

CUM SE MĂSOARĂ O BOALĂ?

Concepte epidemiologice fundamentale
pentru a înțelege epidemia COVID-19

Tradus în limba româna de
Dr. Ruxandra Marcus și Dr. Avi Magid



Mai 2020

Asociația Școlilor de Medicină Europene
(ASPHER)

Cuprins

1 Numere, proporții, rapoarte și rate	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	04
2 Masuri epidemiologice brute și ajustate	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	06
3 Prevalența punctuală și periodică a bolii	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	07
4 Incidența unei boli, incidență cumulată și rata de propagare	C. Signorelli, J.M. Martin-Moreno, B. Frascella	08
5 Rata de fatalitate a cazurilor și rata de fatalitate a infectărilor	J. Pinto Da Costa	09
6 Rata de recuperare	C. Signorelli, B. Frascella	11
7 Rata de mortalitate, rata cumulată a deceselor și excesul de mortalitate	J.M. Martin-Moreno, A. Wong	12
8 Raportul standardizat de mortalitate	J.M. Martin-Moreno, A. Wong	15
9 Sensibilitate și specificitate	A. Wong	17
10 Valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă și eficiența generală a programului de screening	T. Weitzel, M. Bertin	20
11 Eroare accidentală, bias, eșantionare, fenomenul iceberg	T. Weitzel	23
12 R_0, R_t și curbă epidemică	C. Signorelli, M. Bertin, T. Weitzel, B. Frascella	25
13 Supraveghere epidemiologică	M. Sheek-Hussein	29
14 Tendință epidemiologică	M. Sheek-Hussein	31
15 Imunitate colectivă	J. Pinto Da Costa	33

CONSILIU SUPERIOR: C Signorelli (Italia), M Bertin (Franța), L Chambaud (Franța), K Czabanowska (Olanda), N Davidovitch (Israel), A Fernandez (Spania), M Green (Israel), H Lopes (Portugalia), JM Martin-Moreno (Spania), A Mason-Jones (Marea Britanie), John Middleton (Marea Britanie), A Odone (Italia), J Reid (Marea Britanie), M Sheek-Hussein (Emiratele Arabe Unite) | **CONSILIU:** B Frascella (Italia), J Pinto Da Costa (Portugalia), T Weitzel (Danemarca), A Wong (Hong Kong) | **SECRETARIAT ASPHER:** R Otok, L Leighton, N Nathan

CUVÂNT ÎNAINTE

Există peste o sută de definiții ale epidemiologiei. Cea folosită de mine este „studiul bolilor în populații”. Este simplă și ușor de reținut.... Dar cu siguranță, epidemiologii se vor întreba dacă este și corectă ...

Niciodată nu a existat un interes mai mare pentru epidemiologie ca în prezent, din cauza pandemiei COVID-19. Există epidemiologi apăruiți din toate domeniile - oameni care folosesc numerele pentru a trăi - matematicieni, statisticieni, geografi, filozofi, programatori, chiar și contabili și inspecții de cantități care pot fi găsiți prezentându-și opiniile în sfera twitter. Printre ele, există lucruri extraordinare și câteva modalități noi de prezentare a datelor, toate în speranța oferirii unor cunoștințe noi destinate aducerii oamenilor în siguranță și opririi răspândirea acestui virus teribil. Ziarele importante au construit baze extinse de date partajate, adeseori distribuite gratuit, uneori înaintea instituțiilor academice și a guvernelor naționale. Cine și-ar fi imaginat acum trei luni că vom utiliza cu toții în limbajul nostru comun termeni precum „epidemiologie”, „R₀”, „R_t”, „prevalență”, „incidență”, „valoare predictivă” și mulți alții. Totuși, trebuie să ne încurajăm politicienii și publicul să depășească înțelegerea superficială a termenilor pe care îi folosesc și să recunoască unele dintre capcanele, concepțiile greșite și erorile posibil inerente în ceea ce facem.

