueden perdurar toda la vida. Por consiguiente, a pesar de la escasa probabilidad de complicaciones, la carga en la salud pública puede ser significativa. Existe también un riesgo directo de mortalidad relacionado con la enfermedad aguda, sobre todo en ancianos, recién nacidos y personas con problemas graves del sistema inmunitario.

6.2 CONCEPTOS RELATIVOS A LA CREACIÓN DE MODELOS

Para la formulación de modelos de relación dosis-respuesta admisibles biológicamente se requieren varios conceptos fundamentales. Se refieren a:

- los mecanismos de umbral frente a los de no umbral;
- la acción independiente frente a la sinérgica; y
- el carácter particulado del inóculo.

A continuación se examina cada uno de estos conceptos en relación con las diferentes etapas de la infección y el proceso patológico. En condiciones ideales, los modelos de relación dosis-respuesta deben representar la siguiente serie de acontecimientos condicionales: probabilidad de infección dada la exposición; probabilidad de enfermedad aguda dada la infección; y probabilidad de secuelas o mortalidad dada la enfermedad aguda.

En realidad, sin embargo, no se dispone todavía de los datos y conceptos necesarios para este enfoque. Por consiguiente, también se examinan modelos que cuantifican directamente la probabilidad de enfermedad o mortalidad dada la exposición.

6.2.1 Mecanismos de umbral frente a los de no umbral

La interpretación tradicional de la información relativa a la relación dosis-respuesta consistía en suponer la existencia de un nivel de umbral de patógenos que se debían ingerir a fin de que el microorganismo produjera infección o enfermedad. Existe un umbral si no hay efectos por debajo de un cierto nivel de exposición, pero por encima de ese nivel el efecto se produce con seguridad. Los intentos para definir el valor numérico de tales umbrales en poblaciones sometidas a prueba normalmente han sido un fracaso, aunque el concepto se menciona ampliamente en la bibliografía como la "dosis infecciosa mínima".

Una hipótesis alternativa es que, debido al potencial de los microorganismos para multiplicarse dentro del huésped, la infección se puede deber a la supervivencia de un solo patógeno infeccioso viable ("concepto de un solo ataque"). Esto supone que, con independencia de lo baja que sea la dosis, hay siempre una probabilidad distinta de cero, al menos en sentido matemático y posiblemente muy pequeña, de infección y enfermedad. Es evidente que esta probabilidad aumenta con la dosis.

Hay que señalar que no se puede demostrar experimentalmente la existencia o ausencia de un umbral, tanto a nivel individual como de población. Los datos experimentales están siempre sujetos a un umbral de observación (el límite de detección experimental): no se puede observar una respuesta infinitamente pequeña. Por consiguiente, la cuestión de si realmente existe una dosis infecciosa mínima o simplemente obedece a limitaciones de los datos tiende a ser académica. Una solución práctica es ajustar los modelos de relación dosis-respuesta que no tienen umbral (sin discontinuidad matemática), pero son suficientemente flexibles para permitir una curvatura pronunciada con dosis bajas a fin de simular una relación dosis-respuesta semejante a la de umbral.

La probabilidad de enfermedad dada la infección depende del grado del daño que da lugar a la aparición de los síntomas clínicos en el huésped. Para tales mecanismos, parece razonable suponer que los patógenos que se han reproducido *in vivo* deben alcanzar un nivel superior a un cierto número mínimo. Tal vez se pueda aplicar una relación no lineal, porque la interacción entre los patógenos puede depender de su número *in vivo*, y se necesita un número elevado para activar los genes de la virulencia (por ejemplo, efectos de la detección de quórum dependiente de la densidad). Sin embargo, este concepto es distinto del umbral para una dosis administrada, debido a la posibilidad, aunque pequeña, de que un solo organismo ingerido pueda superar las múltiples barreras del intestino y logre establecerse y reproducirse.

6.2.2 Acción independiente frente a la sinérgica

En la hipótesis de la acción independiente se supone que la probabilidad media p por patógeno inoculado de que provoque (o ayude a provocar) una infección (sintomática o letal) es independiente del número de patógenos inoculados y para un huésped parcialmente resistente es inferior a la unidad. En cambio, en las hipótesis de sinergismo máximo o parcial se establece que los patógenos inoculados cooperan de manera que el valor de p aumenta a medida que se eleva la concentración de la dosis (Meynell y Stocker, 1957). En varios estudios experimentales se han intentado comprobar estas hipótesis y los resultados han sido en general compatibles con la hipótesis de la acción independiente (para un examen, véase Rubin, 1987).

La detección de quórum es una nueva esfera de investigación claramente importante en relación con la virulencia de algunas bacterias. Significa que algunas características fenotípicas, tales como los genes específicos de la virulencia, no se expresan de manera constitutiva, sino que son más bien dependientes de la densidad de células, utilizando diversas moléculas pequeñas para la señalización de célula a célula, y sólo se expresan una vez que la población bacteriana ha alcanzado cierta densidad (De Kievit e Iglewski, 2000). Aunque la biología de la detección y respuesta de quórum es todavía objeto de investigación, el carácter del efecto es claro, porque tal vez algunos factores relacionados con la virulencia se expresen solamente una vez que la población bacteriana alcanza cierto tamaño. No se ha investigado a fondo la función de la detección de quórum en las fases iniciales del proceso infeccioso y no se pueden sacar conclusiones acerca de su importancia en relación con la hipótesis de la acción independiente. Un aspecto importante es, en particular, la función de la comunicación interespecífica e intraespecífica. Sperandio *et al.* (1999) han demostrado que mediante detección de quórum de señales producidas por la forma no patogénica de *E. coli* de la flora intestinal normal se podría inducir la colonización intestinal por una forma enteropatogénica de *E. coli*.

6.3 SELECCIÓN DE MODELOS

Las propiedades específicas de los datos adquieren significado sólo dentro del contexto de un modelo. Sin embargo, distintos modelos pueden llevar a interpretaciones diferentes de los mismos datos, de manera que se necesita una base racional para la selección de los modelos. Se pueden aplicar distintos criterios a la hora de seleccionar los modelos matemáticos. Para que un modelo sea aceptable debe satisfacer los criterios estadísticos de la bondad de ajuste. Sin embargo, normalmente se ajustarán muchos modelos diferentes a una serie de datos determinada (por ejemplo, véase Holcomb *et al.*,

1999), por lo que la bondad de ajuste no es un criterio suficiente para la selección del modelo. Otros criterios que se podrían utilizar son la cautela y la flexibilidad.

Se puede llegar a la cautela de muchas maneras diferentes: "¿es cauta la estructura del modelo?" "¿Son cautas las estimaciones de los parámetros?" "¿Son cautas las propiedades específicas del modelo?", etc. No se recomienda incluir la cautela en la propia estructura del modelo. Desde una perspectiva de evaluación de riesgos, un modelo se debe limitar a describir los datos y tratar de separar la señal biológica del ruido. La adición de parámetros suele mejorar la bondad de ajuste de un modelo, pero la utilización de un método flexible con muchos parámetros puede dar lugar a una mayor incertidumbre de las estimaciones, especialmente para las dosis extrapoladas. Los modelos flexibles y los ficheros de datos dispersos pueden llevar a una sobreestimación de la incertidumbre, mientras que un modelo basado en postulados sólidos podría ser demasiado restrictivo y dar lugar a una infravaloración de la incertidumbre en las estimaciones de riesgos.

Se recomienda que la creación de modelos de relación dosis-respuesta se base en una serie de postulados mecanísticos biológicamente admisibles y que luego se realice el análisis estadístico con los modelos que se consideren más verosímiles. Hay que señalar que, en general, no es posible "ir hacia atrás", es decir, deducir los postulados subyacentes de una fórmula de modelo determinada. Hay un problema de identificabilidad: la misma forma funcional puede obedecer a postulados diferentes, mientras que dos (o más) formas funcionales distintas (basadas en postulados diferentes) pueden describir igualmente bien los mismos datos de la relación dosis-respuesta. Esto puede dar lugar a curvas ajustadas muy diferentes si los datos contienen escasa información o bien prácticamente a las mismas curvas si los datos contienen información abundante. Sin embargo, incluso en el último caso la extrapolación del modelo puede ser muy diferente. Esto significa que no se puede realizar una elección entre distintos modelos o postulados sobre la base de los datos exclusivamente.

6.3.1 Modelos de relación dosis-infección

Las observaciones anteriores nos llevan a la hipótesis de trabajo de que, para los patógenos microbianos, se considera que los modelos de relación dosis-infección basados en los conceptos de un solo ataque y acción independiente son más admisibles y defendibles desde el punto de vista científico. Cuando se tiene en cuenta también el carácter discreto de los patógenos, estos conceptos nos llevan a la serie de modelos de un solo ataque, como se detalla en el Recuadro 1.

Los modelos de un solo ataque son una serie específica de modelos de una clase más amplia de modelos mecanísticos. Haas, Rose y Gerba (1999) describen modelos en los que se postula la existencia de umbrales -ya sean constantes o variables- para la infección, es decir, se requiere un cierto número mínimo de microorganismos supervivientes superior a uno para que se produzca la infección. Para la creación de modelos de relación dosis-respuesta también se han propuesto modelos empíricos (o distribución de tolerancia), tales como los modelos logístico log, probit log y Weibull(-Gamma). El uso de estos modelos alternativos se debe con frecuencia al razonamiento intuitivo de que los modelos de un solo ataque sobreestiman los riesgos con dosis bajas.

