

1. **Elemente de epidemiologie generală.** Epidemiologia clinică: tipuri de studii clinice.
 - a. Studiile descriptive (cazuri și serii de cazuri, studii ecologice, studii transversale)
 - b. Studiile analitice (cohorta, caz-martor, studiile clinice randomizate).
 - c. Studiile de evaluare a testelor diagnostice.
 - d. Studiile prognostice și crearea de reguli de predicție clinică.
 - e. Studiile secundare: analiza sistematică și metaanaliza.

Epidemiologia a fost inițial ramura medicinei care se ocupa cu studiul epidemiilor - cea mai veche menționare a termenului de epidemiologie este cunoscută din 1802, iar termenul de epidemie a fost folosit și de Hipocrate. În ultimii 50 de ani obiectul epidemiologiei s-a lărgit de la bolile transmisibile la totalitatea fenomenelor care determină starea de sănătate a populației.

Epidemiologia se bazează pe două presupuneri fundamentale, și anume că boala nu apare la întâmplare, și că boala are factori cauzali și de prevenție ce pot fi identificați prin investigația sistematică a populațiilor diferite sau a subgrupurilor dintr-o populație.

Definiția actuală (prescurtată) a epidemiologiei este „studiul **distribuției și determinanților frecvenței bolilor**”.

Distribuția bolii ne arată cine face boala dintr-o populație, când și unde. **Frecvența** este cuantificată ca incidență și prevalență, iar pentru a afla **determinanții** bolii, avem nevoie de frecvență și distribuție pentru a testa o ipoteză epidemiologică.

Exemplu: distribuția bolii coronariene este diferită la fumători și nefumători, în sensul că boala este mai frecventă la fumători față de nefumători. De aici, ipoteza că fumatul este un determinant al apariției bolii coronariene.

Etapele testării unei ipoteze epidemiologice și evaluării rezultatelor testării sunt prezentate în Tabelul .1.

Tabelul .1 Etapele testării și evaluării rezultatelor unei ipoteze epidemiologice.

1. Suspiciune privind influența unui factor asupra apariției bolii
2. Formularea unei ipoteze
3. Testarea ipotezei într-un studiu epidemiologic ce include un grup martor potrivit - există asocieri statistică?
4. Evaluarea validității asocierii statistice observate prin excluderea
 - întâmplării
 - erorilor sistematice (în colectarea și analiza datelor)
 - factorilor de confuzie (alte variabile care ar putea fi responsabile de apariția asocierii)
5. Există o relație cauză-efect?

Studiile epidemiologice sunt foarte importante pentru că se desfășoară pe subiecți umani, așadar rezultatele se aplică cu siguranță la aceștia, spre deosebire de studiile de laborator și cele pe animale, care pot să nu aibă nici o relevanță pentru oameni. Nu avem decât să ne gândim la zecile de molecule sintetizate pentru a bloca un receptor sau o citokină, și care ar fi trebuit, dacă ne luăm după mecanismele biologice cunoscute ale bolii, să facă minuni, pentru ca odată încercate pe oameni să se vadă că efectul lor real este la o distanță astronomică față de așteptări. În plus, în timp ce cercetarea fundamentală duce la înțelegerea mecanismelor biologice prin care o expunere produce sau previne boala, numai epidemiologia permite cuantificarea mărimii relației expunere/efect. Pe de altă parte, de multe ori cercetarea epidemiologică evidențiază asocieri expunere/efect pe care abia după aceea le clarifică, în ceea ce privește mecanismul biologic, cercetarea fundamentală – de exemplu, am aflat din studii epidemiologice (în 1964) că fumatul produce cancer pulmonar, iar în 1980 tot studiile epidemiologice au dus la retragerea de pe piață a unei mărci de tampon superabsorbant care produceau sindromul șocului toxic, și abia după aceea au fost înțelese mecanismele prin care

se ajungea de la expunere la boală. La fel, efectele pleiotrope ale statinelor au fost sugerate mai întâi de studii epidemiologice, pentru ca abia după aceea să se vorbească despre mecanismele care stau la baza lor, altele decât scăderea colesterolului (rămâne de văzut dacă sunt reale).

