



FOCUS on Field Epidemiology

Enfoque en Epidemiología de Campo

Generación de Hipótesis Durante Brotes Epidémicos

¿Qué se entiende por generación de hipótesis y por qué es importante?

Estas conduciendo por la supercarretera de Internet con la brisa golpeando tu rostro. Tus dedos se mueven a toda velocidad; eres uno con la era digital. Esto es bueno, pues tu departamento tiene problemas serios. Por todas partes hay personas enfermas con un cuadro de tipo gastrointestinal acompañado de otros síntomas, y ninguno de los agentes usualmente sospechosos parece estar relacionado con el brote. ¡Pero en Internet, tu puedes encontrar la solución a casi todo! Con sorprendente habilidad, navegas por la literatura médica disponible en línea, las páginas electrónicas del departamento de salud regional y la página del CDC. Por desgracia, tu búsqueda no es fructífera y no encuentras la solución a tu problema. “¿Qué vamos a hacer?” le exclamas a tu colaborador. “¿Como vamos a saber que está enfermando a estas personas?”

“Pues bien,” contesta tu colaborador, “podríamos empezar por generar una hipótesis.”

En una investigación de brote, una hipótesis es una “conjetura” sobre la fuente probable del brote. Generar hipótesis sobre las causas potenciales de la enfermedad le permite a los investigadores probarlas posteriormente en un estudio analítico (ediciones futuras de FOCUS abordarán estudios analíticos). La generación de hipótesis es fundamental porque el éxito de una investigación de brote depende mucho de la calidad de la hipótesis.

Perspectiva General de la Generación de Hipótesis

Cuando un brote ha sido identificado, usualmente se obtienen datos demográficos, clínicos, o de laboratorio de los departamentos de salud, médicos o laboratorios, y son organizados en un registro lineal de casos (El volumen 1, numero 4 de FOCUS presenta más información sobre registros lineales). El próximo paso en la investigación es la generación de hipótesis sobre la causa del brote. Este paso consiste en revisar la información disponible en la literatura y administrar a algunos pacientes caso un cuestionario generador de hipótesis con preguntas abiertas para tratar de identificar fuentes probables de exposición. Luego, basado en la información del registro lineal, los resultados de la revisión de la literatura y/o el cuestionario generador de hipótesis, se pueden desarrollar hipótesis específicas sobre la causa del brote y administrar un segundo cuestionario estructurado para probar hipótesis. Los resultados obtenidos de este segundo cuestionario pueden ser usados para probar la hipótesis un en estudio epidemiológico analítico.

Aquí, describimos varias maneras para generar hipótesis.

Revisar la literatura médica, epidemiológica, microbiológica y veterinaria (si es pertinente), y hablar con otros expertos en el área para aprender sobre brotes similares ocurridos con anterioridad puede proveer pistas sobre los posibles agentes causales o la probable exposición.

- Ejemplo: Si un agente causal aún

CONTRIBUTORS

Autor:

Michelle Torok, MPH

Críticos:

Amy Nelson, PhD, MPH

FOCUS Workgroup*

Dante D. Cáceres, DVM, MPH

(Versión en español)

Gloria C. Mejía, DDS, MPH, PhD

(Versión en español)

Editores de Producción:

Lorraine Alexander, DrPH

Gloria C. Mejía, DDS, MPH, PhD

Jefe de Edición:

Pia D.M. MacDonald, PhD, MPH

Traducción al español por Abigail Zeveloff

* Todos los miembros del Grupo de Trabajo FOCUS están nombrados en la última página de la publicación.



UNC
SCHOOL OF
PUBLIC HEALTH

**NORTH CAROLINA
CENTER FOR PUBLIC
HEALTH PREPAREDNESS**

The North Carolina Center for Public Health Preparedness is funded by Grant/Cooperative Agreement Number U90/CCU424255 from the Centers for Disease Control and Prevention. The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the views of the CDC.

no ha sido identificado en un brote de enfermedad diarreica, una revisión de la literatura podría revelar que microorganismos como *Cyclospora*, *Shigella*, *Salmonella*, virus de Norwalk, *Giardia*, y *E Coli* han sido asociados con brotes de diarrea en el pasado. Esta información puede ayudar a que los investigadores enfoquen su lista de agentes etiológicos posibles y generen hipótesis sobre la fuente o el medio de transmisión del brote bajo investigación.