6.3.2 Modelos de relación infección-enfermedad

Actualmente, los modelos de relación infección-enfermedad han recibido escasa atención y los datos disponibles son extraordinariamente limitados. Las observaciones experimentales ponen de manifiesto que la probabilidad de enfermedad aguda entre los sujetos infectados puede aumentar con la dosis ingerida, pero también se ha encontrado una disminución (Teunis, Nagelkerke y Haas, 1999) y muchas veces los datos no permiten sacar conclusiones acerca de la dependencia de la dosis, debido al pequeño número que interviene. A la vista de esta situación, los modelos de probabilidad constante (es decir, independiente de la dosis ingerida), posiblemente estratificados para subgrupos de población con diferentes susceptibilidades, parece ser una opción razonable por defecto. Junto con la dosis ingerida, los modelos de enfermedad deben tener en cuenta la información disponible sobre los tiempos de incubación, la duración de la enfermedad y el momento de la respuesta inmunitaria y la enfermedad se debe medir preferiblemente como un concepto multidimensional sobre escalas

continuas. Todavía no hay ninguna base para crear el modelo de la probabilidad de enfermedad como función del número de patógenos que se han reproducido en el huésped.

6.3.3 Modelos de relación dosis-enfermedad

El postulado por defecto de los modelos de probabilidad constante para la enfermedad dada la infección lleva a la conclusión de que la única diferencia entre los modelos de relación dosis-infección y dosis-enfermedad es que estos últimos no necesitan alcanzar una asíntota de 1, sino de P (enfermedad/infección). Básicamente seguirían perteneciendo a la serie de modelos de la teoría del ataque.

6.3.4 Secuelas y mortalidad

Para una enfermedad determinada, la probabilidad de secuelas o de mortalidad, o de ambas cosas, depende sin duda de las características del patógeno, pero sobre todo de las características del huésped. Las secuelas o la mortalidad suelen ser acontecimientos raros que afectan a subpoblaciones específicas. Se pueden identificar mediante factores como la edad o la situación inmunitaria, pero cada vez se reconocen más los factores genéticos como determinantes importantes. Como se ha mencionado más arriba, las posibilidades actuales se limitan fundamentalmente a modelos de probabilidad constante. La estratificación parece ser necesaria en casi todos los casos en que se dispone de una descripción aceptable de la agrupación de riesgos.

Recuadro 1. Modelos de la teoría del ataque

Supongamos que un huésped ingiere exactamente una célula de un microorganismo patógeno. De acuerdo con la hipótesis de un solo ataque, la probabilidad de que este patógeno sobreviva a todos los obstáculos y colonice el huésped tiene un valor distinto de cero de p_m . Así pues, la probabilidad de que el huésped no se infecte es $1-p_m$. Si ingiere una segunda célula del patógeno y la hipótesis de la acción independiente es válida, la probabilidad de que el huésped no se infecte será $(1-p_m)^2$. Para n patógenos, la probabilidad de no infectarse es $(1-p_m)^n$. En consecuencia, la probabilidad de infección de un huésped que ingiere exactamente n patógenos se puede expresar como:

$$P_{\text{inf}}(n; p_m) = 1 - (1 - p_m)^n$$

A partir de esta función básica se puede derivar una familia amplia de modelos de relación dosis-respuesta (modelos de la teoría del ataque). Los modelos utilizados con mayor frecuencia son los exponenciales y los Beta-Poisson, basados en nuevos postulados sobre la distribución de los patógenos en el inóculo y en el valor de p_m . Cuando se supone que la distribución de los microorganismos en el inóculo es aleatoria y se caracteriza por la distribución de Poisson, se puede demostrar (por ejemplo Teunis y Havelaar, 2000) que la probabilidad de infección en función de la dosis viene dada por:

$$P_{\text{inf}}(D; p_m) = 1 - e^{-D \cdot p_m}$$

donde D es la dosis ingerida media. Si se supone que p_m tiene un valor constante r para cualquier huésped y cualquier patógeno dados, el modelo exponencial simple da como resultado:

$$P_{\text{inf}}(D; r) = 1 - e^{-rD}$$

Cuando $r \cdot D \ll 1$, esta fórmula se puede expresar como:

$$P_{\text{inf}}(D; r) \approx r \cdot D$$

Si la probabilidad de aparición de una infección difiere para cualquier microorganismo en cualquier huésped y se supone que sigue una distribución beta, en ese caso:

$$P_{\text{inf}}(D; \alpha, \beta) = 1 - {}_1F_1(\alpha, \alpha + \beta, -D)$$

Para $\alpha \ll \beta$ y $\beta \gg 1$, la función hipergeométrica confluyente de Kummer ${}_1F_1$ es aproximadamente igual a la fórmula Beta-Poisson:

$$P_{\text{inf}}(D; \alpha, \beta) \approx 1 - \left(1 + \frac{D}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

Cuando $\frac{\alpha}{\beta} \cdot D \ll 1$, esta fórmula se puede expresar como $P_{\text{inf}}(D; \alpha, \beta) \approx \frac{\alpha}{\beta} \cdot D$.

Para $\alpha \rightarrow \infty$ y $\beta \rightarrow \infty$, siendo $\frac{\alpha}{\beta} \rightarrow r$, la fórmula Beta-Poisson se convierte en el modelo exponencial.

Otros postulados para n o p llevan a otros modelos. Por ejemplo, el agrupamiento espacial de células en el inóculo se puede representar mediante una distribución binomial negativa o cualquier otra distribución para el contagio. Sin embargo, esto influye poco en la configuración de la relación dosis-respuesta (Haas, Rose y Gerba, 1999), aunque se ve afectada la curva delimitadora para el intervalo de confianza (Teunis y Havelaar, 2000). También es posible introducir el modelo p_m como función de varias covariables, por ejemplo el estado inmunitario o la edad.

6.4 EXTRAPOLACIÓN

6.4.1 Extrapolación de dosis bajas

La información sobre la relación dosis-respuesta se suele obtener en la escala en la que la probabilidad de efectos observables es relativamente alta. En los estudios experimentales con personas o animales, esto está relacionado con las restricciones financieras, éticas y logísticas que afectan al tamaño del grupo. En estudios de observación, por ejemplo de brotes, existe la posibilidad de observar directamente los efectos de dosis bajas, pero en estos estudios sólo pueden distinguirse de la variación de fondo los efectos importantes. Debido a que los modelos de evaluación de riesgos incluyen a menudo hipótesis con exposiciones a dosis bajas, suele ser necesaria la extrapolación más allá de la gama de datos observados. Los modelos matemáticos son un instrumento indispensable para dichas extrapolaciones y se han aplicado muchas formas funcionales diferentes. La selección de modelos para la extrapolación debe estar orientada primordialmente por consideraciones biológicas y sólo posteriormente por los datos disponibles y su calidad. Las hipótesis de trabajo de carencia de umbral y de acción independiente llevan a un conjunto de modelos que se caracteriza por las extrapolaciones lineales de las dosis bajas en la escala log/log, o incluso en la escala aritmética. Esto significa que en la gama de dosis bajas la probabilidad de infección o de enfermedad aumenta linealmente con la dosis. En la escala log, estos modelos tienen una pendiente de 1 a dosis bajas. Estos son algunos ejemplos:

- Modelo exponencial $P = r.D$
- Modelo Beta-Poisson $P = (\alpha/\beta).D$
- Modelo hipergeométrico $P = \{\alpha/(\alpha+\beta)\}.D$

donde D = dosis media ingerida y r , α y β son parámetros del modelo. Obsérvese que si $\alpha > \beta$ el riesgo de infección predicho por el modelo Beta-Poisson es superior al riesgo de ingestión, lo cual no es admisible desde el punto de vista biológico. Esto pone de relieve la necesidad de evaluar cuidadosamente la conveniencia de utilizar este modelo simplificado para analizar los datos de la relación dosis-respuesta.

6.4.2 Extrapolación en el triángulo patógeno-huésped-matriz

Normalmente se obtienen conjuntos de datos experimentales en condiciones cuidadosamente controladas y los datos se aplican a una combinación específica de patógenos, huéspedes y matrices. En las situaciones de exposición real hay más variabilidad en cada uno de estos factores y es necesario generalizar los modelos de relación dosis-respuesta. Para evaluar dicho variabilidad se requiere el uso de conjuntos de datos múltiples que captan la diversidad de las poblaciones humanas, las cepas de patógenos y las matrices. Si no se tiene en cuenta dicha variación se puede infravalorar la incertidumbre real de los riesgos.

Al elaborar modelos de relación dosis-respuesta a partir de conjuntos de datos múltiples, hay que utilizar todos los datos que son pertinentes. Por el momento no hay manera de determinar qué fuente de datos es la mejor. Para esto se requiere que el asesor de riesgos elija de manera apropiada. Tales elecciones deben basarse en argumentos científicos objetivos en la mayor medida posible, pero será inevitable que intervengan argumentos subjetivos. Estos argumentos se deben examinar con el gestor de riesgos y hay que tener presentes su importancia y sus repercusiones para la gestión de riesgos objeto de examen. La credibilidad de los modelos de relación dosis-respuesta aumenta significativamente si dichas relaciones derivadas de distintas fuentes de datos son coherentes, especialmente cuando los datos son de diversos tipos.

Al combinar datos de fuentes diferentes, se necesita una escala común en ambos ejes. Para esto es imprescindible con frecuencia ajustar los datos notificados para hacerlos comparables. Para la dosis, hay que tener en cuenta la sensibilidad de la prueba, su especificidad, el tamaño de la muestra, etc. Con respecto a la respuesta, se necesita una definición coherente de los casos o hay que ajustar la respuesta notificada a un denominador común (por ejemplo, infección x probabilidad condicional de enfermedad dada la infección). Para combinar los datos de distintas fuentes en un solo modelo de

relación dosis-respuesta (de niveles múltiples) se requieren conocimientos estadísticos profundos y un discernimiento detallado de los procesos biológicos que han generado los datos. Un ejemplo es el modelo de relación dosis-respuesta de niveles múltiples que se ha elaborado para distintas muestras aisladas de *Cryptosporidium parvum* (Teunis *et al.*, 2002a). La cuestión de la combinación de los datos procedentes de distintos estudios de brotes se examina en la publicación de la FAO/OMS sobre evaluaciones de riesgos de *Salmonella* en los huevos y los pollos de asar (FAO/OMS, 2002a).