Este necesar ca noi toți să înțelegem ce înseamnă acești termeni. Colegii din Asociația Școlilor de Medicina Europei (ASPHER) - cea mai veche Asociație de Sănătate Publică - reprezintă marile motoare didactice ale sănătății publice din Europa și nu numai. Acest compendiu construit rapid va ajuta, sperăm, jurnaliștii, consultanții de afaceri, alte părți interesate și, de asemenea, membrii publicului larg să-și dezvolte cunoștințele și să extindă puterea științei cetățenilor. Suntem cu toții cetățeni ai lumii și trebuie să ne jucăm cu toții rolul în controlul și prevenirea răspândirii acestei pandemii.

Recomand tuturor acest glosar de epidemiologie, tradus în opt limbi.

*John Middleton
Președinte ASPHER*

1. Numere, proporții, rapoarte și rate

Definiții standard:

NUMERE ABSOLUTE: Cuantificarea unui fenomen care nu depinde de alte cifre (adică, numărarea simplă).

NUMERE RELATIVE: Valori care depind de alte cifre sau numere.

PROPORȚII: Un tip de fracție în care numărătorul este inclus în numitor. Valorile unei proporții variază de la 0 la 1 și pot fi exprimate în zecimale sau în procente (0% până la 100%).

RAPOARTE: O fracție în care numărătorul nu este inclus în numitor.

RATE: O măsură a frecvenței de apariție a unui fenomen într-o populație definită, într-o perioadă dată. Componentele unei rate sunt numărătorul (adică numărul de cazuri), numitorul (care reflectă populația definită - loc, regiune sau țară, în mod explicit sau implicit, și intervalul de timp specificat în care au avut loc evenimentele) și, de obicei, un multiplicator (ca 100, 1 000, 100 000 etc.).

Rata

$$= \frac{\text{Număr de evenimente într – o perioadă definită}}{\text{Persoana – timp (timpul de observare a fiecărei persoane, însumat pentru toate persoanele)}} \times 1$$

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Numărul absolut de cazuri prezintă nevoile administrative generale, cum ar fi numărul de spitalizări sau numărul de decese. Pentru a avea o idee mai clară a unui fenomen de sănătate, numărul cazurilor trebuie împărțit la populația de referință. Exemplul din Tabelul 1 se referă la cazuri de COVID-19 notificate în cinci țări cu populații diferite.

Tabel 1. Cazuri de COVID-19, la 25 mai 2020

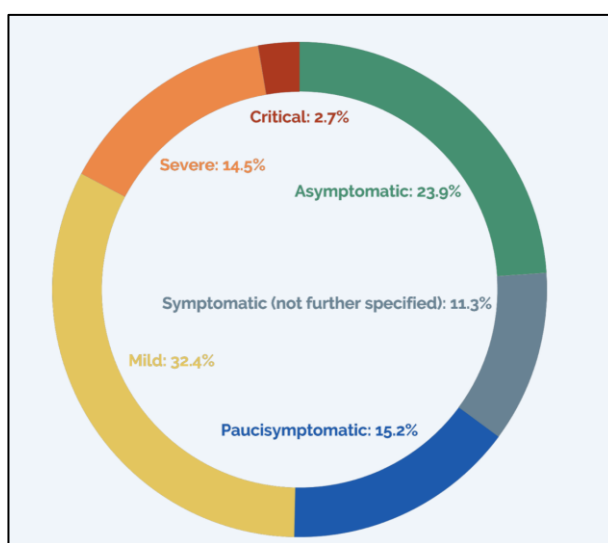
Țara	Numărul absolut al cazurilor	Total populație (milioane)	Nr. de cazuri la o populație de 100,000
SUA	1 592 599	328 200 000	485.3
Italia	229 858	60 400 000	380.6
Marea Britanie	259 563	66 600 000	389.7
Islanda	1 804	360 000	501.1
Andorra	763	77 000	991

(Sursa: <https://www.who.int/> Preluat la 25 mai 2020)