Revisiones de la literatura son útiles para identificar organismos, factores del riesgo, y fuentes de exposición que han sido observadas anteriormente. Sin embargo, es importante reconocer que algunos brotes son ocasionados por agentes causales no reconocidos previamente, o a través de modos de transmisión desconocidos.

- Ejemplo: En 1993, en el suroeste de Estados Unidos, un brote de enfermedad respiratoria aguda resulto ser causado por el virus hanta. Previamente, el hantavirus no había sido asociado con enfermedad aguda en el hemisferio occidental (1).
- Ejemplo: En 2002, varias personas con transplantes que habían recibido los órganos de un donante común desarrollaron inexplicables cuadros febriles y encefalitis. Exámenes sanguíneos del donador de órganos revelaron que el suero estaba infectado con el virus del Nilo Occidental. La transmisión de este virus a través de la donación de órganos no había sido reportada previamente (2).

Si el agente causal ha sido identificado previamente, la familiaridad con la microbiología, la historia natural, y el nicho ecológico del microorganismo pueden ayudar en la investigación.

Ejemplo: si el agente etiológico ha sido identificado como el *Blastomyces dermatitidis*, una revisión de la literatura podría revelar brotes anteriores asociados con actividades que ocurrieron cerca de aguas recreacionales, en suelos ricos en nitrógeno (3). Esta información puede ayudar a identificar sitios de exposición potenciales que son epidemiológicamente consistentes con la epidemia en curso y que conducen al crecimiento del *B dermatitidis*.

Ejemplo: Aunque el síndrome pulmonar por hantavirus (HPS, por sus siglas en inglés) no se había reportado en los Estados Unidos antes del brote de 1993, los investigadores pudieron identificar a los roedores como fuente probable de infección, en el suroeste de los EEUU, basados en la experiencia de HPS en Asia.

Recursos existentes para la generación de hipótesis pueden ser útiles. Por ejemplo, “The Foodborne Outbreak

Surveillance and Response” (la Unidad de Vigilancia y Respuesta de Brotes Alimentarios) del CDC, posee un cuestionario estandarizado que pretende ser utilizado como plantilla en la conducción de entrevistas iniciales y generación de hipótesis en investigaciones epidémicas de origen alimentario. Este puede encontrarse en la página electrónica http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/standard_questionnaire.htm.

Una vez que la fecha de inicio de la enfermedad ha sido determinada, los investigadores pueden trabajar retrospectivamente para estimar el periodo de incubación máximo (para más detalles, el volumen 1, número 5 de FOCUS trata sobre curvas epidémicas). Entrevistas a los pacientes caso para obtener información sobre la exposición a factores de riesgo conocidos de la enfermedad durante el periodo de incubación puede ayudar a generar una hipótesis sobre la probable fuente de exposición (como viajes, comidas, bebidas, o actividades). Ciertas ayudas mnemotécnicas, como calendarios y facturas, pueden ayudar a los pacientes caso a recordar detalles durante la entrevista. Sin embargo, un punto a considerar es que este tipo de entrevistas pueden tomar mucho tiempo. También puede ser que los pacientes entrevistados necesiten ser nuevamente entrevistados para el estudio analítico.

Usando Internet para encontrar recursos sobre brotes y para realizar una revisión de la literatura en generación de hipótesis

Hay muchas fuentes de información electrónica de texto completo que pueden ser obtenidas usando una computadora personal con conexión a la Red. Los siguientes sitios electrónicos pueden ser particularmente útiles:

CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Centros de Control y Prevención de Enfermedades):
<http://www.cdc.gov/spanish/>