Las relaciones dosis-respuesta cuando un agente afecta solamente a una parte de la población pueden requerir la separación de una subpoblación de la población general a fin de generar resultados válidos. Para utilizar dichos modelos estratificados de relación dosis-respuesta en los estudios de evaluación real de riesgos tiene que ser posible estimar el porcentaje de la población que es susceptible en la práctica. La consideración de tales subpoblaciones parece particularmente importante cuando se trata de establecer relaciones dosis-respuesta para las infecciones graves o la mortalidad. Sin embargo, también sería pertinente cuando se trate de un agente que sólo puede infectar a una parte de la población.

El análisis estratificado también puede ser útil en relación con los resultados aparentemente extremos, que en la práctica pueden indicar una subpoblación con una respuesta diferente. La eliminación de uno o más resultados extremos corresponde a la eliminación (o el análisis por separado) del grupo completo del que proceden dichos resultados. Cuando no se consigue encontrar una razón específica para la separación, debería haber un sesgo hacia su inclusión en relación con los datos examinados. Cualquier eliminación de datos se debe comunicar con claridad a fin de garantizar la transparencia de la evaluación.

Un aspecto particular y muy relevante de los modelos de relación dosis-respuesta microbiana es la aparición de una inmunidad específica en el huésped. La mayoría de los experimentos en voluntarios se han llevado a cabo con individuos de prueba seleccionados en función de la ausencia de cualquier contacto previo con el patógeno, normalmente demostrada por la ausencia de anticuerpos específicos. La población real expuesta a los patógenos transmitidos por los alimentos y por el agua suele ser una combinación de personas totalmente libres de tratamiento previo y personas con diversos grados de inmunidad protectora. No se puede hacer ninguna afirmación general sobre las repercusiones de estos factores. Esto depende en gran medida del patógeno y de la población de huéspedes. Algunos patógenos, como los de muchas enfermedades de la infancia y el virus de la hepatitis A, confieren inmunidad para toda la vida tras la primera infección, ya sea clínica o subclínica, mientras que la inmunidad a otros patógenos puede desaparecer en unos meses o unos años, o bien la puede evitar el desplazamiento antigénico. Al mismo tiempo, la exposición a cepas no patogénicas también puede proteger contra variantes virulentas. Este principio constituye la base de la vacunación, pero también se ha demostrado para la exposición natural, por ejemplo a cepas no patogénicas de *Listeria monocytogenes* (Notermans *et al.*, 1998). El grado de protección de la población por inmunidad depende en gran medida de la situación higiénica general. En muchos países en desarrollo, una gran parte de la población ha adquirido un nivel elevado de inmunidad, considerándose que ésta es la causa de la menor incidencia de enfermedades o de sus formas menos graves. Como ejemplo cabe citar la forma predominantemente acuosa de diarrea debida a infecciones por *Campylobacter* spp. en los niños y la ausencia de la enfermedad ocasionada por este microorganismo en los adultos jóvenes de los países en desarrollo. La aparente ausencia de enfermedad relacionada con *E. coli* O157:H7 en México se ha explicado como consecuencia de la inmunidad cruzada después de las infecciones con otros *E. coli*, tales como sus cepas enteropatógenicas habituales allí. En cambio, en el mundo industrializado es menos frecuente el contacto con enteropatógenos y es susceptible una parte mayor de la población. Es evidente que la edad es un factor importante a este respecto.

La incorporación del efecto de la inmunidad a los modelos de relación dosis-respuesta ha sido objeto de escasa atención hasta ahora. El hecho de no tener en cuenta la inmunidad en tales modelos puede complicar las interpretaciones y las comparaciones entre distintos lugares. Esto puede ser un problema sobre todo con infecciones comunes como las debidas a *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. y *E. coli*. La inmunidad puede afectar a la probabilidad de infección, la probabilidad de

enfermedad dada la infección o la gravedad de la enfermedad. Hasta el momento son pocos los datos disponibles que puedan servir de base para la elaboración del modelo. Cuando se disponga de tales datos, una opción sencilla y posiblemente eficaz consistiría en recurrir a un análisis estratificado y dividir la población en grupos con distinta susceptibilidad (véase, por ejemplo, FDA/USDA/CDC, 2001). Recientemente se ha analizado el trabajo experimental sobre la infección de voluntarios con distintos niveles de inmunidad adquirida frente a *Cryptosporidium parvum* con un modelo de relación dosis-respuesta que incluye los efectos de la inmunidad (Teunis *et al.*, 2002b).

6.5 AJUSTE DE LOS MODELOS DE RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA A LOS DATOS

Ante todo y por encima de todo, al igual que en otras partes del proceso de evaluación de riesgos, los procedimientos de ajuste de los modelos se deben describir con claridad y sin ambigüedades, a fin de que sean transparentes y se puedan reproducir.

6.5.1 Método de ajuste

Son preferibles los métodos basados en la verosimilitud. El enfoque que se adopte dependerá de los tipos de datos disponibles y de la variación estocástica prevista presente. Por ejemplo, para datos binarios se debe realizar el ajuste del modelo anotando la función apropiada de verosimilitud binomial. Para una función de relación dosis-respuesta $f(D; \theta)$ con un vector de parámetro θ , la función de verosimilitud para un conjunto de observaciones es:

$$l(\theta) = \prod_i [f(D_i; \theta)]^{k_i} [1 - f(D_i; \theta)]^{n_i - k_i}$$

donde el producto corresponde a todos los grupos de dosis, con índice i . Con la dosis D_i hay expuesto un número n_i de individuos y están infectados k_i . El ajuste consiste en encontrar valores de los parámetros que permitan obtener los valores máximos de esta función, de ahí el término valores máximos de los parámetros de verosimilitud. La optimización puede requerir un cuidado especial, puesto que muchos de los modelos de relación dosis-respuesta son básicamente no lineales. La mayoría de los sistemas matemáticos técnicos, como Matlab, Mathematica o Gauss, o los sistemas estadísticos, como SAS, Splus o R, proporcionan procedimientos para una optimización no lineal.

Haas (1983) y Haas, Rose y Gerba (1999) dan información técnica específica sobre la manera de ajustar los modelos de relación dosis-respuesta. Se puede encontrar un panorama general en cualquier libro de texto sobre estadística matemática, como Hogg y Craig (1994). McCullagh y Nelder (1989) es la fuente definitiva para los métodos estadísticos que intervienen y muchos modelos de relación dosis-respuesta se pueden describir como modelos lineales generalizados (pero no el modelo exacto de un solo ataque, véase Teunis y Havelaar, 2000). Vose (2000) es una fuente valiosa para una descripción general de los métodos matemáticos y estadísticos en la evaluación de riesgos.

6.5.2 Selección del mejor o los mejores modelos de ajuste

Cuando se dispone de la función de verosimilitud de un modelo, éste se puede someter a prueba calculando las razones de verosimilitud. Se puede evaluar la bondad del ajuste frente al valor supremo de verosimilitud, que es un modelo con tantos grados de libertad como datos (es decir, grupos de dosis). Por ejemplo, para las respuestas binarias se puede calcular un valor supremo de verosimilitud introduciendo las razones de las respuestas positivas frente a los números de sujetos expuestos en la verosimilitud binomial (McCullagh y Nelder, 1989):

$$l_{\text{sup}} = \prod_i \binom{k_i}{n_i} \left(1 - \frac{k_i}{n_i}\right)^{n_i - k_i}$$

La desviación, $-2 \times$ la diferencia en la verosimilitud log, se puede aproximar como variación ji cuadrado, con el número de grados de libertad igual al número de grupos de dosis menos el número de

parámetros del modelo.

Para la clasificación de los modelos se puede utilizar el mismo método. En la comparación de dos modelos se comienza calculando las verosimilitudes máximas para ambos modelos y luego se determina su desviación ($-2 \times$ la diferencia en las verosimilitudes log). Luego se puede comprobar esta desviación comparándola con un ji cuadrado con un número de grados de libertad igual a la diferencia en el número de parámetros de los dos modelos, con el nivel deseado de significancia (Hogg y Craig, 1994).

La aproximación del ji cuadrado es asintóticamente correcta para grandes muestras. Además de esto, la prueba de la razón de verosimilitud sólo es válida para modelos que están jerarquizados, es decir, que el modelo más general se puede convertir en el menos general mediante una manipulación de los parámetros. La complejidad de los modelos se puede abordar utilizando un criterio de información, como por ejemplo el criterio de información de Akaike (AIC), en lugar de la razón de verosimilitud. De esta manera se penaliza la abundancia de parámetros para equilibrar la bondad del ajuste con la parsimonia de los parámetros (es decir, el número mínimo de parámetros necesarios).

Los métodos bayesianos tienen una validez más general, permitiendo la comparación entre cualesquiera modelos y no sólo los jerarquizados. La bondad del ajuste se puede comparar con los factores de Bayes, y también hay un criterio de información correspondiente: el criterio bayesiano de información (BIC) (Carlin y Louis, 1996).