Un exemplu de **raport** este raportul mortalității dintre bărbați și femei, în cazul COVID-19. În Italia, acesta este 3:2, conform datelor disponibile la 21 mai. (Epicentro, Istituto Superiore di Sanità)

Proporția cazurilor asimptomatice de infectare cu SARS-CoV-2 este numărul de indivizi asimptomatici cu un rezultat pozitiv al testului, împărțit la numărul total de indivizi cu un test pozitiv: numărătorul este inclus în numitor. Figura 1 arată proporția cazurilor asimptomatice, critice, severe, ușoare, paucisimptomatice și nespecificate în continuare din Italia.

Figura 1. Prezentarea clinică a cazurilor de COVID-19 în Italia



(Sursa: Institutul National de Sănătate din Italia (ISS); Disponibil la epicentro.iss.it)

Rata introduce variabila „timp”. Tabelul 2 prezintă comparația ratei cumulative de mortalitate din șase țări, care reprezintă proporția populației decedate de-a lungul unui timp definit, adică de la începutul epidemiei până la jumătatea lunii mai 2020.

Tabel 2. Rata cumulată de mortalitate în cazul COVID-19 în țările selectate (de la 15 mai 2020)

Țară	Decese confirmate COVID-19	Populație (milioane)	Rata de mortalitate COVID-19 (decese per milion)
Belgia	8 843	11.42	774.20
Franța	27 045	66.99	403.73
Italia	31 106	60.43	514.73
Spania	27 104	46.72	580.09
Suedia	3 460	10.18	339.78
Marea Britanie	33 186	66.49	499.12

(Sursa: <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Preluat la 14 mai 2020)

2. Măsurile epidemiologice brute și ajustate

Definiție standard

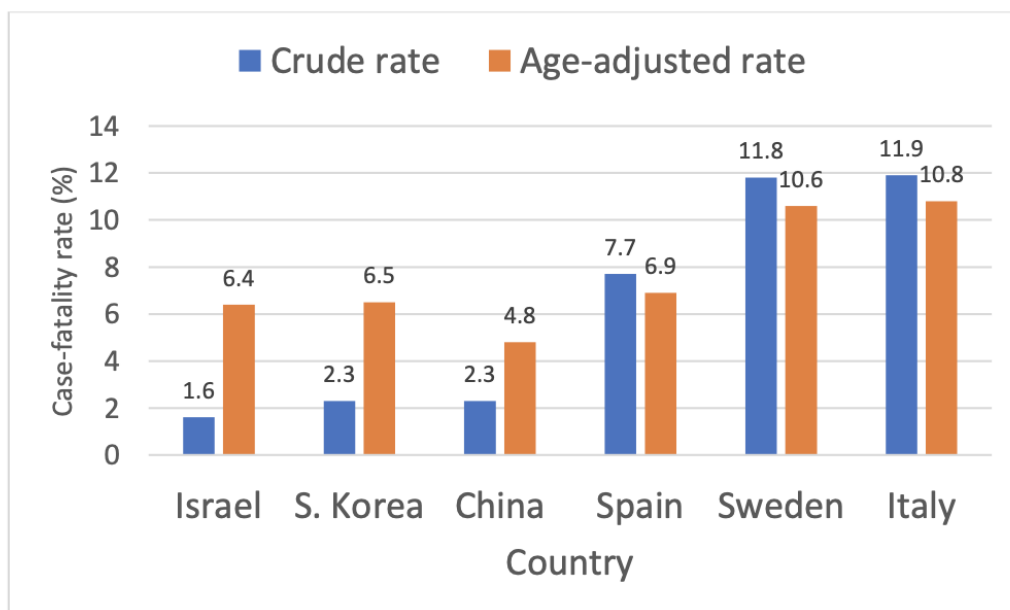
BRUT: O măsură brută include datele „brute” (adică cazuri împărțite la populație), neajustate pe baza nici unui alt factor care ar putea interfera cu interpretarea finală.