La sede electrónica del CDC incluye información abundante sobre enfermedades infecciosas y brotes epidémicos. Contiene información básica sobre enfermedades en la sección “Enfermedades” (<http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades.htm>) y artículos actualizados sobre temas de salud en la sección “Medios de Comunicación” (<http://www.cdc.gov/spanish/esmedia/htm>). También, hay información de vigilancia, laboratorio, y estadísticas de salud en la sección “Datos y Estadísticas” (<http://www.cdc.gov/scientific.htm>) - solamente en inglés. Hay una conexión a bromas y rumores relacionados con salud

(<http://www.cdc.gov/spanish/rumores.htm>). Por ejemplo, esta sección presenta una publicación que critica un artículo del noticiero Weekly World News (“Las Noticias del Mundo”) del año 2001, en el cual los autores aseguraron que el CDC había descubierto una variante de VIH que era transmisible vía aérea.

La sede electrónica del CDC también tiene un “buscador” que permite al usuario buscar entre sus páginas información sobre organismos específicos, enfermedades, o conceptos (tales como “Investigación de Brote”). También en su sitio electrónico se encuentra el cuestionario estandarizado para generación de hipótesis que sirve de plantilla durante investigaciones de enfermedades por origen alimentario.

MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report, Reporte Semanal sobre Morbilidad y Mortalidad):

<http://www.cdc.gov/spanish/mmwr.htm>, o más amplia en inglés, <http://www.cdc.gov/mmwr/>

El MMWR es una publicación semanal del CDC que contiene artículos sobre enfermedades reportadas por los departamentos de salud estatales y territoriales. Aunque algunas noticias que originalmente son publicadas en el MMWR, luego son publicadas en otras revistas, algunas se publican solamente en el MMWR. A diferencia de muchas otras revistas, el MMWR publica reportes rápidamente haciéndolo un recurso valioso para obtener información de manera oportuna. El sitio permite acceso a texto-completo y también tiene una función de “búsqueda.”

Motores de búsqueda por Internet

Búsquedas generales por Internet pueden también ser útiles, gracias al uso de motores de búsquedas, como <http://www.google.com>.

- Ejemplo: Una búsqueda utilizando la palabra “sífilis” arrojará todas las planillas producidas por departamentos de salud e información microbiológica y patológica de universidades que ofrecen cursos o tienen investigaciones sobre sífilis.

Por supuesto que es importante reconocer que la información encontrada en Internet no siempre es correcta. Es importante entonces, tener presente la credibilidad de las diferentes fuentes (por ejemplo, es probable que tenga más credibilidad un sitio de una universidad que una página personal).

PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed> –solamente en inglés

PubMed permite examinar gratis resúmenes de revistas biomédicas. Las revistas (editoriales) envían a PubMed con anterioridad o en forma simultánea con la publicación, la información que en éstas aparece. Si la editorial posee una sede electrónica que ofrece acceso a la revista con texto completo, PubMed provee un vínculo a ese sitio. Puede haber cobro por acceso al texto completo, pero el acceso a los resúmenes por PubMed es gratis.

Algunos estados o instituciones académicas tienen acuerdos con empresas como Ovid (<http://www.ovid.com/site/index.jsp>) - solamente en inglés) - para proveer acceso a resúmenes de revistas o textos completos. Mediante un contrato directo como este, se puede acceder a más información que por PubMed. Sin embargo, si no existe tal acuerdo, PubMed permite acceso a todos los resúmenes de las revistas disponibles.

Aunque los resúmenes proveen información útil, puede ser necesario leer los artículos completos. Algunos artículos identificados por una búsqueda a través de PubMed pueden estar disponibles sin costo en línea (por ejemplo, artículos publicados en el MMWR de CDC). Si una biblioteca médica está disponible, se pueden copiar los artículos de las revistas de la biblioteca. Sin embargo, si no se puede encontrar el artículo en línea o en una biblioteca, la “National Library of Medicine” (Biblioteca Nacional de Medicina, de Estados Unidos) tiene un servicio denominado “Loansome Doc,” que permite a los usuarios solicitar copias de artículos en texto completo cancelando un honorario (los honorarios y precios del servicio varían según la localidad.) El sitio electrónico de Loansome Doc provee más detalles sobre este servicio (http://www.nlm.nih.gov/loansomedoc/loansome_home.html).