Iată și câțiva termeni care sunt folosiți în epidemiologie:

Epidemie – apariția unei boli sau a unei grupe de boli cu caracteristici similare într-o colectivitate umană, cu o frecvență net în exces față de frecvența normal așteptată. Epidemiile apar (și deci termenul este folosit) în cazul bolilor transmisibile.

Asociația epidemiologică – relația ce se poate dovedi că există între două categorii distincte: factori de risc sau factori de protecție pe de o parte, și boala și urmările bolii (incapacitate, invaliditate, infirmitate, handicap, deces) pe de altă parte.

Factor de risc – orice condiție care poate fi descrisă și dovedită că se asociază apariției unei anumite stări morbide cu o frecvență superioară celei așteptate.

Factor de protecție – condiția care prin existența ei menține starea de sănătate a unei populații (ex. factori comportamentali, factori de mediu, medicamente, vaccinuri, etc.).

Factor indiferent – factor despre care cel puțin până în prezent nu se cunoaște că s-ar asocia cu starea de sănătate sau starea de boală a unei populații.

Exemple: fumatul este un factor de risc pentru cancerul pulmonar și boala coronariană, și un factor de protecție pentru boala Alzheimer, în timp ce sexul feminin este un factor de protecție pentru boala coronariană (până la vârsta menopauzei); culoarea albastră a ochilor este un factor indiferent pentru ciroza hepatică. Astfel, există câte o asociație epidemiologică între fumat și cancerul pulmonar, fumat și boala coronariană, sexul feminin și lipsa bolii coronariene și fumat și lipsa bolii Alzheimer, și nu există nici o asociație între culoarea albastră a ochilor și ciroza hepatică.

Risc – probabilitatea apariției bolilor sau decesului în prezența sau absența factorilor de risc.

Exemplu: riscul unui bărbat de 56 de ani, fără factori de risc cardiovasculari (HTA, colesterol crescut, diabet zaharat, nefumător) de a deceda de o boală cardiovasculară în următorii 10 ani este de 1%; dacă bărbatul fumează, riscul este de 2%, iar dacă bărbatul are și diabet, riscul devine 3%. Dacă este vorba de o femeie fără factori de risc, riscul de a deceda din cauza unei boli cardiovasculare în următorii 10 ani este de numai 0,4% (riscurile au fost calculate prin scorurile Framingham).

Populația la risc – populația purtătoare a factorilor de risc, populația susceptibilă de a dezvolta o anumită boală.

Măsuri ale frecvenței bolii

Frecvența cu care apare o boală este foarte importantă în procesul de evaluare a opțiunilor diagnostice și terapeutice.

Prevalența este proporția de indivizi dintr-o populație care au boala la un moment dat, și estimează probabilitatea ca un individ să aibă boala la un moment dat. Ea se calculează după formula:

$$\text{Prevalența} = \frac{\text{numărul de cazuri de boală existente}}{\text{totalul populației}}$$

Prevalența este definită într-un moment anume, fiind o măsură statică a frecvenței bolii, ca și un cadru dintr-un film.

Exemplu ipotetic: în martie 2008, prevalența infecției cu virusul hepatitei C (VHC) în populația României este de 6% (prevalența a fost definită într-un moment anume, chiar dacă, în realitate, studiul care a dus la cunoașterea ei s-a desfășurat pe mai multe luni, se poate presupune că aceasta nu s-a modificat în acest timp; în cazul în care prevalența se modifică repede, cum se întâmplă cu preferințele de vot ale electoratului, studiile se desfășoară mult mai rapid și sunt mai frecvente; este adevărat că, în timp ce avem anual zeci de studii privind popularitatea partidelor și a oamenilor politici, nu avem încă nici un studiu care să ateste prevalența infecției cu VHC, și asta din simplul motiv că este mai important să cunoaștem cu cine ar vota alegătorii, chiar dacă mai sunt ani până la alegeri, decât să cunoaștem prevalența infecției cu VHC!). Putem spune că un individ luat la întâmplare din

România are o probabilitate de a fi infectat cu VHC de 6%. Prevalența s-a calculat: (numărul de indivizi infectați cu VHC din România)/(populația din România)[de fapt, cum este prea scump și dificil să efectuăm un studiu pe toată populația din România, el se efectuează pe un **eșantion reprezentativ**, iar prevalența se calculează: (numărul de indivizi infectați cu VHC din eșantion)/(totalul indivizilor din eșantion)].

