

# APLICACIÓN DE DOS METODOLOGÍAS EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ANIMALES FALSOS NEGATIVOS Y PREVALENCIA APARENTE DE *ESCHERICHIA COLI* VERO TOXIGÉNICA

SIGNORINI, M. L.<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue comparar las aproximaciones determinística y estocástica en la estimación de la prevalencia aparente (PA) y el número de animales falsos negativos (FN) a *E. coli* VTEC en bovinos previo al sacrificio en el marco de una evaluación cuantitativa de riesgos. Se construyó un modelo empleando información científica publicada sobre prevalencia de *E. coli* VTEC en bovinos en Argentina, estadísticas de sacrificios en la Provincia de Santa Fe y el empleo de dos técnicas diagnósticas con diferentes características (Reveal™ y Separación Inmunomagnética, SIM). El número de animales FN luego de aplicar la técnica Reveal™ y SIM fueron, empleando el método determinístico, de 276.750 y 196.933, respectivamente; mientras que utilizando el método estocástico se determinó la forma de la distribución y el intervalo de confianza 95% fue de 275.750-277.661 y 196.101-197.765, respectivamente. La PA es mayor cuando se emplean técnicas con menor sensibilidad (0,4032 y 0,2865 para la técnica Reveal™ y SIM, respectivamente), por lo que deben corregirse las estimaciones de prevalencia utilizadas en las evaluaciones de riesgos considerando las características propias de las pruebas diagnósticas empleadas. El método determinístico arroja un valor puntual para cada variable de resultado, mientras que el abordaje estocástico genera una distribución de probabilidad para cada variable. La incorporación de la prevalencia de una enfermedad y la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica como variables estocásticas incorpora la variabilidad natural de la enfermedad y del desempeño de una prueba, permitiendo que los modelos de riesgos reflejen la real complejidad de los procesos.

*Palabras clave:* simulación estocástica, alimentos, cadena agroalimentaria.

## SUMMARY

### **Implementation of two methodologies in estimating the risk of false negatives and apparent prevalence of *E. coli* VTEC.**

The aim of this work was to compare the deterministic and stochastic approach for estimating the risk of false negative (FN) animals and apparent prevalence (AP) of *Escherichia coli* VTEC in cattle within a context of a quantitative risk assessment. A risk model was built using scientific information about the *E. coli* VTEC cattle prevalence in Argentina, slaughter statistics in the province of Santa Fe and the use of two diagnostic techniques (Reveal™ and Immunomagnetic separation, IMS) with

---

1. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – Investigador Asistente.

2. Departamento de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria EEA Rafaela.

Manuscrito recibido el 13 de junio de 2008 y aceptado para su publicación el 5 de septiembre de 2008.

different characteristics. The number of FN animals after applying the Reveal™ and IMS techniques were, using the deterministic approach, 276,750 and 196,933, respectively; while using the stochastic approach the 95% confidence interval was 275,750-277,661 and 196,101-197,765, respectively. AP was higher when using diagnostic techniques with less sensibility (0,4032 and 0,2865 for Reveal™ and IMS test, respectively), which underscores the need of evaluating the scientific published information in order to correct the estimates of prevalence used in the risk assessment depending on the characteristics of the diagnostic test used. Deterministic approach gives a specific value for each outcome variables, while the stochastic approach generates a probability distribution for each variable. Incorporating the disease prevalence and the sensitivity and specificity of a diagnostic test as stochastic variables incorporates the natural variability of the disease and allowing the probabilistic risk models reflect the processes complexity.

*Key words:* Stochastic simulation, food, food chain

## INTRODUCCIÓN

*Escherichia coli* productora de verotoxinas (tanto las cepas O157:H7 como no O157) (VTEC) es un serotipo de bacterias patógenas que se la ha asociado desde el año 1982 con colitis hemorrágica, pudiendo ocasionar síndromes post-diarréicos como el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) y la Púrpura Trombótica Trombocitopenia (Hussein & Bollinger, 2007; Viboud *et al.*, 1999). La tasa de incidencia del SUH, principal complicación de la infección por *E. coli* VTEC, en menores de 5 años de edad fue de 12,2 por 100.000, con una letalidad del 2 al 5%; en el año 2002. Adicionalmente, fue la primera causa de insuficiencia renal aguda y la segunda de insuficiencia renal crónica en niños. El 30% de los niños y adolescentes que reciben trasplante renal han padecido SUH (Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2005; Dirección de Epidemiología, 2001).

El bovino es el reservorio de *E. coli* VTEC, hallándose en diferentes concentraciones dentro de su tracto gastrointestinal. Debido a que la contaminación de las canales con materia fecal es, en la práctica, muy difícil de evitar al igual que la contaminación

cruzada entre canales, la identificación de animales que liberan el patógeno a través de sus heces previo al sacrificio, es una de las medidas de manejo que se ha sugerido para reducir los niveles de exposición por parte de los consumidores (Hancock *et al.*, 2001; Elder *et al.*, 2000).