6.5.3 Análisis de incertidumbre

Es indispensable la determinación de la incertidumbre de los parámetros. Los tipos de métodos que se pueden aplicar son los siguientes:

- *Métodos basados en la verosimilitud.* Se puede utilizar la función de verosimilitud (log) como desviación ji cuadrado en orden a establecer intervalos de confianza para los parámetros. En el caso de más de un parámetro no se puede calcular de manera directa la incertidumbre resultante en el modelo de relación dosis-respuesta (Haas, Rose y Gerba, 1999).
- *Replicación.* Consiste en la generación de datos replicados mediante la repetición del muestreo (Efron y Tibshirani, 1993). Por ejemplo, para los datos binarios se pueden generar repeticiones mediante un muestreo aleatorio a partir de una distribución binomial en cada dosis, con un número de ensayos igual al número de sujetos expuestos y una probabilidad expresada por la fracción de la división del número de sujetos infectados por el de expuestos (Haas, Rose y Gerba, 1999; Medema *et al.*, 1996). Luego se puede ajustar el modelo a cada uno de estos conjuntos de datos replicados, obteniéndose de esta manera una muestra aleatoria de estimaciones de parámetros, una para cada replicación. Éstas se pueden utilizar posteriormente en la creación de un intervalo de confianza para la relación dosis-respuesta o para evaluar la incertidumbre con una dosis determinada.
- *Métodos de la cadena de Markov Montecarlo.* Los métodos adaptativos de muestreo por rechazo son un instrumento poderoso y eficaz de muestreo a partir de distribuciones posteriores, especialmente cuando es necesario analizar modelos con muchos parámetros. Mediante el trabajo dentro del marco bayesiano se evitan muchos de los postulados implícitos que restringen la validez de los métodos clásicos de verosimilitud, de manera que está aumentando con rapidez la frecuencia del uso de los métodos de la cadena de Markov Montecarlo. Por ejemplo, la mayoría de los conjuntos de datos utilizados para el análisis de la relación dosis-respuesta son muy pequeños, con apenas unos pocos grupos de dosis y escasos sujetos expuestos. El interés actual por estos métodos ha hecho aumentar también la disponibilidad de instrumentos prontos para su uso (Gilks, Richardson y Spiegelhalter, 1996).

En la mayoría de los análisis realizados hasta el momento de la relación dosis-respuesta para microorganismos patógenos solamente se han tenido en cuenta respuestas binarias (infectado o no; enfermo o no). Puesto que en esas circunstancias cada grupo de dosis puede contener una combinación de respuestas, no es posible el análisis de la heterogeneidad de la respuesta (segregación

de la incertidumbre y la variación). La creación de modelos de la infección como la cantidad de patógenos excretados o la elevación de una o más variables inmunitarias, o bien la combinación de estos elementos, ofrece mejores oportunidades de abordar la heterogeneidad en la población huésped y la población de patógenos y su segregación.

7. EXAMEN

7.1 VALIDACIÓN DE LOS MODELOS DE RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA

La validación de un modelo se puede definir como la demostración de su exactitud para una aplicación concreta. En este sentido, la exactitud es la ausencia de error sistemático y aleatorio: en metrología se conocen habitualmente como fidelidad y precisión respectivamente. Todos los modelos son, por su propia naturaleza, representaciones incompletas del sistema del que pretenden ser modelo, pero a pesar de esta limitación pueden ser útiles. Se puede encontrar información general sobre el trabajo con modelos matemáticos en diversos libros de texto teóricos y aplicados. Doucet y Sloep (1992) ofrecen una introducción muy buena a la realización de pruebas de modelos. Estos autores distinguen entre confirmación del modelo (es decir, que se demuestra que es digno de crédito; admisible) y verificación del modelo (es decir, que se demuestra que es verdadero). El libro de McCullagh y Nelder sobre modelos lineales (1989) es una fuente valiosa de información sobre los métodos de creación de modelos estadísticos y en él se describen algunos principios generales para la aplicación de los modelos matemáticos, destacando tres principios para el creador de modelos:

1. Todos los modelos son erróneos, pero algunos son más útiles que otros.
2. No hay que enamorarse de un modelo con la exclusión de otros.
3. Hay que comprobar cuidadosamente el ajuste de un modelo a los datos.

Además, Law y Kelton (2000), al abordar la cuestión de la creación de modelos de simulación válidos, creíbles y debidamente detallados, examinan técnicas para aumentar la validez y la credibilidad del modelo. Conviene señalar, sin embargo, que algunos modelos no se pueden validar plenamente, pero es posible validar componentes o módulos del modelo de manera individual. Dee (1995) ha señalado cuatro aspectos importantes asociados con la validación de modelos, como sigue:

1. Validación conceptual
2. Validación de algoritmos
3. Validación de códigos informáticos
4. Validación funcional

A continuación se describen los cuatro. La cuestión de la validación también se aborda en las directrices de la FAO/OMS para la evaluación de la exposición a los peligros microbiológicos en los alimentos y la caracterización de riesgos de los peligros microbiológicos en los alimentos.

La **validación conceptual** se refiere a la pregunta de si el modelo representa con exactitud el sistema que se está estudiando. ¿Era realista la simplificación del proceso biológico subyacente en las etapas del modelo? Es decir, ¿eran creíbles los postulados del modelo? Habitualmente la validación conceptual es en gran medida cualitativa y la mejor manera de comprobar una es cotejarla con la opinión de expertos con conocimientos científicos diferentes. Se pueden cotejar entre sí distintos modelos con diversas bases conceptuales en un marco bayesiano, utilizando factores de Bayes o algún criterio de información. Se deben presentar y analizar datos experimentales o de observación en apoyo de los principios y los postulados. Los conceptos relativos a la creación de modelos que se describen en el Capítulo 6 son un conjunto mínimo de postulados que representan la opinión por consenso de un grupo amplio de expertos que contribuyeron a estas directrices. Se basan en un razonamiento mecanístico y están respaldados por algunas pruebas experimentales. Como tales, se considera que en la actualidad constituyen la mejor base para los estudios orientados a la creación de modelos de relación dosis-respuesta.

La **validación de algoritmos** es la traducción de los conceptos del modelo en fórmulas matemáticas. Se abordan cuestiones como las siguientes: ¿Representan las ecuaciones del modelo el modelo conceptual? ¿En qué condiciones se pueden justificar postulados simplificadores? ¿Qué efecto tiene en los resultados la elección de métodos numéricos para la solución de modelos? Y por

último, ¿hay acuerdo entre los resultados procedentes del uso de distintos métodos para la solución del modelo? Para los modelos de relación dosis-respuesta microbiológica, estas cuestiones se refieren tanto a la idoneidad de los modelos (que se examina en la Sección 6.3) para describir los procesos de infección y de enfermedad como a las diversas elecciones que se exponen aquí. ¿Es válido suponer una probabilidad constante de infección para cada patógeno en cada huésped? ¿Se puede utilizar el modelo Beta-Poisson aproximado o es necesario utilizar el modelo hipergeométrico exacto? Un método muy válido para evaluar los efectos de procedimientos numéricos es comparar los resultados de distintos métodos utilizados para estimar la incertidumbre de un parámetro, como la superposición de muestras de parámetros obtenidas por los procedimientos de Montecarlo o de replicación con intervalos de confianza basados en la verosimilitud. La representación gráfica de los resultados puede ser útil, pero se debe utilizar con cautela.

La **validación de códigos informáticos** se refiere a la aplicación de fórmulas matemáticas en el lenguaje informático. Un requisito previo esencial son las buenas prácticas de programación (es decir, modular y plenamente documentada). Los puntos específicos que requieren atención son los posibles efectos de la precisión de la máquina y los factores informáticos específicos en la obtención del modelo. Los informes sobre errores internos del programa informático son fuentes importantes de información, así como la evaluación del producto intermedio. Para los modelos de relación dosis-respuesta, es conveniente verificar los resultados de una nueva aplicación informática cotejándolos con los publicados anteriormente.

La **validación funcional** es la verificación del modelo frente a observaciones obtenidas de manera independiente. La evaluación ideal consiste en obtener los datos pertinentes del mundo real y realizar una comparación estadística de los resultados simulados y las observaciones. Para esto se requiere una información más detallada que la disponible habitualmente. Tal vez sea posible comparar los resultados de estudios de evaluación de riesgos con estimaciones epidemiológicas de la incidencia de la enfermedad obtenidas de manera independiente. Dichos datos no pueden validar el modelo de relación dosis-respuesta como tal, pero pueden proporcionar informaciones valiosas. En la mayoría de los estudios realizados hasta ahora se ha considerado que la verificación de una gama de riesgos estimados e incidencias observadas era una "validación" suficiente del modelo. Sin embargo, el carácter mismo de las estimaciones de riesgos (probabilidades estimadas) hace posible su utilización como función de verosimilitud para realizar una prueba más oficial de idoneidad.

También se puede establecer la credibilidad de los resultados demostrando que las relaciones dosis-respuesta contabilizadas a partir de distintas fuentes de datos son coherentes. Por ejemplo, una relación dosis-respuesta obtenida a partir de un estudio sobre alimentación humana se puede validar cotejándola con los datos de los brotes o los datos de la vigilancia nacional de las enfermedades transmitidas por los alimentos. Al establecer tales comparaciones hay que tener presente el carácter diferente de los huéspedes, los patógenos y las matrices. Así pues, las distintas fuentes de datos pueden ser útiles para la validación del modelo o proporcionar una base mejor para la generalización.

7.2 EXAMEN DE EXPERTOS Y PÚBLICO

El procedimiento utilizado para la obtención de los resultados puede mejorar la credibilidad de los relativos a la caracterización de peligros. El examen de expertos y público de los resultados es una parte fundamental del proceso. La interacción interdisciplinaria para el proceso de evaluación de riesgos es imprescindible y se debe extender al proceso de examen. Los conceptos básicos y los postulados subyacentes utilizados en la caracterización de peligros se deben someter al examen de expertos especializados en los procesos biológicos que intervienen. Además, el análisis de los datos y la presentación de los resultados ajustados al modelo deben ser objeto de examen por expertos estadísticos. Un factor fundamental para obtener un buen examen de expertos es dar una explicación accesible de la parte matemática, de manera que los no matemáticos puedan analizar los conceptos y detalles de la evaluación.

La evaluación crítica de un proceso de caracterización de peligros es una tarea exigente para la que se requieren expertos muy especializados. Por consiguiente, se deben poner a disposición recursos suficientes para el proceso de examen de expertos como parte integrante del plan del

proyecto. Los resultados del proceso de examen de expertos deben ser accesibles a todas las partes interesadas, con inclusión de una explicación de la manera en que se incorporaron las observaciones a la versión final del documento y, si procede, los motivos para no aceptar observaciones específicas.