Como conducir una búsqueda de PubMed: Conducir una búsqueda de literatura no es difícil, pero algunas

Recurso útil en reportes de brotes para la generación de hipótesis:

- “ProMED-mail” es una red electrónica para reportar brotes de enfermedades infecciosas en humanos, plantas y animales que envía reportes gratis vía correo electrónico. En <http://fas.org/promed/> puedes encontrar más información sobre “ProMED-mail” – solamente en inglés.

instrucciones sencillas hacen que el proceso sea aún más fácil.

Las reglas básicas para la búsqueda en PubMed incluyen usar las palabras en inglés, conocidas como “Boolean operators”: “AND” (y), “OR” (o) y “NOT” (no). Estos deben ir en mayúsculas y son procesados de izquierda a derecha. También, se pueden usar paréntesis para agrupar términos con el objeto de que sean procesados como una unidad.

- Ejemplo: Una búsqueda por “Salmonella AND eggs OR chicken” (Salmonella Y huevos O pollo) recuperará todos los artículos relacionados con Salmonella y huevos, así como todos los artículos sobre pollo en general. En cambio, una búsqueda por “Salmonella AND (eggs OR chicken)” recuperará todos los artículos relacionados con Salmonella y huevos, como también, Salmonella y pollo.

También existen maneras útiles para ampliar o limitar una búsqueda.

- Ejemplo: una búsqueda por “Salmonella” recuperará aproximadamente 50,000 artículos relacionados, los cuales son demasiados para revisar. Sin embargo, una búsqueda por “Salmonella AND outbreak AND food” (Salmonella Y brote Y alimento) limitará el número de artículos a aproximadamente 500. Si se sabe el tipo de alimento en cuestión (tal como, huevos), una búsqueda en “Salmonella AND outbreak AND eggs” (Salmonella Y brote Y huevos) reducirá aún más el número de artículos, a aproximadamente 100.

Se le pueden poner otras limitaciones a la búsqueda, haciendo un clic en la palabra “Limits” (límites) bajo la barra de búsqueda. Por ejemplo, se puede limitar la búsqueda a artículos de revisión, artículos publicados en inglés o artículos relacionados con humanos (en lugar de animales).

Otra herramienta útil que se puede encontrar debajo de “PubMed services” (servicios de PubMed) es el “Cubby”. El “Cubby” permite a los usuarios guardar y actualizar las búsquedas. Necesita un registro de entrada al sistema (log-in) formulado por el usuario y una contraseña, pero es gratis. Un usuario puede hacer una búsqueda (por ejemplo, “Pseudomonas Y Brote Y Ventilador); una vez la búsqueda haya sido procesada, el usuario puede hacer clic en el vínculo “Cubby” para almacenar la búsqueda. En cualquier momento después de esto, el usuario puede ir al sitio electrónico de PubMed, entrar en el “Cubby”, y hacer clic en el vínculo “What’s new for selected” (“Que hay nuevo para lo seleccionado”) para recuperar los artí-

culos nuevos relacionados al tema desde la última búsqueda.

La tecla de “History” (historia) también puede ser útil cuando se está usando PubMed. Esta tecla se encuentra en la barra de características y sólo está disponible después de haber conducido una búsqueda. Pulsando esta tecla, se puede ver una lista de las búsquedas en el orden en cual fueron procesadas. El número de búsqueda, la pregunta, la hora de búsqueda y el número de citas son mostradas.

Una instrucción final que puede ayudarte a imprimir las citas o resúmenes de PubMed es que después de procesada una búsqueda, selecciona “Summary” (sumario) –del menú “Display”– y “Text” (texto) –del menú “Send to”– que se encuentran en la parte superior o inferior de la página. Luego haz clic sobre “Send to” (enviar a) para obtener una versión imprimible de las citas. Si deseas el resumen entero, selecciona la opción “Abstract” (resumen) del menú “Display”.

El sitio electrónico de PubMed ofrece un curso sobre otras prestaciones del programa: http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_tutorial/m1001.html –solamente en inglés.