Dado que los peligros pueden ingresar en la cadena alimentaria desde la producción primaria y pueden continuar introduciéndose y agravándose en cualquiera de los puntos de la cadena, los programas de inocuidad de los alimentos se centran cada vez más en el enfoque “de la granja a la mesa”, como medio eficaz de reducir los peligros transmitidos por los alimentos (FAO, 2004). Durante la última década, los sistemas regulatorios tendieron hacia un enfoque de evaluación de riesgos basado en un mejor conocimiento científico de las enfermedades transmitidas por los alimentos y sus causas (Hoorns-tra y Notermans, 2001).

En el marco de una evaluación cuantitativa de riesgos, puede ser necesario modelar el impacto de una enfermedad en los animales sobre el riesgo de contaminación de los productos destinados al consumo humano, teniendo especial relevancia el análisis del número de animales falsos negativos (FN)

que ingresarían a la cadena agroalimentaria y la prevalencia aparente (PA) obtenida al emplear una determinada prueba diagnóstica; aspectos que variarán dependiendo de las características de la prueba diagnóstica y de la prevalencia real de la enfermedad en la población.

El número de animales que son falsamente considerados como negativos por la prueba diagnóstica son de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública, ya que ingresarán a la cadena agroalimentaria animales que liberan el microorganismo en sus heces, lo que trae aparejado un riesgo de contaminación de la canal y contaminar en forma cruzada otras canales libres del patógeno. Por otro lado, la sobre-estimación de la prevalencia puede adquirirse durante la vigilancia epidemiológica de las enfermedades una gran importancia, particularmente de índole económica, al rechazar o tratar de forma diferenciada a los animales que resultasen positivos a la prueba diagnóstica.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la aproximación determinística con respecto a la alternativa estocástica para abordar el impacto de la PA y el número de animales FN a *E. coli* VTEC al emplear dos técnicas diagnósticas con diferentes características en un contexto de evaluación cuantitativa de riesgos en la salud humana por consumo de carne en la Provincia de Santa Fe (Argentina).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se procedió a construir un modelo que, dentro de un contexto de evaluación cuantitativa de riesgos de *E. coli* VTEC, reflejara la situación real del ingreso de animales al sacrificio y faenado en la Provincia de Santa Fe, Argentina; considerando para esto la siguiente información:

### **Número de animales faenados**

Se analizaron los datos de animales faenados en la provincia de Santa Fe durante el período 2003-2007, empleando la información estadística de la Oficina Nacional de Control Comercial Agropecuario, siendo en promedio para dicho período de 2.572.268 animales (ONCCA, 2008).

### **Prevalencia de *E. coli* VTEC en bovinos**

Sanz *et al.* (1998), en un estudio realizado en la provincia de Buenos Aires, Argentina, indicaron que la prevalencia estimada de *E. coli* VTEC era, en los bovinos jóvenes, de aproximadamente 29%. Dicho estudio se basó en la recolección de hisopados anales y su análisis mediante cultivo microbiológico y PCR. No todas las cepas de *E. coli* VTEC son patógenas, quedando restringida esta condición a ciertos grupos que poseen los factores de virulencia asociados con la generación de la patología en el humano. Para los fines de este artículo se utilizó la prevalencia del grupo en general ya que la corrección para estimar la prevalencia exclusivamente de grupos patógenos escapa a los objetivos que se persiguen. No obstante, dicha corrección deberá realizarse en una etapa posterior de la evaluación cuantitativa de riesgos.

### **Técnicas diagnósticas**

Se compararon los resultados al emplear dos técnicas diagnósticas, la separación inmunomagnética (SIM) y una metodología comercial rápida basada en el test de ELISA (Reveal™).

La técnica de SIM comienza con un cultivo de la muestra a analizar en el caldo triptonsoya modificado (agregado de intermediarios del ciclo de Krebs, amortiguador fosfato y novobiocina) e incubándose duran-

te 24 horas a 41,5°C. Una vez finalizada la incubación se toma 1 ml del caldo y, previo lavado de las células, se resuspende en caldo nutritivo y se siembra en agar McConkey cefixima telurito sorbitol (CT-SMAC). Las colonias que en dicho medio no fermenten el sorbitol, son analizadas en busca de aglutinación en latex empleando anticuerpos específicos. La sensibilidad y especificidad de esta prueba diagnóstica es de 73,6% y 89,7%, respectivamente (Chapman *et al.*, 2001).

La técnica Reveal™ parte de un preenriquecimiento en caldo triptona soya modificado al igual que en la técnica anterior. Posteriormente se toman 120 µl de dicho caldo y se lo coloca en un pozo de reacción del kit comercial, obteniendo el resultado luego de transcurridos 20 minutos. La sensibilidad de la prueba es de 62,9%, mientras que su especificidad es de 68,9% (Chapman *et al.*, 2001). La ventaja de esta técnica radica en su rapidez y que no requiere equipo sofisticado ni personal altamente entrenado.