El proceso de examen público tiene dos finalidades principales. En primer lugar, permite a todas partes interesadas en la caracterización de peligros examinar con sentido crítico los postulados formulados y sus efectos en los resultados de la evaluación de riesgos. En segundo lugar, permite evaluar la integridad de la información descriptiva y los conjuntos de datos utilizados para la caracterización de peligros.

8. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

En aras de la transparencia, los resultados deben ser accesibles y comprensibles. En consecuencia, hay que prestar atención a la forma de presentación de los resultados de la caracterización de peligros para el público tanto técnico como no técnico. En el Apéndice A figura un esquema recomendado para la presentación de los resultados de la caracterización de peligros.

Es preferible una interpretación cuantitativa de la información disponible y se deben evaluar los métodos a disposición para la evaluación cuantitativa de la información subjetiva (Cooke, 1991). Incluso si no hay ningún medio para evaluar los datos cualitativos o subjetivos, se deben examinar los resultados de la elaboración cuantitativa de una relación dosis-respuesta y se han de conciliar con los datos epidemiológicos adicionales, a fin de incorporarlos al conjunto más general de información. Esto es importante con objeto de obtener la aceptación de los resultados en la comunidad más amplia de la salud pública.

Cuando se utiliza un enfoque cuantitativo, en estas directrices se recomienda un enfoque neutral sesgado para la caracterización de peligros, es decir, se deben presentar las mejores estimaciones de la relación dosis-respuesta, junto con la incertidumbre que las acompaña. Para este enfoque se requiere la distinción entre variabilidad e incertidumbre. La variabilidad corresponde a las diferencias observadas atribuibles a la heterogeneidad verdadera de la diversidad en una población o un parámetro de exposición. En la caracterización de peligros y el análisis de riesgos microbiológicos (ARM) no se puede reducir la variabilidad, sino sólo caracterizarla con mayor precisión. La incertidumbre es la ambigüedad que se deriva de la falta de conocimientos acerca de factores, parámetros o modelos específicos. En el caso de las caracterizaciones de peligros cuantitativos, también se deben comunicar con claridad los valores más probables de los parámetros y su incertidumbre.

Normalmente es necesaria una muestra de los valores de los parámetros para utilizarla en los estudios de evaluación de riesgos, y a ser posible se debe disponer de ella en forma digital, tal vez a través de Internet. En los cuadros de resumen de los resultados deben figurar los intervalos de confianza, así como los valores característicos o más probables. Al presentar la incertidumbre puede ser útil la representación gráfica de los resultados. En una presentación utilizada habitualmente se representa la respuesta como función de la dosis (con frecuencia en forma logarítmica), con los datos observados representados por puntos y el modelo ajustado por líneas (por ejemplo la mejor curva de ajuste y los límites de los percentiles 5 y 95). Sin embargo, para las pequeñas poblaciones utilizadas en la mayoría de los experimentos la fracción de las respuestas sólo permite suponer un número limitado de valores discretos (por ejemplo 0, 50 o 100 por ciento si se estudiaron dos individuos), lo cual puede sugerir de manera errónea un ajuste deficiente del modelo. También pueden ser útiles las nubes de datos de los valores de los parámetros o las gráficas lineales con barras de error. La información que se debe presentar comprende todos los postulados formulados, el resumen estadístico y las referencias para los datos y los métodos.

Un sistema más oficial de presentación y difusión de los resultados de la caracterización de peligros (y los ARM) (por ejemplo un mecanismo de intercambio de información para las funciones de relación dosis-respuesta y la documentación) puede acelerar la aplicación de la evaluación de riesgos.

Los evaluadores de riesgos deben tener en cuenta los efectos de la incertidumbre derivada de varias fuentes -en particular la incertidumbre del modelo, de la medición y de la extrapolación- en los resultados de su modelo. También hay que evaluar cuidadosamente y documentar plenamente la sensibilidad del análisis frente a diversos postulados y decisiones. La presentación clara de los resultados puede mejorar la orientación impartida para la formulación de intervenciones eficaces de salud pública en relación con el patógeno de que se trata.

Los resultados de la caracterización de peligros y el ARM se deben compartir en la mayor medida posible, a fin de facilitar la labor de ARM. Las relaciones dosis-respuesta obtenidas en un contexto no serán adaptables directamente a otro y requerirán un examen cuidadoso de las diferencias entre las poblaciones. Las diferencias de edad y de estado inmunitario de la población, la virulencia del patógeno y otras variables alteran la relación dosis-respuesta, por lo que hay que analizarlas

cuidadosamente. La adaptación de las relaciones dosis-respuesta a una población distinta de aquella para la cual se prepararon exige un examen de las diferencias que afectan a la relación y la validación con datos procedentes de la nueva población de que se trata.

9. REFERENCIAS CITADAS

- CAC [Comisión del Codex Alimentarius]. 1999. Principios y Directrices para la Aplicación de la Evaluación de Riesgos Microbiológicos. Documento n° CAC/GL-30.
- Carlin, B.P., & Louis, T.A. 1996. *Bayes and empirical Bayes methods for data analysis*. Monographs on Statistics and Applied Probability, No. 69. Londres: Chapman and Hall.
- Coleman, M., & Marks, H. 1998. Topics in dose-response modelling. *Journal of Food Protection*, **61**(11): 1550–1559.
- Cooke, R.M. 1991. *Experts in uncertainty*. Nueva York, NY: Oxford University Press.
- Dee, D.P. 1995. A pragmatic approach to model validation. Pp. 1–13, in: D.R. Lynch and A.M. Davies (eds). *Quantitative skill assessment of coastal ocean models*. Washington, DC: AGU.
- De Kievit, T.R., & Iglewski, B.H. 2000. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infection and Immunity*, **68**: 4839–4849.
- Doucet, P., & Sloep, P.B. 1992. *Mathematical modelling in the life sciences*. Chichester, Inglaterra: Ellis Horwood Limited. [En particular, véase el Capítulo 13 – Working with models, y el Capítulo 14 – Constructing models.]
- Efron, B., & Tibshirani, R.J. 1993. *An introduction to the bootstrap*. Monographs on Statistics and Applied Probability, No. 57. Londres: Chapman and Hall.
- FAO/OMS. 2002a. Risk assessments of *Salmonella* in eggs and broiler chickens. *Serie de evaluación de riesgos microbiológicos*, N° 1 y 2. OMS, Ginebra, y FAO, Roma. Disponible en la web en www.fao.org/es/esn/food/risk_mra_riskassessment_salmonella_en.stm o en www.who.int/fsf/mbriskassess/index.htm.
- FAO/OMS. 2002b. Principles and Guidelines for incorporating microbiological risk assessment in the development of food safety standards, guidelines and related texts. Informe de una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos, Kiel, Alemania, 18–22 de marzo de 2002.
- FDA/USDA/CDC [Food and Drugs Administration/United States Department of Agriculture/Center for Disease Control]. 2001. Draft assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. Disponible en la web en www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html.
- Fewtrell, L., & Bartram, J. (eds). 2001. *Water quality: guidelines, standards and health. Assessment of risks and risk management for water-related infectious disease*. Londres: IWA Publishing.
- Gilks, W.R., Richardson, S., & Spiegelhalter, D.J. 1996. *Markov chain Monte Carlo in practice*. Londres: Chapman and Hall.
- Granum, P.E., Tomas, J.M., & Alouf, J.E. 1995. A survey of bacterial toxins involved in food poisoning: a suggestion for bacterial food poisoning toxin nomenclature. *International Journal of Food Microbiology*, **28**: 129–144.
- Haas, C.N. 1983. Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies. *American Journal of Epidemiology*, **118**: 573–582.
- Haas, C.N., Rose, J.B., & Gerba, C.P. 1999. *Quantitative microbial risk assessment*. Nueva York, NY: John Wiley and Sons.
- Havelaar, A.H., Heisterkamp, S.H., Hoekstra, J.A., & Mooijman, K.A. 1993. Performance characteristics of methods for the bacteriological examination of water. *Water Science Technology*, **27**: 1–13.
- Havelaar, A.H., De Wit, M.A.S., Van Koningsveld, R., & Van Kempen, E. 2000. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiology and Infection*, **125**: 505–522.
- Hogg, R.V., & Craig, A.T. 1994. *Introduction to mathematical statistics*. 5th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.