Dacă prevalența infecției cu VHC la utilizatorii de droguri intravenoase este de 83%, atunci probabilitatea oricărui utilizator de droguri intravenoase de a fi infectat cu VHC este de 83%. Prevalența s-a calculat în acest caz: (numărul de utilizatori de droguri intravenoase din România infectați cu VHC în martie 2008) / (numărul total de utilizatori de droguri intravenoase din România în martie 2008) (studiul se face, bineînțeles, tot pe un eșantion).

Prevalența exprimă riscul (probabilitatea) pe care îl are orice individ din populația respectivă de a avea boala (dacă în România prevalența infecției cu virusul hepatitei C este de 6%, atunci orice român care își face analiza are un risc de 6% de a descoperi că este infectat cu HCV), pe când **incidența** reprezintă riscul unui individ care nu are boala, de a o face într-un anumit interval de timp.

Incidența unei boli este numărul de cazuri **noi** de boală care apar într-o populație la risc pentru boală într-un interval de timp. Ea poate fi măsurată în două feluri:

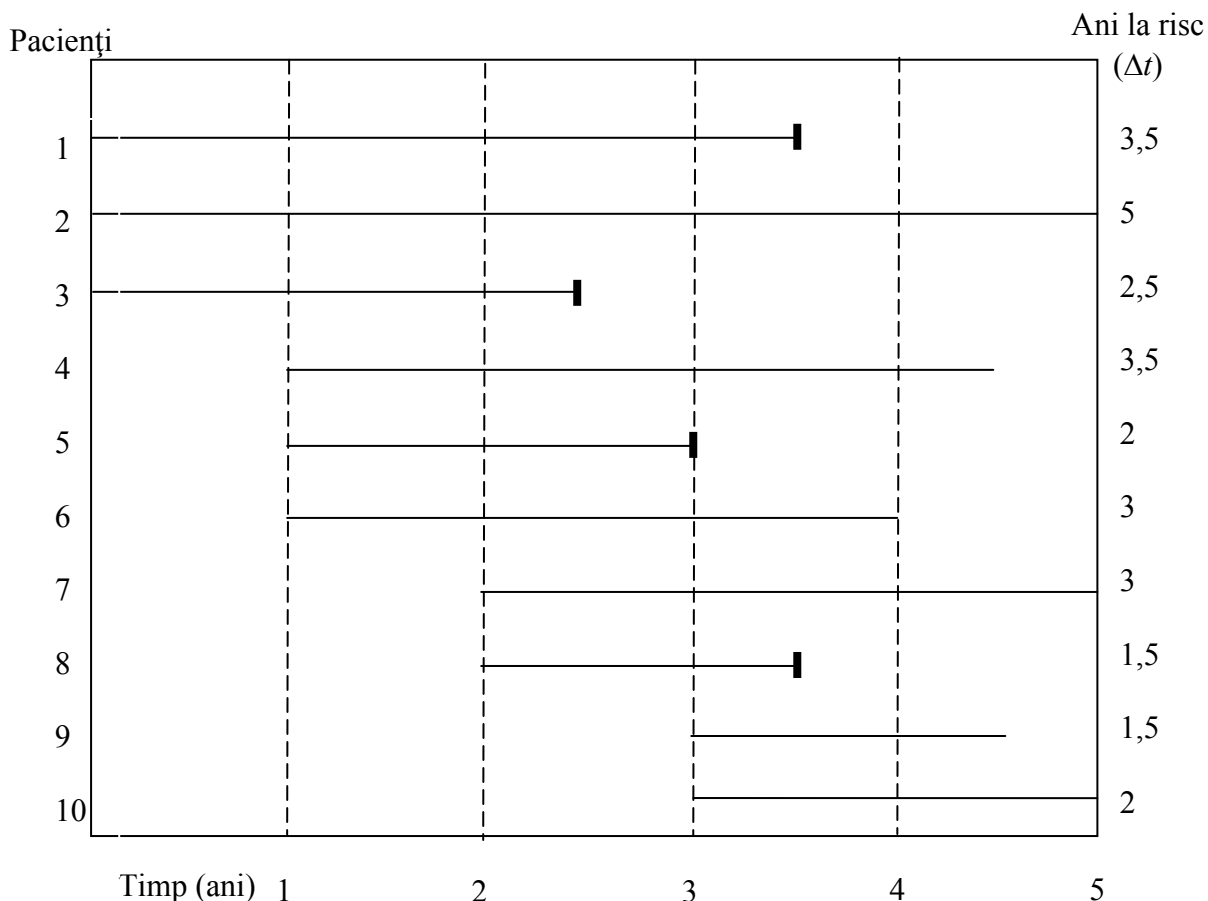
Incidența cumulată este proporția de indivizi dintr-o populație fixă care dezvoltă boala respectivă, într-un interval de timp. Este vorba, și aici, de populație „la risc”. Formula este:

$$CI = \frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{populație totală la risc în aceeași perioadă de timp}}$$

Populație la risc înseamnă că indivizii din acea populație trebuie să poată face acea boală. De exemplu, nu o să calculăm incidența cancerului de col uterin la mia de locuitori din România, pentru că nu toți locuitorii din România pot face cancer de col uterin, ci numai femeile, și atunci vom calcula numărul de cazuri noi la mia de femei.

Exemplu ipotetic: în studiul Framingham au fost incluși 5127 de bărbați și femei, urmăriți timp de 30 de ani. Dacă, în acești 30 de ani, au apărut 51 de accidente vasculare cerebrale (AVC), atunci incidența AVC în această populație a fost $(51/5127) \times 1000 \approx 10$ la mie în 30 de ani. Totodată, acesta a fost și riscul unui individ din cohorta Framingham (și a oricărui individ similar cu cei din cohorta Framingham) de a suferi un accident AVC în următorii 30 de ani, și anume de 10 la mie, așadar incidența cumulată este o măsură a riscului.

Alegerea perioadei de timp este arbitrară – putem calcula incidența într-o săptămână, incidența într-o lună, incidența într-un an, incidența în cinci ani și așa mai departe. Important este faptul că, indiferent de perioada utilizată pentru calculul incidenței, ea trebuie clar specificată, și toți indivizii incluși în calcul (cei de la numitor)



trebuie urmăriți pe întreaga perioadă.

Figura .1. Calculul duratei de urmărire în persoane-ani într-un studiu ipotetic cu durata de 5 ani, la care efectul a fost mortalitatea prin infarct miocardic. Au suferit efectul urmărit patru pacienți (1,3,5,8). Pacienții 4, 6, 7, 9 și 10 au ieșit din studiu înainte de final, din diverse motive (au fost pierduți din urmărire, sau au suferit alt efect – moarte accidentală, sau de cancer etc). Perioada de urmărire a fost 27,5 pacienți-ani, deci incidența densitate a infarctului miocardic acut a fost, în studiul nostru, de 4/27,5 pacienți-ani, sau 14,5 / 100 de pacienți-ani.

Incidența densitate este măsura teoretică a numărului de cazuri noi care apar pe unitate de populație-timp, de exemplu persoane-ani la risc. Formula după care se calculează este:

$$ID = \frac{\text{numărul de cazuri noi într – o perioadă de timp}}{\text{total persoane – timp de observație}}$$

De multe ori, în viața reală indivizii dintr-un studiu nu sunt urmăriți pe întreaga perioadă a studiului – fie intră mai târziu în studiu, fie ies mai devreme (sunt pierduți din vedere sau dispar din cauza altor efecte decât cel cercetat – adică mor din alte cauze). Incidența densitate este folosită tocmai în aceste cazuri, pentru a putea folosi toți participanții la studiu, luând în calcul perioada cu care acesta a participat (Figura .1).