### **Construcción del modelo**

Para realizar el abordaje estocástico, se construyó un modelo en el cual los animales faenados anualmente en los frigoríficos de la Provincia de Santa Fe fueron analizados por las dos técnicas diagnósticas analizadas, calculándose para ambas, el número de animales FN y la PA. El modelo se integró en el programa @Risk versión 4.5 (Palisade, Newfield, NY) y se corrieron 1.000 simulaciones del mismo para cada una de las técnicas diagnósticas analizadas empleando la metodología de muestreo del Hipercubo Latino. Este modelo cuantitativo se caracteriza porque tanto las variables de entrada que alimentan el modelo como las de salida (resultados o variables de interés) se expresan matemáticamente, generalmente como distribuciones de probabilidad que reflejan

la variabilidad natural de las mismas.

Una vez realizadas las dos aproximaciones, se procedió a analizar los resultados, comparando inicialmente la información generada por el método determinístico en comparación con el método estocástico. Adicionalmente se analizó la distribución de animales FN en la población de interés y la PA a partir del empleo de las dos técnicas diagnósticas evaluadas.

### **Ajuste de la prevalencia real (PR) de la enfermedad**

Se procedió a estimar la PR a partir de la PA y de la sensibilidad y especificidad de cada prueba diagnóstica. Para ello se empleó la siguiente ecuación (Marchevsky, 1974):

$$PR = \frac{PA - (1 - \text{Especificidad})}{1 - [(1 - \text{Especificidad}) + (1 - \text{Sensibilidad})]}$$

En esta ecuación, a la proporción de animales que fueron considerados como positivos por la prueba diagnóstica se le resta la proporción de individuos que fueron falsamente identificados como positivos y posteriormente se corrige el resultado dividiéndolo por la fracción de individuos que fueron correctamente identificados por la prueba diagnóstica.

### **Combinación de pruebas diagnósticas**

Se procedió a modelar el impacto en el número de animales FN que resultarían de aplicar en serie las dos técnicas diagnósticas evaluadas. Se consideró la aplicación inicial de la técnica rápida y a los animales que fueron detectados como negativos se les realizó la SIM. Se corrió una simulación del modelo con 1.000 iteraciones.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**A) APROXIMACIÓN DETERMINÍSTICA Y ESTOCÁSTICA AL RIESGO**

**1. Método determinístico**

Este es el tratamiento tradicional del problema y contempla los siguientes pasos:

a) En una población objetivo de 2.572.268 animales sacrificados y faenados anualmente, en promedio, en los frigoríficos de la Provincia de Santa Fe y con una prevalencia estimada de la enfermedad de 0,29 (Sanz *et al.*, 1998), habrá 745.958 animales padeciendo la enfermedad al momento de ingresar al sacrificio.

Animales enfermos = Población objetivo x Prevalencia estimada de la enfermedad

b) La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la proporción de animales que, estando enfermos, son detectados como positivos; por lo que, empleando la técnica rápida (Reveal™) el 62,9% de los 745.958 animales enfermos serán detectados como tales por parte de la prueba diagnóstica. Para

el caso de la técnica de SIM, la proporción de animales enfermos detectados será del 73,6%.

Animales verdaderos positivos = Animales enfermos x Sensibilidad

c) Por otro lado, considerando a los 1.826.310 animales que de acuerdo a la prevalencia estimada no estarán liberando el patógeno en sus heces y que la especificidad de la prueba diagnóstica es la proporción de animales que estando sanos son detectados como negativos, habrá 1.258.328 animales verdaderos negativos si empleamos la técnica Reveal™ y 1.638.310 animales si se utiliza la técnica de SIM.

Animales verdaderos negativos = Animales sanos x Especificidad

El resultado final de este proceso se presenta en el cuadro 1. En este modelo, también llamado análisis puntual, tanto las variables de entrada como de salida están expresados como números simples o valores puntuales.

Cuadro 1: Aproximación tradicional o determinística empleando las dos técnicas diagnósticas.