- Holcomb, D.L., Smith, M.A., Ware, G.O., Hung, Y.C., Brackett, R.E., & Doyle, M.P. 1999. Comparison of six dose-response models for use with food-borne pathogens. *Risk Analysis*, **19**: 1091–1100.
- ILSI [Instituto Internacional de Ciencias de la Vida]. 2000. *Revised framework for microbial risk assessment*. Washington, D.C: ILSI Risk Science Institute Press.
- Last, J.M. (ed). 1995. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. Nueva York, NY: Oxford University Press.
- Law, A.M. & Kelton W.D. 2000. *Simulation Modeling and analysis*. 3rd edition, McGraw Hill, Nueva York.
- McCullagh, P., & Nelder, J.A. 1989. *Generalized linear models*. 2nd ed. Londres: Chapman & Hall. [En particular, véase el Capítulo 1 – Introduction.]
- Medema, G.J., Teunis, P.F.M., Havelaar, A.H., & Haas, C.N. 1996. Assessment of the dose-response relationship of *Campylobacter jejuni*. *International Journal of Food Microbiology*, **30**: 101–111.
- Merrel, D.S., Butler, S.M., Qadri, F., Dolganov, N.A., Alam, A., Cohen, M.B., Calderwood, S.B., Schoolnik, G.K., & Camilla, A. 2002. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature*, **417**: 642–645.
- Meynell, G.G., & Stocker, B.A.D. 1957. Some hypotheses on the aetiology of fatal infections in partially resistant hosts and their application to mice challenged with *Salmonella paratyphi-B* or *Salmonella typhimurium* by intraperitoneal injection. *Journal of General Microbiology*, **16**: 38–58.
- Notermans, S., Dufrenne, J., Teunis, P., & Chakraborty, T. 1998. Studies on the risk assessment of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Food Protection*, **61**: 244–248.
- Rubin, L.G. 1987. Bacterial colonization and infection resulting from multiplication of a single organism. *Review of Infectious Disease*, **9**: 488–493.
- Sperandio, V., Mellies, J.L., Ngyuen, W., Shin, S., & Kaper, J.B. 1999. Quorum sensing controls expression of the type III secretion gene transcription and protein secretion in enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Science*, **96**: 15196–15201.
- Teunis, P.F.M., & Havelaar, A.H. 2000. The Beta-Poisson model is not a single-hit model. *Risk Analysis*, **20**: 513–520.
- Teunis, P.F.M., Chappell, C.L., & Ockhuysen, P.C. 2002a. *Cryptosporidium* dose response studies: variation between isolates. *Risk Analysis*, **22**: 175–183.
- Teunis, P.F.M., Chappell, C.L., & Ockhuysen, P.C. 2002b. *Cryptosporidium* dose response studies: variation between hosts. *Risk Analysis*, **22**: 475–485.
- Teunis, P.F.M., Nagelkerke, N.J.D., & Haas, C.N. 1999. Dose response models for infectious gastroenteritis. *Risk Analysis*, **19**: 1251–1260.
- Vose, D. 2000. *Risk analysis. A quantitative guide*. 2nd ed. Chicester, Reino Unido: John Wiley and Sons.
- OMS. 2000a. Informe sobre la salud en el mundo. Sistemas de salud: Mejora del desempeño. Ginebra: OMS.
- OMS. 2000b. Interacción entre los encargados de la evaluación y los encargados de la gestión de peligros microbiológicos en los alimentos. Informe de una Consulta de Expertos de la OMS. Kiel, Alemania, 21–23 de marzo de 2000.

RESEÑA DE LA INFORMACIÓN QUE SE HA DE INCLUIR EN LA CARACTERIZACIÓN DE PELIGROS

A continuación se presenta una reseña propuesta de la forma de presentación y la información que se ha de incluir en la caracterización de peligros con fines de referencia. El examen de la información que se debe incluir comienza con el resumen de los factores relativos al huésped, el patógeno y la matriz alimentaria y la manera en que afectan a la verosimilitud de la enfermedad. La información específica incluida se debe ajustar a la finalidad de lo que se va a hacer y a la combinación patógeno-producto objeto de examen. La inclusión de una curva de dosis-respuesta ajustada depende de la calidad de los datos disponibles y de la bondad del ajuste.

1. Descripción de los factores relativos al patógeno, el huésped y la matriz alimentaria y la manera en que afectan al resultado de la enfermedad.
 - 1.1 Características del patógeno.
 - 1.1.1 Infectividad, virulencia o patogenicidad y mecanismo de la enfermedad.
 - 1.1.2 Factores genéticos (por ejemplo, resistencia antimicrobiana y factores de virulencia).
 - 1.2 Características del huésped o la población de huéspedes.
 - 1.2.1 Estado inmunitario.
 - 1.2.2 Edad, sexo y grupo étnico.
 - 1.2.3 Comportamientos sanitarios.
 - 1.2.4 Estado fisiológico.
 - 1.2.5 Factores genéticos y ambientales.
 - 1.3 Características de la matriz alimentaria.
 - 1.3.1 Contenido de grasas y sal.
 - 1.3.2 pH y actividad del agua.
 - 1.3.3 Elaboración en relación con las tensiones sobre las poblaciones microbianas.
2. Resultados para la salud pública.
 - 2.1 Manifestaciones de la enfermedad.
 - 2.2 Fundamento de los resultados biológicos finales del modelo.
3. Relación dosis-respuesta.
 - 3.1 Resumen de los datos disponibles.
 - 3.1.1 Enfermedad, dada una exposición.
 - 3.1.2 Secuelas, dada una enfermedad.
 - 3.1.3 Transmisión secundaria y terciaria.
 - 3.1.4 Muerte, dada una enfermedad.
 - 3.2 Modelo de dosis-respuesta.
 - 3.2.1 Fuentes de los datos utilizados.
 - 3.2.2 Postulados.

3.2.3 Modelos.

3.2.4 Bondad de ajuste de la distribución.

3.2.5 Incertidumbre y variabilidad en las estimaciones.

4. Validación y examen de expertos.

5. Referencias.

GLOSARIO

Notas: (1) Las fuentes figuran [numeradas] cuando procede y se indican al final del Apéndice.

(2) Algunas definiciones son generales, pero otras se aplican a una disciplina específica pudiéndose definir de forma diferente en otra disciplina. En algunos casos, las definiciones están asociadas a una determinada disciplina, en tal caso se indican como sigue: (ARM) para la evaluación de riesgos microbiológicos; (enfermedad) para procesos de enfermedades infecciosas; y (estadísticas) para terminología estadística.

----- § -----

Acción independiente: La probabilidad media de infección por microorganismo inoculado es independiente del número de microorganismos en el inóculo (enfermedad). [4]

Aleatoriedad inherente: Perturbaciones aleatorias que en principio son irreductibles, como el principio de incertidumbre de Heisenberg.

Alimento: Toda sustancia, elaborada, semielaborada o bruta que se destina al consumo humano, incluidas las bebidas, el chicle y cualesquiera otras sustancias que se utilicen en la fabricación, preparación o tratamiento de los “alimentos”, pero no incluye los cosméticos ni el tabaco ni las sustancias utilizadas solamente como medicamentos. [1]

Análisis de riesgos: Proceso que consta de tres componentes: *evaluación de riesgos*, *gestión de riesgos* y *comunicación de riesgos*. [1]

Análisis de sensibilidad: Un método utilizado para analizar el comportamiento de un modelo, midiendo las variaciones de salida que resultan de los cambios a su entrada. [10]

Análisis probabilístico: Análisis en el que se asignan distribuciones para representar la variabilidad o la incertidumbre en las cantidades. La forma del resultado de un análisis probabilístico es semejante a una distribución.

Asintomático: Que no muestra o provoca síntomas (un síntoma es una manifestación subjetiva de una enfermedad o la situación de un paciente, es decir, es el paciente quien percibe dicha manifestación; es un cambio de la situación del paciente indicativo de algún estado corporal o mental). Obsérvese que el síntoma es distinto del signo, que es una manifestación objetiva de una enfermedad, es decir, la manifestación que es perceptible por el médico que realiza el examen, en contraposición a las sensaciones subjetivas (síntomas) del paciente. [12]

Bondad de ajuste: Semejanza estadística de datos reales con un modelo, expresada como fortaleza o grado de ajuste del modelo

Brote (transmitido por los alimentos): Incidente en el que dos o más personas experimentan una enfermedad semejante tras la ingestión del mismo alimento o tras la ingestión de agua de la misma fuente y en el que de las pruebas epidemiológicas se deduce que el alimento o el agua es la fuente de la enfermedad.

Cadena de Markov Montecarlo: Método general de muestreo de distribuciones de probabilidad altamente dimensionales arbitrarias, tomando un recorrido aleatorio a través del espacio de la configuración. Se modifica el estado del sistema al azar de acuerdo con una norma fija de transición, generando así un recorrido aleatorio a través del espacio del estado, s_0, s_1, s_2, \dots . La definición de un

proceso de Markov es que el paso siguiente se elige a partir de la distribución de probabilidad que depende exclusivamente de la posición presente. De esta manera es muy fácil la expresión matemática. El proceso recibe a menudo el nombre de "la marcha del borracho" (estadística). [9]

Caracterización del peligro: Evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos nocivos para la salud relacionados con agentes biológicos, químicos y físicos que pueden estar presentes en los alimentos. En el caso de los agentes químicos, deberá realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta. En lo que respecta a los agentes biológicos o físicos, deberá realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta, si se dispone de los datos necesarios (ARM). [1]

Caracterización del riesgo: Estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluidas las incertidumbres concomitantes, de la probabilidad de que se produzca un efecto nocivo, conocido o potencial, y de su gravedad para la salud de una determinada población, basada en la *determinación del peligro, su caracterización y la evaluación de la exposición* (ARM). [1]

Comunicación de riesgos: Intercambio interactivo de información y opiniones a lo largo de todo el proceso de análisis de riesgos sobre los peligros y riesgos, los factores relacionados con los riesgos y las percepciones de los riesgos, entre las personas encargadas de la evaluación de los riesgos, las encargadas de la gestión de riesgos, los consumidores, la industria, la comunidad académica y otras partes interesadas, comprendida la explicación de los resultados de la *evaluación de los riesgos* y de los fundamentos de las decisiones relacionadas con la gestión de los riesgos. [1]

Criterio bayesiano de información (BIC): Véase: *Criterio de información de Akaike* (AIC).

Criterio de información de Akaike (AIC) y Criterio bayesiano de información (BIC): Son criterios que se utilizan en la selección de modelos para elegir el mejor entre un conjunto de modelos admisibles. Un modelo es mejor que otro si tiene un valor AIC (o BIC) menor. El AIC se basa en la distancia de Kullback-Leibler en la teoría de la información y el BIC se basa en una verosimilitud integrada en la teoría bayesiana. Si no aumenta la complejidad del modelo verdadero con el tamaño del conjunto de datos, es preferible el criterio BIC, y en caso contrario el AIC. [18]

Datos subrogados: Datos o mediciones sustitutivos sobre una sola cantidad utilizados en la estimación de valores análogos o correspondientes para otra cantidad.