Estudio de caso

La importancia de la generación de hipótesis puede ilustrarse por un brote de infecciones de *E Coli* O157:H7 en Michigan y Virginia, Estados Unidos, en 1997. Generalmente, esta cepa bacteriana de *E Coli* vive en el ganado (el reservorio), aunque ha sido encontrada en ciervos, ovejas, y caribú. La bacteria pasa del reservorio a través del excremento. La carne de los animales puede ser contaminada con bacterias durante el faenamiento de los animales de abasto, y cuando la carne es molida, las bacterias son distribuidas por toda la carne. Por lo tanto, muchos brotes de *E coli* O157:H7 han sido asociados con hamburguesas mal cocinadas. El excremento también puede contaminar frutas y verduras, el agua, la leche, y los humanos directamente. Algunos brotes han sido asociados al consumo de jugo o sidra de manzana sin pasteurizar, al consumo de lechuga, a nadar en aguas contaminadas por ganado o humanos y al contacto directo con animales, tal como, en parques zoológicos donde se permite tocar los animales.

Sabiendo que cualquiera de estas fuentes podría relacionarse con los brotes en Michigan y Virginia, los investigadores condujeron entrevistas generadoras de hipótesis. Ellos querían saber si alguno de los factores de riesgo de brotes anteriores estaban relacionados con el brote en cuestión. Entrevistaron 7 pacientes caso y les pregunta-

ron sobre su dieta y actividades durante los 7 días previos a la aparición de su enfermedad (el periodo de incubación máximo). El único factor de riesgo en común fue el consumo de lechuga y brotes de alfalfa. Pocos reportaron haber consumido carne o hamburguesas.

Otro factor que apoyó la hipótesis de una fuente vegetal fue el perfil demográfico de los casos. De datos nacionales de vigilancia, los investigadores supieron que la mayoría de los casos de infección por *E Coli* O157:H7 ocurren entre niños; en la población adulta, la infección es más probable en hombres que en mujeres. En el brote de Michigan, casi el 70% de los casos fueron mujeres y la edad mediana fue 31 años. Este perfil demográfico permitió a los investigadores plantear la hipótesis que los productos agrícolas, en lugar de las hamburguesas, eran responsables del brote.

Antes de 1997, brotes de alfalfa habían causado epidemias de salmonelosis, pero no una infección *E coli* O157. En 1995 en Montana, Estados Unidos, la lechuga había sido implicada en un brote y era la hipótesis principal. Sin embargo, los investigadores incluyeron en su cuestionario preguntas sobre una amplia variedad de ingredientes utilizados en ensaladas, incluyendo brotes de alfalfa. Para probar su hipótesis, usaron el método de estudio de casos y controles (habrá más información sobre este método en una edición futura de FOCUS sobre cómo escoger un diseño de estudio). En el análisis de estudios separados realizados en Michigan y Virginia, los brotes de alfalfa fueron los factores de mayor riesgo para la infección.

Si los investigadores hubiesen confiado solamente en los factores de riesgo anteriormente conocidos, en lugar de tomarse el tiempo para generar una hipótesis mediante entrevistas a los pacientes, ellos podrían haber desconocido la causa de este brote.

Conclusión

En general, la generación de hipótesis debe ser guiada por la información descriptiva obtenida de la investigación, combinada con la información aprendida de brotes anteriores. Sin embargo, es importante mantener una actitud abierta. Aunque una investigación pueda parecer sencilla, es importante ser receptivo a explicaciones alternativas.

- Ejemplo: En 1985, en un brote de la enfermedad de los Legionarios ocurrido en un hospital en Rhode Island, Estados Unidos, se pensó inicialmente que la causa era agua de beber contaminada (*Legionella pneumophila* había sido detectada en el suministro

Glosario:

Hipótesis: 1. Suposición a la que se llega por observación o reflexión, y que lleva a predicciones refutables. 2. Cualquier conjetura descrita de forma tal, que permite ser probada o refutada. (6)

de agua potable y había sido implicada en otros brotes nosocomiales de la enfermedad de los Legionarios). Sin embargo, otras investigaciones revelaron que las torres de refrigeración del hospital eran las fuentes de exposición. (5)

La generación de hipótesis es un paso crítico en una investigación de brote. Una vez que los datos preliminares han sido recolectados y se ha creado un registro lineal, los investigadores han de tener suficiente información para empezar a pensar cómo y por qué el brote ocurrió y cuales acciones se necesitan para poner un fin al brote (si está en curso) y para prevenir brotes similares en el futuro.