A)

	Enfermo	Sano
Positivo	469.208	567.982
Negativo	276.750	1.258.328
TOTAL	745.958	1.826.310

B)

	Enfermo	Sano
Positivo	549.025	188.110
Negativo	196.933	1.638.200
TOTAL	745.958	1.826.310

A) Técnica Reveal™ y  
B) Técnica de SIM

## 2.- Método estocástico

Este método parte de la premisa que la prevalencia no sólo puede concebirse como la proporción de animales enfermos dentro de una población específica sino que se puede interpretar como la probabilidad de seleccionar un animal enfermo en una población objetivo. Teniendo en cuenta que el evento que estamos considerando tiene dos posibles resultados mutuamente excluyentes (presenta o no presenta *E. coli* VTEC en las heces) y que la condición de un animal es independiente de la condición sanitaria de cualquiera de los otros animales que conforman la población objetivo, el número de animales enfermos dentro de esta población sigue una distribución binomial, con parámetros  $n$  (número de animales en la población) y  $p$  (prevalencia de la enfermedad en la población), siendo en nuestro estudio:

$$P(\text{animal enfermo}) \sim \text{Binomial}(2.572.268; 0,29)$$

A diferencia del método determinístico que sólo da un resultado posible (valor puntual), el método estocástico ofrece una

serie de resultados que en conjunto siguen una distribución binomial (figura 1), incorporando de esta forma la variabilidad natural de la enfermedad dentro de la población considerada. La media de dicha distribución será el mismo valor que el obtenido a través de la metodología determinística, ya que el valor medio de una distribución binomial es igual al número de animales por la probabilidad de presentar el microorganismo en sus heces ( $n \times p$ ). El número de animales sanos se obtendrá restando el número de animales que conforman el lote (2.572.268) menos el número de animales que liberan *E. coli* VTEC.

Para completar la columna de animales que liberan la bacteria, se considera a la sensibilidad como una probabilidad y debido a que cumple con los supuestos de la probabilidad binomial, se calcula el número de animales que estando enfermos son detectados como positivos a la prueba diagnóstica como una función de distribución binomial, con parámetros  $n$  (distribución del número de animales enfermos) y  $p$  (sensibilidad de la prueba diagnóstica).

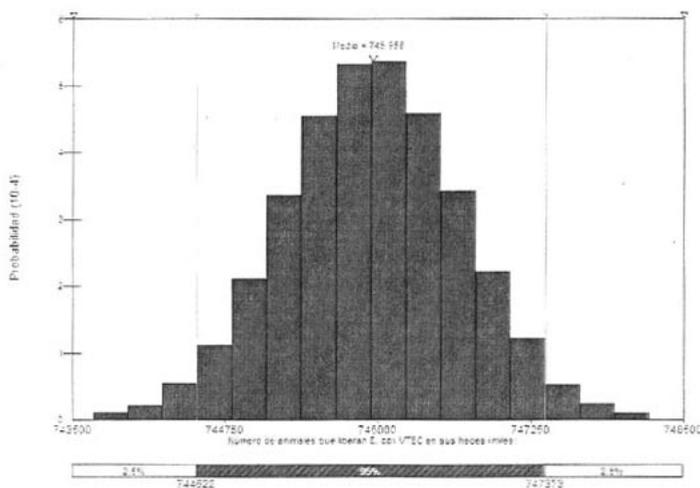


Figura 1: Distribución de probabilidad del número de animales que liberan VTEC en sus heces producto de una simulación del modelo con 1.000 iteraciones.

*Prueba Reveal™: P (animal verdadero positivo) ~ Binomial (animales enfermos; 0,629)*

*Prueba SIM: P (animal verdadero positivo) ~ Binomial(animales enfermos; 0,736)*

El número de animales FN surge de la resta entre el total de animales enfermos menos los detectados como positivos por cada una de las pruebas diagnósticas analizadas. De igual manera se procede para el cálculo de las restantes casillas de la tabla de 2x2 al considerar que el número de animales que estando sanos son detectados como negativos por la prueba diagnóstica, sigue una distribución binomial, con parámetros  $n$  (distribución del número de animales sanos) y  $p$  (especificidad de la prueba diagnóstica).

*Prueba Reveal™: P (animal verdadero negativo) ~ Binomial (animales sanos; 0,689)*

*Prueba SIM: P (animal verdadero negativo) ~ Binomial (animales sanos; 0,897)*

El número de animales falsos positivos (FP) resulta de la resta entre el total de animales sanos menos los verdaderos negativos resultantes de la aplicación de cada una de las técnicas diagnósticas.

Existen dos aspectos importantes a considerar en una evaluación de riesgos, la variabilidad e incertidumbre de las variables a incorporar en el modelo. En nuestro caso, al asumir la prevalencia de la enfermedad y la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas como variables estocásticas, estamos reconociendo la variabilidad natural de la enfermedad y la variabilidad en el desempeño de las pruebas diagnósticas utilizadas. Si bien este artículo no preten-

de profundizar en la incorporación de la incertidumbre en las variables de entrada de un modelo, es necesario aclarar que la incertidumbre que se tenga sobre el verdadero valor de un parámetro (por ejemplo, prevalencia de enfermedad de 0,29) puede ser considerada mediante la incorporación de una distribución de probabilidad (generalmente una distribución Beta).

Una vez cargado el modelo, se realizó una corrida con 1.000 iteraciones, generando igual número de escenarios posibles con las distribuciones de probabilidad elegidas seleccionando los datos de cada distribución de manera probabilística.