Definición del caso: La definición del caso es un conjunto normalizado de criterios para decidir si un individuo se debe incluir entre los que tienen el estado de salud de que se trata. [15]

Detalle del modelo: Nivel de simplicidad o detalle asociado con las relaciones funcionales que se suponen en el modelo en comparación con las relaciones reales, pero desconocidas, en el sistema para el cual se crea.

Detección de quorum: La detección de quorum es una forma de comunicación entre las bacterias basada en el uso de moléculas de señalización que les permite coordinar su comportamiento. La acumulación de moléculas de señalización en el medio ambiente permite a una sola célula detectar el número de bacterias (densidad celular). Las respuestas del comportamiento pueden ser la adaptación a la disponibilidad de nutrientes, la defensa frente a otros microorganismos que puedan competir por los mismos nutrientes y la manera de evitar los compuestos tóxicos posiblemente peligrosos para la bacteria. Por ejemplo, es muy importante para las bacterias patógenas durante la infección de un huésped (por ejemplo personas, otros animales o plantas) coordinar su virulencia a fin de escapar a la respuesta inmunitaria del huésped, con el fin de poder establecer una infección eficaz.

Distribución contagiosa: Distribución de probabilidades que describe un proceso estocástico consistente en una combinación de dos o más procesos. También se denomina "distribución de mezcla" (estadística).

Distribución de muestreo: Distribución de probabilidad para una estadística.

Distribución de Poisson: Las distribuciones de Poisson representan el modelo de (algunas) variables aleatorias discretas (es decir, variables en las que se puede tomar sólo un número de valores distintos que se pueden contar, como 0, 1, 2, 3, 4,...). Lo normal es que una variable aleatoria de Poisson sea el recuento de número de casos que se producen en un intervalo de tiempo o un espacio determinados (estadística). [6]

Distribución de probabilidad subjetiva: Distribución de probabilidad que representa el convencimiento de una persona o un grupo acerca de la gama y la verosimilitud de los valores para una cantidad, basándose en el *parecer de experto* (véase) de esa persona o grupo.

Distribución de probabilidad: Función en la que para cada valor posible de una variable aleatoria *discreta* se toma la probabilidad de que se presente ese valor, o una curva en la que se especifica por medio de la superficie comprendida en un intervalo debajo de ella la probabilidad de que una variable aleatoria *continua* quede dentro del intervalo (función de densidad de la probabilidad).

Dosis: Cantidad de un patógeno que entra en un organismo o tiene una interacción con él. [11]

Efecto adverso: Cambio en la morfología, la fisiología, el crecimiento, el desarrollo o la duración de la vida de un organismo como consecuencia de una alteración de la capacidad funcional o de la capacidad para compensar el estrés adicional o aumento de la susceptibilidad a los efectos perjudiciales de otras influencias del medio ambiente. La decisión de si un efecto es adverso como requiere la valoración de un experto. [2]

Enfermedad: Estado caracterizado por una desviación pronunciada de un estado de salud normal. [12]

Entradas: Es lo que se incorpora o introduce, o bien que funciona o se utiliza en cualquier proceso o sistema (material o abstracto), como por ejemplo la información que se incorpora a un modelo.

Error aleatorio: Variaciones inexplicables, pero caracterizables, en mediciones repetidas de un valor verdadero fijo derivado de procesos que son aleatorios o estadísticamente independientes entre sí, como las imperfecciones en las técnicas de medición. Algunos errores aleatorios se pueden reducir mediante la preparación de técnicas perfeccionadas.

Error sistemático: Véase *sesgo*.

Estadística: Función de una muestra aleatoria de datos (por ejemplo media, desviación estándar, parámetros de distribución).

Estimación del riesgo: La información resultante de la caracterización del riesgo. [10]

Estructura del modelo: Conjunto de hipótesis y opciones de inferencia en que se basa un modelo, con inclusión de la teoría que le sirve de base, así como determinadas relaciones funcionales.

Evaluación cualitativa del riesgo: Una evaluación de riesgos basada en datos que, a pesar de no constituir una base suficiente para cálculos numéricos del riesgo, permiten, si se cuenta con un conocimiento previo de expertos y una identificación de las incertidumbres que conllevan, establecer una clasificación de los riesgos según su gravedad o separarlos en categorías descriptivas. [10]

Evaluación cuantitativa del riesgo: Una evaluación del riesgo que ofrece expresiones numéricas del mismo, así como una indicación de la incertidumbre que conlleva. [10]

Evaluación de la exposición: Evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la ingestión probable de agentes biológicos, químicos y físicos a través de los alimentos, así como de las exposiciones que se derivan de otras fuentes, si procede (ARM). [1]

Evaluación de la relación dosis-respuesta: Determinación de la relación entre la magnitud de la exposición (dosis) a un agente químico, biológico o físico y de la gravedad y/o frecuencia de los efectos nocivos conexos para la salud (respuesta) (ARM). [1]

Evaluación de riesgos: Proceso basado en conocimientos científicos, que consta de las siguientes fases: i) *identificación del peligro*, ii) *caracterización del peligro*, iii) *evaluación de la exposición*, y iv) *caracterización del riesgo*. [1]

Exactitud: Grado de acuerdo entre las predicciones medias de un modelo o el promedio de las mediciones y el valor verdadero de la cantidad que se predice o mide.

Gestión de riesgos: Proceso distinto de la *evaluación de riesgos* que consiste en ponderar las distintas opciones normativas, en consulta con todas las partes interesadas y teniendo en cuenta la *evaluación de riesgos* y otros factores relacionados con la protección de la salud de los consumidores y la promoción de prácticas comerciales equitativas y, si fuera necesario, en seleccionar las posibles medidas de prevención y control apropiadas. [1]

Hipótesis: Estructura que caracteriza la ruta probable que afecta a la inocuidad del producto alimenticio. Puede incluir aspectos de la elaboración, la inspección, el almacenamiento, la distribución y las prácticas de consumo. A cada hipótesis se aplican valores de probabilidad y gravedad. [17]

Identificación del peligro: Determinación de los agentes biológicos, químicos y físicos que pueden causar efectos nocivos para la salud y que pueden estar presentes en un determinado alimento o grupo de alimentos (ARM). [1]

Incertidumbre aleatoria: Es aleatorio lo que se debe a causas naturales o accidentales o pertenece a ellas y no se puede explicar con una teoría mecánica. En general se considera que es lo mismo que *variabilidad estocástica*.

Incertidumbre del modelo: Sesgo o imprecisión que se asocia con los compromisos adquiridos o falta de conocimiento suficiente para especificar la estructura y la calibración (estimación de los parámetros) de un modelo.

Incertidumbre estocástica: También conocida como *error aleatorio* (véase).

Incertidumbre: Falta de conocimiento con respecto al valor verdadero de una cantidad, como una característica específica (por ejemplo media, varianza) de una distribución de la variabilidad, o con respecto a las opciones apropiadas y adecuadas de inferencia que se han de usar para estructurar un modelo o hipótesis. También recibe los nombres de *modelo de incertidumbre* e *hipótesis de incertidumbre*. La falta de conocimiento o incertidumbre se puede reducir obteniendo más información mediante investigaciones y recopilación de datos, por ejemplo mediante la investigación de los mecanismos, tamaños mayores de muestras o muestras más representativas.

Infección: Entrada y reproducción del agente infeccioso en el organismo de una persona o un animal (enfermedad). [3]

Inferencia bayesiana: En la inferencia se utilizan datos para informarse de alguna cantidad incierta. El teorema de Bayes describe la manera de actualizar una distribución anterior de una cantidad incierta utilizando un modelo (que expresa la verosimilitud de los datos observados) para obtener una

distribución posterior. La inferencia bayesiana permite incorporar convicciones anteriores y puede afrontar problemas con datos insuficientes para una inferencia frecuentista.

Intervalo de confianza: Gama de valores inferidos o que se considera que contienen el valor real o verdadero de una cantidad incierta con un grado especificado de probabilidad. Los intervalos de confianza se pueden inferir tomando como base las *distribuciones muestrales* para una estadística.

Límites del modelo: Esferas de competencia determinadas del modelo, incluidos el tiempo, el espacio, los patógenos, las rutas y las poblaciones expuestas, y gamas aceptables de valores para cada entrada y conjuntamente entre todas las entradas para las cuales cumple el modelo los objetivos de calidad de los datos.

Método de detección: Este método tiene por objeto proporcionar sobreestimaciones prudentes de la exposición y el riesgo utilizando métodos de cálculo relativamente sencillos y rápidos y con necesidades relativamente bajas de entrada de datos. La finalidad de dichos métodos, modelos o técnicas es eliminar la necesidad de crear nuevos modelos más detallados para hipótesis que no provoquen niveles de exposición o riesgo suficientemente elevados como para ser motivo de una posible preocupación, o bien contribuyan a ellos. Si un método de detección indica que los niveles de exposición o riesgo son bajos, debe haber una confianza elevada de que las exposiciones o los niveles de riesgo reales son bajos. En cambio, si un método de detección indica que la exposición estimada o los niveles de riesgo son altos, se debe aplicar un método más refinado, puesto que el método de detección está deliberadamente sesgado. Véase *Método perfeccionado*.

Método perfeccionado: Este método tiene por objeto proporcionar una exposición y un riesgo exactos utilizando métodos suficientemente rigurosos y creíbles desde el punto de vista científico. La finalidad de tales métodos, modelos o técnicas es obtener una estimación exacta y precisa de la exposición o el riesgo, o de ambas cosas, en consonancia con los objetivos de calidad de los datos o las mejores prácticas, o ambas cosas.

Métodos bayesianos: Se trata de un enfoque -basado en el teorema de Bayes- que forma uno de los dos flujos de estadísticas. La *inferencia bayesiana* es muy fuerte cuando sólo se dispone de datos subjetivos y es útil para utilizar datos con objeto de mejorar la propia estimación de un parámetro.