AJUSTAT: Măsura ajustată este standardizată pentru a lua în considerare factorii care ar putea condiționa rezultatele și, prin urmare, denaturează interpretarea noastră directă. Este posibil să fie necesar să ne adaptăm pentru a lua în considerare vârsta, sexul, rasa sau orice alt factor cheie de variabilitate.

Dezvoltarea conceptelor și exemplelor:

Rata **brută** de mortalitate (explicată mai jos) reprezintă proporția numărului tuturor deceselor dintr-un an față de populația medie din acel an. Este ușor de înțeles că cu cât populația este mai în vârstă, cu atât mai mare va fi rata de mortalitate. În schimb, măsurile **ajustate** în funcție de vârstă (rata de mortalitate din exemplu) iau în considerare diferențele de distribuție în vârstă populației. În exemplul din Figura 2, diferența dintre Israel și Spania referitor la ratele brute de mortalitate pentru COVID-19 este redusă după ajustarea realizată în funcție de vârstă, deoarece populația din Spania este mai în vârstă decât cea din Israel.

Figura 2. Ratele brute de mortalitate și cele ajustate în funcție de vârstă pentru cazurile de COVID-19 din șase țări



(Sursa: Green MS et al., Ratele brute de mortalitate pentru COVID-19 ascund mai mult decât arată – o comparare a ratelor specifice vârstei și ajustate în funcție de vârstă, în șase țări. Preluat <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>)

3. Prevalența punctuală și periodică a bolii

Definiție standard

PREVALENȚA PUNCTUALĂ A UNEI BOLI: O măsură a apariției unei boli: numărul total de indivizi care suferă de respectiva boală într-un anumit moment, împărțit la populația supusă riscului de a contracta boala în acel moment. Oferă o imagine a populației într-un anumit moment (**prevalența punctuală**).

PREVALENȚA PERIODICĂ A UNEI BOLI: Proporția indivizilor care suferă de respectiva boală, într-o perioadă de timp definită. Pentru a calcula prevalența periodică, trebuie găsit cel mai potrivit numitor pentru acea perioadă. Prevalența diferă de incidență, deoarece prevalența include toate cazurile, atât noi, cât și preexistente, din populație, la momentul respectiv, în timp ce incidența este limitată la cazurile noi.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

În mod normal, este mai logic să se calculeze prevalența punctuală (la un anumit moment), cum ar fi numărul de persoane afectate de o boală (adică 5% din populația UE este afectată de diabet). În cazul unei epidemii cu o boală nouă, cum ar fi COVID-19, ar putea avea mai mult sens să se calculeze prevalența periodică (câte persoane s-au infectat de la începutul epidemiei până în prezent). Rețineți că pentru bolile netransmisibile prevalența este mai stabilă decât



pentru bolile infecțioase pentru care recuperarea poate fi rapidă. Figura 3 prezintă prevalența periodică estimată pentru COVID-19 în regiunile italiene, reprezentând prevalența estimată a bolii pentru perioada cuprinsă între data declanșării epidemiei și momentul actual.

Figura 3. Prevalența periodică estimată a COVID-19 în Italia (actualizarea datelor 7.04.20)
(Sursa: Signorelli C și colab., COVID-19 în Italia: impactul măsurilor de izolare și estimări ale prevalenței de infecție la populația generală, Acta Biomed 2020)

4. Incidența bolii, incidența cumulativă și rata de propagare

Definiție standard

INCIDENȚA UNEI BOLI: Numărul de cazuri noi de îmbolnăvire apărute într-o anumită perioadă, la o populație specificată. Ar putea fi măsurată în termeni de **proporție a incidenței** (atunci când persoanele din numărător, cei care dezvoltă boala, sunt incluși în numitor, adică: întreaga populație) sau în termeni de **rată de incidență sau incidență persoană-timp** (atunci când timpul este direct inclus în numitor; a se vedea mai sus definiția pentru *rată*).