Considerando el tratamiento determinístico del problema, se concluye que el número de animales que eliminan *E. coli* VTEC en sus heces al momento del sacrificio fue de 745.958, mientras que con el análisis estocástico resultó que el número de animales enfermos sigue una distribución binomial cuya media es igual a 745.958 animales, pero el 95% de los datos se agrupan entre 744.522 y 747.373 animales. Entre estos dos valores límites, la forma en que se distribuyen los posibles resultados se observa en la figura 1. De esta manera, la aproximación estocástica tiene en cuenta la variabilidad natural de la enfermedad presente en la población, considerando además que el proceso de selección de animales dentro de un determinado lote, sigue principios probabilísticos que deben considerarse a la hora de realizar una evaluación cuantitativa de riesgos que refleje la realidad de manera más apropiada.

Si bien es posible calcular los límites de un intervalo de confianza del 95% empleando el método determinístico, a medida que el modelo a generar se torna más complejo y aumenta el número de variables, analizar escenarios resulta cada vez más difícil por el número creciente de combinaciones posibles. Por ejemplo, si el modelo tuviera

cuatro variables, cada una de ellas con una media, un límite inferior y uno superior (confianza del 95%), se generarían 81 (3<sup>4</sup>) posibles escenarios (Vose, 1997). A través del método determinístico solo obtendríamos los límites para un determinado nivel de confianza pero no se analizaría la forma que sigue la distribución probabilística de los resultados obtenidos entre esos dos valores límites. El método estocástico, por su parte, permite incluir en la construcción del modelo las incertidumbres asociadas con los parámetros de las variables de entrada (por ejemplo: prevalencia, sensibilidad, especificidad, etc.).

### **Evaluación de las técnicas diagnósticas en el modelo de riesgos**

Dadas las ventajas que el enfoque estocástico ofrece para el análisis de los datos de prevalencia de enfermedades en animales en el marco de evaluaciones cuantitativas de riesgos, el análisis de los animales FN y la PA de la enfermedad en los animales sacrificados, se realizará con esta aproximación.

Aplicando la técnica Reveal™ a la totalidad de los animales sacrificados en la Provincia de Santa Fe, el número de FN sería, en promedio, de 276.750, siendo los límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 275.750 y 277.661 animales, respectivamente. El número promedio de animales FN obtenidos al aplicar la técnica de SIM fue de 196.933 (IC95% 196.101 -197.765), es decir, aproximadamente 80.000 animales menos que con la técnica rápida (figura 2).

El número de animales FN en una población está relacionado con la sensibilidad de la prueba diagnóstica empleada (proporción de FN = 1 – sensibilidad de la prueba diagnóstica) (Tarabla, 2000). Si bien las dos técnicas analizadas en el presente trabajo tienen sensibilidades bajas, la técnica rápida

muestra una sensibilidad menor que la de SIM (62,9% vs. 73,6%), lo que explica el mayor número de diagnósticos FN.

Los animales FN son de gran importancia en el contexto de las evaluaciones cuantitativas de riesgos por su impacto en la salud pública. De acuerdo al presente estudio, emplear una técnica menos sensible equivale a no reconocer como enfermos aproximadamente 80.000 animales adicionales, los cuales están liberando *E. coli* VTEC en sus heces, contaminando sus pieles y por ende, la canal durante el proceso de faenado. Un estudio realizado por Elder *et al.* (2000) demuestra que por cada animal que libera el patógeno a través de su materia fecal se contaminan 0,5 canales adicionales por efecto de la contaminación cruzada, lo que incrementa aún más el riesgo de padecer la enfermedad por consumo de carne o productos cárnicos.

El número de animales FN no solo está influenciado por la sensibilidad de la prueba diagnóstica sino que este efecto es mayor aún cuando la PR de la enfermedad es alta, tal y como se presenta la prevalencia de *E. coli* VTEC en los rodeos previos al sacrificio en nuestro país. Lo anterior demuestra la importancia que tiene para la salud pública el empleo de técnicas diagnósticas con elevada sensibilidad para reducir el número de animales contaminados por el patógeno que puedan ingresar a la cadena alimentaria sin ser detectados.