Modelo: Conjunto de limitaciones que restringen los valores conjuntos posibles de varias cantidades. Es una hipótesis o sistema de convencimiento sobre la manera en que un sistema funciona o responde a los cambios en sus entradas. La finalidad del modelo es representar un sistema particular de interés con la exactitud y precisión necesarias con respecto a objetivos particulares de decisión.

Objetivo de calidad de los datos: Previsiones o metas en relación con la precisión y exactitud de las mediciones, las inferencias a partir de datos relativos a las distribuciones de las entradas y las predicciones del modelo.

Parámetro: Cantidad utilizada para calibrar o especificar un modelo, como los parámetros de un modelo de probabilidad (por ejemplo, la desviación media y estándar para una distribución normal). Los valores de los parámetros se seleccionan a menudo ajustando un modelo a un conjunto de datos de calibración.

Parecer de un experto: El parecer conlleva una formación razonada de una opinión. El experto es alguien con un conocimiento o experiencia especiales en relación con un problema particular. El parecer del experto está documentado y se puede explicar para responder a un examen externo.

Patógenos infecciosos, patógenos toxicoinfecciosos y patógenos toxicogénicos: Se diferencian tres clases amplias de patógenos transmitidos por los alimentos -infecciosos, toxicoinfecciosos o toxicogénicos- en función de sus modalidades de patogenicidad. Los patógenos infecciosos tienen normalmente un proceso de tres etapas mediante el cual provocan una respuesta patológica: ingestión

de células viables, unión de estas células a lugares específicos a lo largo del tracto gastrointestinal (o algún otro mecanismo para evitar su arrastre debido a la peristalsis) e invasión del epitelio (gastroenteritis) o de todo el organismo (septicemia). Los agentes toxicoinfecciosos siguen un proceso semejante de tres etapas, con la excepción de que en lugar de invadir el epitelio o el organismo permanecen en el tracto gastrointestinal, donde producen o liberan toxinas que afectan a puntos del epitelio y/o del interior del organismo. Las bacterias toxicogénicas se diferencian en que provocan la enfermedad produciendo toxinas en los alimentos antes de su ingestión. [16]

Patógenos toxicogénicos: Véase *patógenos infecciosos*.

Patógenos toxicoinfecciosos: Véase *patógenos infecciosos*.

Peligro: Agente biológico, químico o físico presente en el alimento, o una propiedad de éste, que puede provocar un efecto nocivo para la salud (ARM). [1]

Precisión: Medida de la reproducibilidad de las predicciones de un modelo o las mediciones repetidas, normalmente en función de la desviación estándar u otras medidas de la variación entre dichas predicciones o mediciones.

Probabilidad: Se define en función de la perspectiva filosófica, como sigue:

1. Frecuencia con que obtenemos muestras en una gama determinada o para una categoría específica (por ejemplo, la probabilidad de que una persona de tipo medio con una dosis media particular contraiga una enfermedad).
2. Grado de convencimiento con respecto a la verosimilitud de una gama o categoría particular.

Prueba de bondad de ajuste: Procedimiento para criticar y evaluar las posibles insuficiencias de un modelo de distribución de probabilidades con respecto a su capacidad de ajuste para representar un conjunto particular de observaciones.

Replicación: Método numérico -también conocido como **simulación de replicación**- para inferir distribuciones e intervalos de confianza en el muestreo para estadísticas de variables aleatorias. La metodología para estimar la incertidumbre conlleva la generación de subconjuntos de los datos tomando como base un muestreo aleatorio con sustituciones a medida que se toman muestras de los datos. Con este nuevo muestreo, cada dato está igualmente representado en el plan de aleatorización (estadística). [7]

Representatividad: Propiedad de una muestra (conjunto de observaciones) de ser característica del sistema del cual está tomada o que pretende representar, y por tanto apropiada para su uso como base a partir de la cual puedan hacerse inferencias. Una muestra es representativa si está libre de un sesgo inaceptablemente grande con respecto a un objetivo particular de calidad de datos.

Riesgo: Función de la probabilidad de un efecto nocivo para la salud y de la gravedad de dicho efecto, como consecuencia de un peligro o peligros presentes en los alimentos. [1]

Sesgo: Este término se refiere a la medida en que se aleja la estadística media del parámetro que estima, es decir, el error que surge al estimar una cantidad. También se denomina "error sistemático". Es la diferencia entre la media de un modelo de predicción o de un conjunto de mediciones y el valor verdadero de la cantidad que se predice o mide. Los errores debidos al azar se cancelan mutuamente a la larga, pero los del sesgo no (estadística). [6]

Tasa de ataque: Proporción de una población expuesta a un riesgo que se infecta o contrae una enfermedad clínica durante un período determinado de tiempo. [11]

Transparente: Característica de un proceso cuya justificación, lógica de desarrollo, obstáculos, postulados, juicios de valor, limitaciones e incertidumbres de la determinación alcanzada están explícitamente expresados, documentados y accesibles para su revisión. [10]

Umbral: Dosis de una sustancia o concentración de una exposición por debajo de la cual no se observa ni se espera que se produzca un efecto declarado (enfermedad). [5]

Validación: Comparación de las predicciones de un modelo con los valores de la cantidad o cantidades que se predicen estimados u observados de manera independiente y cuantificación de los sesgos en la predicción media y la precisión de las predicciones.

Variabilidad controlable: Fuentes de heterogeneidad de valores de tiempo, espacio o distintos miembros de una población que se pueden modificar en parte -por lo menos en principio- mediante una intervención, como una estrategia de control. Por ejemplo, la variabilidad en el historial de tiempo y temperatura del almacenamiento de alimentos entre diversos sistemas de almacenamiento influye en la variabilidad del crecimiento de patógenos entre las porciones de alimentos y en principio se puede modificar por medio de una estrategia de control. Tanto para el riesgo de la población como para el individual, la variabilidad controlable es un componente de la variabilidad global.

Variabilidad estocástica: Fuentes de heterogeneidad de valores asociados con los miembros de una población que son una propiedad fundamental del sistema natural y que en la práctica no se pueden modificar, estratificar o reducir mediante ninguna intervención. Por ejemplo, la variación de la susceptibilidad humana a la enfermedad para una dosis determinada para la cual no hay capacidad predictiva que permita distinguir la respuesta de una persona concreta de la de otra. La variabilidad estocástica contribuye a la variabilidad global para las medidas del riesgo individual y para el riesgo de la población.

Variabilidad interindividual: Véase *Variabilidad*.

Variabilidad intraindividual: Véase *Variabilidad*.

Variabilidad: Diferencias observadas atribuibles a una verdadera heterogeneidad o diversidad en una población o un parámetro de exposición. La variabilidad implica diferencias reales entre los miembros de esa población. Por ejemplo, distintos individuos tienen ingestas y susceptibilidad diferentes. Las diferencias a lo largo del tiempo para un individuo determinado se denominan **variabilidad intraindividual**. Las diferencias entre los miembros de una población en un momento determinado se denominan **variabilidad interindividual**. La variabilidad en la evaluación de riesgos microbianos no se puede reducir, sino sólo caracterizar con mayor precisión.

Verosimilitud: Probabilidad de los datos observados para diversos valores de los parámetros desconocidos del modelo (estadística). [3]

Fuentes de las definiciones

- [1] Comisión del Codex Alimentarius. 2001 Manual de procedimiento. 12ª edición. Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y Organización Mundial de la Salud.
- [2] OMS. 1994. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. *Criterios de salud ambiental*, N° 170.
- [3] Last, J.M. (ed). 1995. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. Nueva York, NY: Oxford University Press.

- [4] Meynell, G.G., & Stocker, B.A.D. 1957. Some hypotheses on the aetiology of fatal infections in partially resistant hosts and their application to mice challenged with *Salmonella paratyphi-B* or *Salmonella typhimurium* by intraperitoneal injection. *Journal of General Microbiology*, 16: 38–58.
- [5] OMS. 1999. Risk Assessment Terminology: methodological considerations and provisional results. Report on a WHO experiment. *Terminology Standardization and Harmonization*, vol. 2, nos. 1–4.
- [6] <http://www.stats.gla.ac.uk/steps/glossary/sampling.html>
- [7] <http://linkage.rockefeller.edu/wli/glossary/stat.html>
- [8] <http://inside.uidaho.edu/tutorial/gis/engine.asp?term=goodness-of-fit>
- [9] http://www.mcc.uiuc.edu/SummerSchool/David%20Ceperley/dmc_lec3.htm
- [10] Comisión del Codex Alimentarius. 1999. Principios y Directrices para la Aplicación de la Evaluación de Riesgos Microbiológicos. Doc. N° CAC/GL-30.
- [11] ILSI [Instituto Internacional de Ciencias de la Vida]. 2000. Revised framework for microbial risk assessment. ILSI, Washington.
- [12] *Dorland's illustrated medical dictionary*. Twenty-sixth edition. 1981. Filadelfia. W.B. Saunders Company.
- [13] Benenson, A.S. (ed). 1995. *Control of communicable diseases manual*. Sixth edition. Washington DC: American Public Health Association.
- [14] Anónimo. 2003. Risk assessment of food borne bacterial pathogens: quantitative methodology relevant for human exposure assessment. Bruselas, Comisión Europea, Dirección General de Salud y Protección del Consumidor.
- [15]. Gregg, M., Dicker, R.C., & Goodman, R.A. (eds). 1996. *Field epidemiology*. Nueva York, NY: Oxford Press.
- [16] Buchanan, R.L., Smith, J.L., & Long, W. 2000. Microbial risk assessment: dose-response relations and risk characterization. *International Journal of Food Microbiology*, 58: 159–172.
- [17] FAO/OMS. 1995. Application of risk analysis to food standards issues. Informe de una Consulta FAO/OMS de Expertos, Ginebra, Suiza, 13–17 de marzo de 1995. OMS, Ginebra.
- [18] Burnham, K.P., & Anderson, D.R. 1998. *Model selection and inference*. Springer.