Dependiendo de la situación, una revisión de la literatura o entrevistas generadoras de hipótesis con preguntas abiertas pueden ser necesarias. La Internet es un recurso útil para acceder a artículos en revistas microbiológicas y epidemiológicas y obtener información general acerca organismos patogénicos y enfermedades. Datos preliminares colectados por cuestionarios generadores de hipótesis, puedan recalcar los aspectos de la investigación que requieren colección de datos adicionales o en más detalle. Entrevistas abiertas pueden ser una manera útil para obtener esta información.

La generación de hipótesis es un proceso creativo que requiere un cuidadoso balance entre mantener una actitud abierta y seguir pistas científicas y epidemiológicas válidas con el objetivo de minimizar el uso de escasos recursos económicos y humanos. Esto no es siempre una tarea fácil, pero el estar consciente de la importancia de la generación de hipótesis y de los recursos disponibles para este trabajo, puede ayudar significativamente.

THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA

The North Carolina Center for Public Health Preparedness
The University of North Carolina at Chapel Hill
Campus Box 8165
Chapel Hill, NC 27599-8165

Phone: 919-843-5561
Fax: 919-843-5563
Email: nccphp@unc.edu

Grupo de Trabajo FOCUS:

- Lorraine Alexander, DrPH
- Jill Koshiol, MSPH
- Pia D.M. MacDonald, PhD, MPH
- Gloria C. Mejia, DDS, MPH, PhD
- Sally B. Mountcastle, PhD, MSPH
- Amy Nelson, PhD, MPH
- E. Danielle Rentz, MPH
- Tara P. Rybka, MPH
- Cheryl R. Stein, MSPH
- Michelle Torok, MPH
- Nicole Tucker, MPH
- Drew Voetsch, MPH

Si le gustaría recibir copias electrónicas del periódico FOCUS on Field Epidemiology por favor llene la siguiente forma:

- NOMBRE: _____
- TÍTULO (S): _____
- AFILIACIÓN: _____
- CORREO ELECTRÓNICO: _____
- ¿Podemos contactar por correo electrónico a sus colegas?: Si es así, por favor incluya su correo electrónico a continuación

Por favor enviar por fax a: (919) 919-843-5563

O por correo a: North Carolina Center for Public Health Preparedness
The University of North Carolina at Chapel Hill
Campus Box 8165
Chapel Hill, NC 27599-8165

O en línea en: <http://www.sph.unc.edu/nccphp/focus/>

REFERENCIAS:

1. CDC. Outbreak of acute illness — Southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993; 44(22):421-424.
2. CDC. Public health dispatch: West Nile Virus infection in organ donor and transplant recipients — Georgia and Florida, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51(35):790.
3. Davies SF, Sarosi GA. Epidemiological and clinical features of pulmonary Blastomycosis. *Semin Respir Infect.* 1997; 12(3):206-218.
4. Breuer T, Benkel DH, Shapiro RL, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections linked to alfalfa sprouts grown from contaminated seeds. *Emerg Infect Dis.* [serial online] 2001;7(6):977-82. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no6/breuer.htm>.
5. Garbe PL, Davis BJ, Weisfeld JS, et al. Nosocomial Legionnaires' disease. Epidemiologic demonstration of cooling towers as a source. *JAMA.* 1985;254:521-524.
6. Last JM, ed. *A dictionary of epidemiology.* New York, NY: Oxford University Press, Inc; 2001.

PRÓXIMOS TEMAS!

- Entrevistas Generadoras de Hipótesis
- Diseñando Cuestionarios para Epidemias
- Técnicas para Entrevistas en Estudios Epidemiológicos
- Introducción a la Epidemiología Forense

Estamos en Internet!

<http://www.sph.unc.edu/nccphp>