Sinonimele proporției incidenței sunt doi termeni foarte importanți în cercetarea focarelor:

INCIDENȚA CUMULATĂ: Proporția populației cu risc de îmbolnăvire, care dezvoltă boala într-un interval de timp specificat.

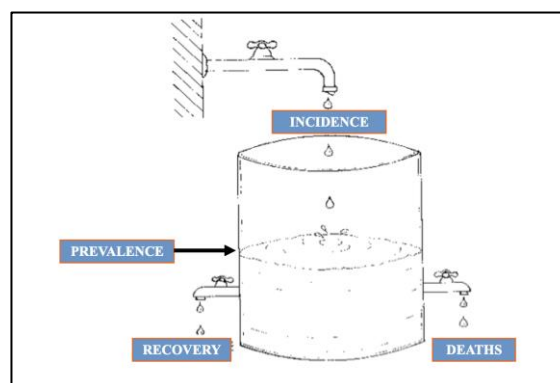
RATA DE PROPAGARE: Proporția unui grup care experimentează rezultatul studiat într-o perioadă dată, în general foarte scurtă (de exemplu, perioada de incubație în timpul unui focar).

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

În mod normal, incidența este calculată pe an la o populație de 1 000 sau 100 000, în funcție de frecvența bolii. În cazul unei epidemii pentru o boală nouă, cum ar fi COVID-19, este mai logic, cel puțin inițial, să prezentăm date având în vedere incidența cumulată.

Conceptele fundamentale care reprezintă incidența și prevalența sunt corelate. Prevalența măsoară cât de răspândită este o boală sau afecțiune într-o populație, la un anumit moment, și este o funcție a incidenței (rata de apariție a cazurilor noi) și a duratei medii a afecțiunii (durata procesului sau a bolii). Astfel, incidența prezintă informații despre riscul contractării bolii, în timp ce prevalența indică cât de răspândită este boala (Figura 4).

Figura 4. Relația dintre incidență și prevalență



(Sursa: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, ediția a 7-a)

5. Rata de fatalitate a cazurilor și rata de fatalitate a infectărilor

Definiii standard

RATA DE FATALITATE A CAZURILOR (RFC): Proporția persoanelor cu o afecțiune specifică (de exemplu, o boală), adică cazurile în care există decese cauzate de respectiva afecțiune. Numărătorul este numărul de decese cu cauză specifică, iar numitorul este numărul de cazuri diagnosticate (cazuri incidente) cu respectiva afecțiune. Măsoară severitatea afecțiunii. Iată câteva exemple de RFC pentru boli renumite:

- *Rabie: 100%*
- *Cancer pancreatic: 90%*
- *Boala meningococică: 10%*
- *Gripă: 0,1%*

RFC BRUTĂ: RFC fără ajustare. Formula este:

$$RFC(\%) = \frac{\text{Numărul de decese specifice bolii, în cazurile incidente}}{\text{Numărul de cazuri incidente într – o perioadă de timp specifică}} \times 100$$

RFC AJUSTATĂ: RFC este ajustată pentru a lua în considerare factorii variabili care ar putea modifica rezultatele, cum ar fi vârsta, sub-raportările sau întârzierile de la spitalizare până la deces. Tehnicile statistice sunt utilizate pentru a ajusta ratele în rândul populațiilor care urmează să fie comparate.

RFC ESTIMATĂ: Atunci când numărul total de cazuri nu este complet cunoscut, poate fi estimat, de exemplu, pe baza numărului de decese. Dacă ar exista un număr mare de cazuri nediate, RFC ar fi supraestimată. Conform celor mai recente estimări, RFC brută pentru COVID-19 variază între 1,6% și 11% (Green MS și colab., 2020) în timp ce RFC estimată variază între 0,5% și 1,1% (Russel TW, și colab. 2020).