### **Ajuste de la prevalencia real de la enfermedad**

La PA de *E. coli* VTEC en los animales que son sacrificados anualmente en la Provincia de Santa Fe se obtuvo a partir de la aplicación de las técnicas de diagnóstico empleadas. Para el caso de la técnica rápida Reveal™ la misma fue, en promedio de 0,4032 (IC95% 0,4026 – 0,4038), mientras

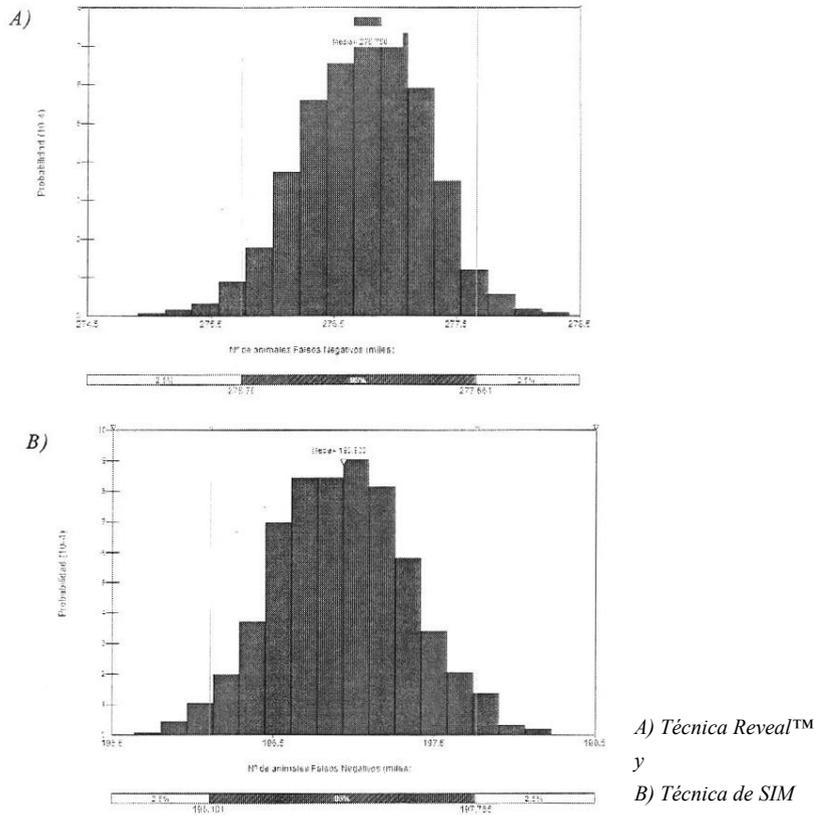


Figura 2: Distribución de probabilidad del número de animales FN producto de una simulación del modelo con 1.000 iteraciones.

que para SIM, la PA fue, en promedio, de 0,2865 (IC95% 0,286 – 0,2871) (figura 3). En términos numéricos lo anterior significa que con la técnica rápida se incluirán aproximadamente 380.000 animales falsos positivos más que si se aplica la técnica SIM y una importante sobre-estimación del riesgo que puede conducir a definir estrategias de manejo del riesgo equivocadas por parte de los tomadores de decisión. La PA surge de computar como enfermos a todos los animales que son positivos a una determinada prueba diagnóstica (verdaderos y falsos positivos) y como tal es una estimación sesgada de la verdadera prevalencia de la enfermedad.

La magnitud del sesgo dependerá de las características de la prueba (sensibilidad y especificidad) y de la prevalencia real de la enfermedad (Tarabla, 2000).

Como ya se ha mencionado, se reportó que la prevalencia de *E. coli* VTEC en los bovinos de Argentina es de 0,29 por lo que empleando en una evaluación cuantitativa de riesgos el dato de prevalencia obtenido a partir de la aplicación de la técnica rápida se sobre-estimaría la verdadera prevalencia de la enfermedad, mientras que la técnica de SIM genera un valor más cercano a la realidad.