Populații și eșantioane

Populațiile sunt toți oamenii dintr-un loc definit (de exemplu România, sau București), sau cu anumite caracteristici (de exemplu având insuficiență cardiacă, sau peste 75 de ani etc.). Indivizii neselectați din comunități sunt de obicei populațiile pentru studiile epidemiologice privind cauzalitatea, în timp ce populațiile clinice includ toți pacienții cu o caracteristică clinică, precum insuficiență cardiacă, diabet zaharat sau ciroza hepatică. Astfel, se poate vorbi despre populația generală, populația din spital, sau populația de pacienți cu o anumită afecțiune. Populația este aceea la care vrem să extrapolăm (adică pentru care vrem să fie generalizabile) rezultatele cercetărilor noastre. Noi, însă, nu putem face studiile pe toată populația, pentru că este imposibil (nu putem face un studiu terapeutic pe toți hipertensivii din lume, sau un studiu de prevalență a diabetului pe toți indivizii din Romania), ci le facem pe eșantioane, care trebuie să fie reprezentative, adică să reproducă populația pe care o reprezintă. Măsura în care eșantionul reprezintă populația respectivă, fiind, astfel, un substitut al ei, depinde de modalitatea prin care am selectat eșantionul respectiv. Pentru ca eșantionul să fie reprezentativ, ideal este ca fiecare membru al populației să aibă aceeași șansă de a fi selectat în eșantionul respectiv, și aceasta se poate realiza numai prin tragere la sorți – lucru care este evident că nu poate fi realizat în majoritatea studiilor clinice (pentru că nu există o bază de date cu cei cu o anumită afecțiune, din care să tragem la sorți). Pe de altă parte, pacienții care sunt incluși în studii prin alte metode decât tragerea la sorți (de exemplu selectarea pacienților compleanți, sau cei care se prezintă la spital/cabinet în perioada studiului) pot să nu fie reprezentativi pentru populația din care provin și concluziile generalizate pornind de la ei pot fi eronate (de altfel se știe că în orice studiu terapeutic pacienții nu reprezintă populația: sunt doar cei care îndeplinesc criteriile de includere și de excludere – deci cu mai puține comorbidități, care apoi acceptă să participe la studiu, care sunt destul de compleanți pentru a nu fi pierduți din vedere, așadar sunt selectați pacienți mai sănătoși și mai preocupați de sănătatea lor decât restul populației, în consecință rezultatele unui studiu terapeutic sunt mai optimiste decât realitatea). (mai multe despre eșantionare în Capitolul . Alegerea subiecților: specificații, eșantionare și recrutare).

Epidemiologia clinică a luat naștere prin aplicarea principiilor și metodelor epidemiologiei la problemele întâlnite în medicina clinică. Ea este „clinică” deoarece caută răspunsuri la întrebări legate de îngrijirea pacientului, permițând luarea unor decizii bazate pe fundamente

științifice, și este „epidemiologie” deoarece multe dintre metodele folosite pentru a răspunde la aceste întrebări au fost dezvoltate de epidemiologi, iar îngrijirea pacienților individuali este văzută în contextul populațiilor mai mari din care acești pacienți fac parte.

Scopul epidemiologiei clinice este acela de a dezvolta și aplica metode de observație clinică pentru a ajunge la concluzii valide, evitând **erorile sistematice** și pe cele rezultate din întâmplare.

Medicina bazată pe dovezi este un termen modern pentru aplicarea epidemiologiei clinice la îngrijirea pacienților. Începe prin formularea de întrebări specifice, continuă cu căutarea și eventual găsirea dovezilor provenite din cercetare care să răspundă acestor întrebări, apoi evaluarea dovezilor în ceea ce privește calitatea lor și aplicabilitatea la pacientul individual, și se termină prin utilizarea lor.