RATA DE FATALITATE A INFECTĂRILOR (RFI): Proporția persoanelor infectate, care mor în urma infectării. Numărătorul este numărul de decese specifice infectării, iar numitorul este numărul de infectări. Măsoară severitatea afecțiunii. Formula este:

$$RFI(\%) = \frac{\text{Numărul de decese specifice infectării în infectările incidente}}{\text{Numărul de infectări incidente}} \times 100$$

Nu se utilizează des în timpul unei pandemii, atunci când luăm în considerare doar cazurile diagnosticate. Va fi mult mai folositoare atunci când vor fi efectuate studii serologice ample.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

RFC și RFI nu sunt rate adevărate, ci proporții, adică numărătorul este limitat la decese, între cazurile incluse în numitor.

Având în vedere datele OMS din 25 mai 2020, de la începutul epidemiei, au existat 5.463.392 de cazuri în întreaga lume și 344.533 de decese.

Deci, RFC ar fi calculată după cum urmează:

$$RFC = \frac{278\,892}{4\,006\,257} \times 100 = 7.0\%$$

RFC este un indicator slab al riscului de mortalitate într-o pandemie în curs, deoarece numitorul se referă doar la o parte din cazuri (cei care au fost diagnosticați și notificați) și depinde de definiția utilizată pentru caz, de criteriile de testare și de capacitatea de testare din diferite țări, făcând datele greu de comparat.

Întrucât testarea acidului nucleic este limitată și este disponibilă la această dată în primul rând pentru persoanele cu indicații semnificative și factori de risc pentru COVID-19 și întrucât un număr mare de infectări cu SARS-CoV-2 duc la boli ușoare sau chiar asimptomatice, RFI este probabil semnificativ mai mică decât RFC.