Para la realización de una evaluación

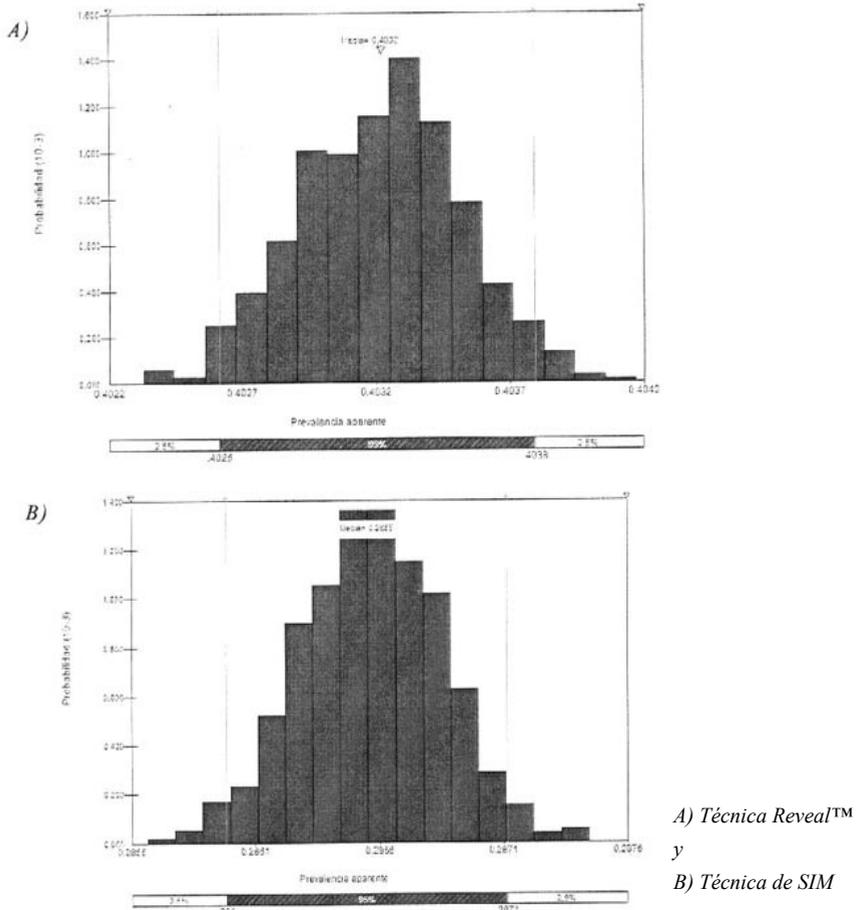


Figura 3: Distribución de probabilidad de la PA producto de una simulación del modelo con 1.000 iteraciones.

cuantitativa de riesgos, el evaluador emplea los datos científicos disponibles para estimar la probabilidad de que un animal enfermo ingrese a la cadena agroalimentaria. Pero dicha prevalencia, como hemos visto, es aparente al reflejar los animales que han dado positivos a una determinada técnica diagnóstica y no siempre se ajusta a la PR de la enfermedad en la población ya que su aproximación estará influenciada por las características de dicha prueba. Lo anterior obliga al evaluador a “corregir” la prevalencia antes de emplearla en las evaluaciones de riesgos. La corrección puede realizarse de

dos formas, a) mediante la definición de distribuciones de probabilidad que contemplen las incertidumbres asociadas a la estimación o, b) mediante el cálculo de la prevalencia real a partir de la PA y las características de la prueba diagnóstica empleada, la cual se aborda en el presente trabajo.

La estimación de la PR de una enfermedad puede ser estimada a partir de la PA, la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica (Marchevsky, 1974). Aplicando esta corrección, la PR estimada a partir de los datos generados por la utilización de la técnica de SIM y Reveal™ fue, en ambos

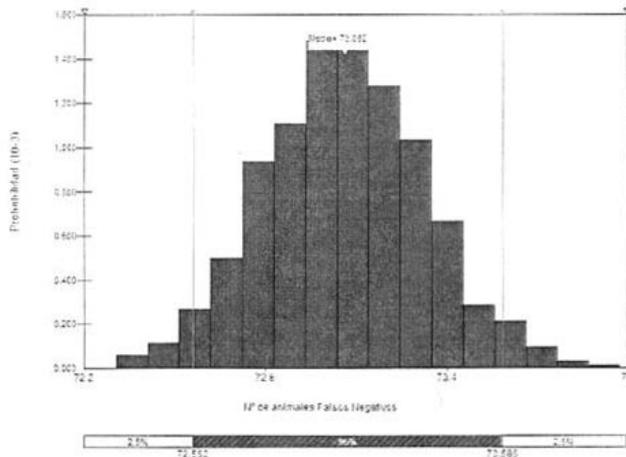


Figura 4: Distribución de probabilidad del número de animales FN producto de una simulación del modelo con 1.000 iteraciones.

casos de 0,2891, con límites inferior y superior para intervalos de confianza (95%) para ambas pruebas de 0,2885 – 0,2898 y 0,2877 – 0,2907, respectivamente. Como se puede observar, el ajuste ofrece valores de prevalencia muy similares a la prevalencia real reportada inicialmente, pudiéndose emplear en las distribuciones de probabilidad de una evaluación cuantitativa de riesgos.

De no realizarse la corrección anterior se considerará a un gran número de animales como positivos sin que estén liberando el patógeno con sus heces. Si bien lo anterior no presenta un riesgo a la salud pública debido a que los animales falsos positivos no incrementan el riesgo de transmisión de la enfermedad a lo largo de la cadena agroalimentaria, implica que se destinen mayores esfuerzos y recursos (dinero, personal, etc.) de los que serían necesarios para la correcta gestión del riesgo.

**Combinación de pruebas diagnósticas**

Los modelos determinístico y estocástico son solo aproximaciones para modelar el comportamiento de las enfermedades en una población, pero, aún con las ventajas

que presenta el modelo estocástico, no se logra resolver el problema del número de animales que serán detectados como FN ya que lo anterior está relacionado con las características intrínsecas de las pruebas diagnósticas y con la prevalencia de la enfermedad. Si el objetivo del programa de vigilancia epidemiológica fuera reducir el número de animales que ingresen a la cadena alimentaria liberando *E. coli* VTEC en sus heces, podríamos recurrir a la combinación de pruebas diagnósticas.