6. Rata de recuperare

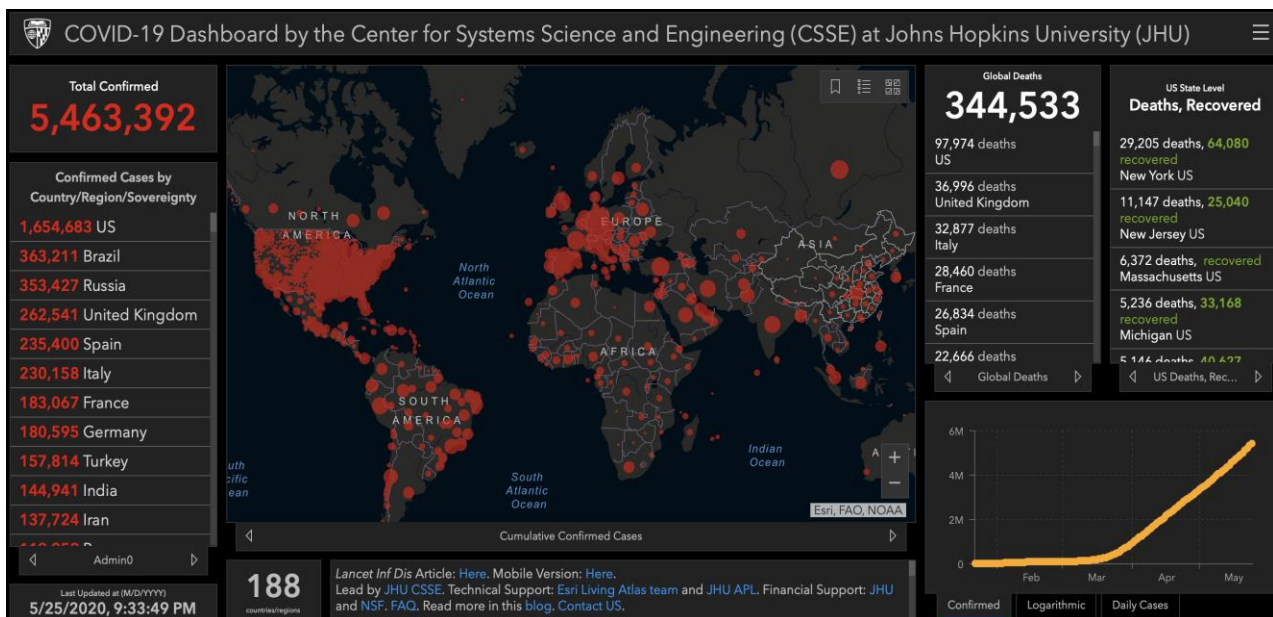
Definiție standard

RATA DE RECUPERARE: Rata de tranziție de la starea de infectare la starea de absență a bolii.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Rata de recuperare este una dintre cele mai frecvent diseminate date în timpul epidemiei COVID-19 comparativ cu numărul celor nou infectați. În prima fază a epidemiei, numărul pacienților recuperați a fost mai mic decât numărul cazurilor noi (rata de recuperare mai mică decât rata incidenței), iar după atingerea vârfului epidemiei, numărul pacienților recuperați a depășit numărul cazurilor noi.

Figura 5 Graficul Universității Johns Hopkins privind situația mondială a cazurilor de COVID-19



(Sursa: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, accesat la 25.05.20)

În partea dreaptă a graficului, este prezentat numărul cumulat de decese și de cazuri de recuperare. Există o întârziere în confirmarea cazurilor recuperate, iar acest lucru se întâmplă din două motive. În primul rând, țările au criterii diferite în definirea unui caz de recuperare; de exemplu, în Italia, un caz este considerat caz de recuperare numai după ce există dovada a două teste negative efectuate la un interval de 48 de ore. În al doilea rând, persoanele infectate pot rămâne contagioase și pot răspândi virusul pentru o perioadă relativ lungă, chiar și după ce și-au revenit după COVID-19.

7. Rata de mortalitate, rata cumulată de mortalitate, exces de mortalitate

Definiție standard

RATA DE MORTALITATE: este un indicator al numărului de decese (în general sau determinate de o cauză specifică) într-o anumită populație, în raport cu dimensiunea populației respective, pe unitate de timp.

Numărătorul este numărul de persoane care au decedat în perioada dată; de obicei, numitorul este exprimat ca dimensiunea populației în care s-au produs decesele (estimată, de obicei, ca populație de la mijlocul anului).

$$\frac{\text{Numărul de decese într – o perioadă dată}}{\text{Numărul de persoane cu risc de deces într – o perioadă}} \times 10^n$$

Putem vorbi despre **rata brută de deces** (numărul total de decese într-un anumit interval de timp împărțit la populația cu interval mediu de 1.000 sau 100.000) sau despre **rata de deces cu cauză specifică** (numărul de decese atribuite unei anumite cauze într-un anumit interval de timp) .

RATA CUMULATĂ DE MORTALITATE: Proporția unui grup care moare într-un interval de timp specificat. Este proporția incidenței decedului.

EXCES DE MORTALITATE: Mortalitate care este peste ceea ce s-ar aștepta pe baza ratei de mortalitate fără criză la populația de interes (adică în „condiții normale”). Excesul de mortalitate este deci rata de mortalitate atribuită condițiilor de criză.

Exces de mortalitate = Mortalitate observată în criză - Mortalitate preconizată în lipsa crizei

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Rata de mortalitate a unei țări este numărul de decese împărțit la populație, exprimat de obicei în decese la un milion de locuitori. În timpul epidemiei COVID-19 a fost utilizată definiția *numărului de morți*, în special în SUA, pentru a indica numărul de persoane care au decedat din cauza unui eveniment, cum ar fi război sau un accident.