Cuando se simuló la aplicación de las dos técnicas diagnósticas en serie, el promedio de animales que serían detectados falsamente como negativos se redujo a 73.062 (IC95% 72.562 – 73.586), es decir, se evitaría que aproximadamente 120.000 animales que liberan *E. coli* VTEC en sus heces ingresen a la cadena alimentaria sin ser detectados (figura 4).

**CONCLUSIONES**

A través de este trabajo se pudieron analizar las diferencias existentes entre las aproximaciones determinística y estocástica para la estimación de la prevalencia de *E. coli* VTEC

en bovinos y el número de animales FN en el marco de una evaluación de riesgos. El método determinístico nos arroja un valor puntual para cada una de las variables de resultado, mientras que el abordaje estocástico, al tener en cuenta la variabilidad natural de la enfermedad, genera como resultado una distribución de probabilidad para cada variable. Adicionalmente, con el método determinístico solo podríamos obtener los límites para un determinado nivel de confianza pero no podríamos analizar la forma que adopta la distribución probabilística de los resultados obtenidos entre esos dos valores límites. El método estocástico permite construir modelos complejos en los cuales interactúen un gran número de variables de entrada y modelar sus incertidumbres, con la finalidad de generar resultados en las variables que sean de interés del evaluador, lo que resultaría una tarea ardua de realizar empleando el método determinístico. Para realizar la estimación de la prevalencia de la enfermedad, se debe analizar detalladamente la información contenida en los estudios científicos, para corregir las estimaciones de prevalencia en función de las características propias de la prueba diagnóstica (sensibilidad y especificidad) empleada. Utilizar técnicas diagnósticas con baja especificidad implica una sobreestimación de la PA y puede conducir a la toma de decisiones erróneas en materia de gestión del riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- CHAPMAN, P.A.; ELLIN, M. & ASHTON, R.** 2001. A comparison of immunomagnetic separation and culture, RevealTM and VIPTM for the detection of *E. coli* O157 in enrichment cultures of naturally-contaminated raw beef, lamb and mixed meat products. *Letters in Applied Microbiology*, 32: 171-175.
- DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA.** 2001. Boletín Epidemiológico Nacional 2000-2001. Ministerio de Salud, p 45.
- ELDER, R.O.; KEEN, J.E.; SIRAGUSA, G.R.; BARKOCY-GALLAGHER, A.B.; KO-OH-MARAIE, M. & LAEGREID, W.W.** 2000. Correlation of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 prevalence in feces, hides, and carcasses of beef cattle during processing. *PNAS*, 97 (7): 2999-3003.
- FAO.** 2004. Garantía de la inocuidad y calidad de los alimentos. Directrices para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de control de los alimentos. Estudio FAO Alimentación y Nutrición. Ed. FAO, Roma (Italia) pp. 93.
- MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE DE LA NACIÓN.** 2005. Diarrea aguda en Argentina. Precauciones especiales durante el período de verano. *Epi-Noticias*, 527:1-3.
- HANCOCK, D.; BESSER, T.; LEJEUNE, J.; DAVIS, M. & RICE, D.** 2001. The control of VTEC in the animal reservoir. *International Journal of Food Microbiology*, 66:71-78.
- HOORNSTRA, E. & NOTERMANS, S.** 2001. Quantitative microbiological risk assessment. *International Journal of Food Microbiology*, 66:21-29.
- HUSSEIN, H.S. & BOLLINGER, L.M.** 2005. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef. *Meat Science*, 71:676-689.
- MARCHEVSKY, N.** 1974. Errores en las estimaciones de prevalencia en estudios de población: Un método para calcular la prevalencia real. *Zoonosis*, 16:81-109.
- ONCCA.** 2008. [http://www.oncca.gov.ar/principal.php?nvx\\_ver=158&nvx\\_pseccion=74](http://www.oncca.gov.ar/principal.php?nvx_ver=158&nvx_pseccion=74). Fecha de acceso: 25 de abril de 2008.
- SANZ ME, VINAS MR & PARMA AE.** 1998. Prevalence of bovine verotoxin-producing *Escherichia coli* in Argentina. *European Journal of Epidemiology*, 14 (4):399-403.

**TARABLA H.** 2000. Epidemiología Diagnóstica. Centro de Publicaciones, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe (Argentina), págs.. 120. ISBN 987-508-127-2

**VIBOUD, G.I.; JOUVE, M.J.; BINSZTEIN, N.; VERGARA, M.; RIVAS, M.; QUIROGA, M. & SVENNERHOLM, A.M.** 1999. Prospective cohort study of enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in Argentinean children. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(9):2829-2833.

**VOSE, D.** 1997. Risk analysis in relation to the importation and exportation of animal products. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 16 (1):17-29.