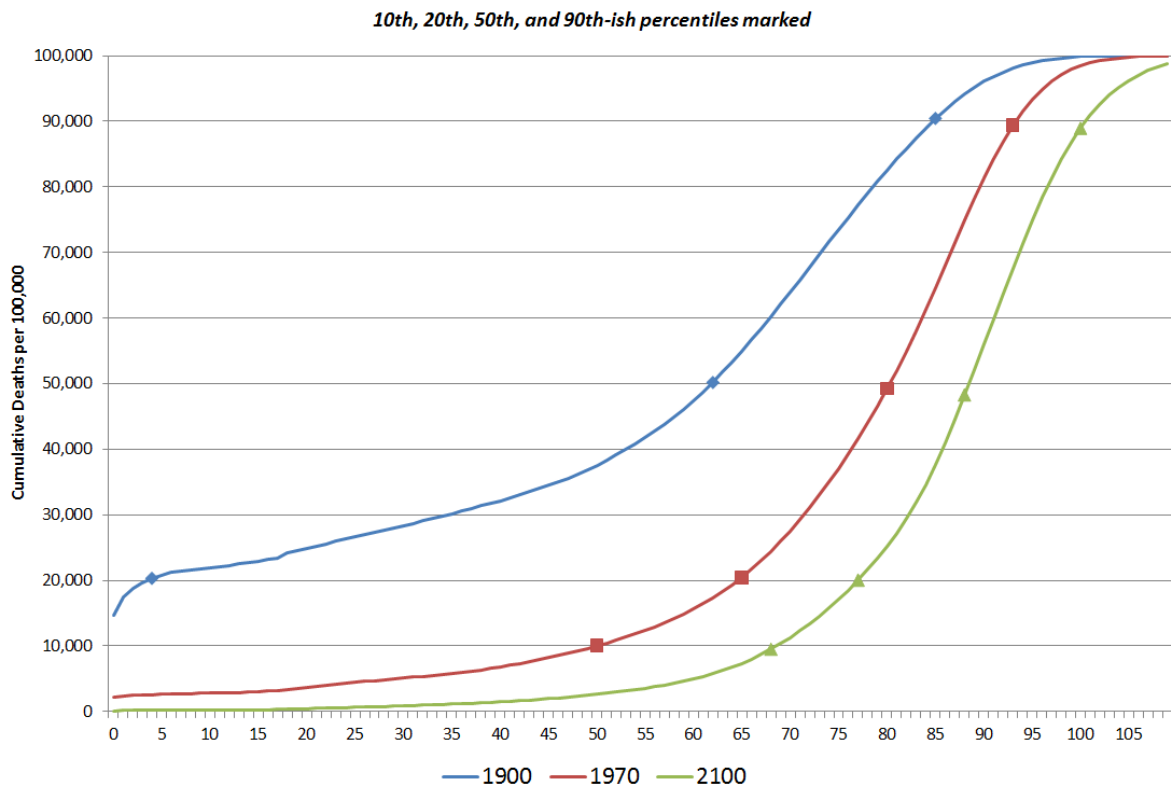
Rata cumulată a mortalității se referă la proporția de indivizi în viață la începutul unei anumite perioade de timp care au decedat de-a lungul respectivei perioade.

Un exemplu de rată cumulată a mortalității poate fi găsit la pagina 5 (Partea 1: Numere absolute, proporții și rate), unde Tabelul 2 prezintă o comparație între rata cumulată a mortalității în unele țări.

Conceptul de rată cumulată a mortalității este ilustrat de graficul din Figura 6, care prezintă 3 grupuri de persoane: născuți în 1900, 1970 și 2100 (date proiectate). La începutul vieții, decesele la 100.000 erau scăzute pentru toate cele trei grupuri. Odată cu trecerea timpului, oamenii au decedat și numărul cumulativ al deceselor a crescut. La aproximativ 100-105 de ani, ratele cumulate ale mortalității se apropie de 100% pentru toate cele trei grupuri. Când comparăm curbele grupului din

1900 cu cele ale grupului din 1970, putem vedea că rata cumulată a mortalității a fost mai mare pentru grupul din 1900 comparativ cu cea a grupului din 1970, la toate vârstele, ceea ce înseamnă că pe tot parcursul vieții, oamenii născuți în 1970 au supraviețuit mai bine decât cei născuți în 1900.

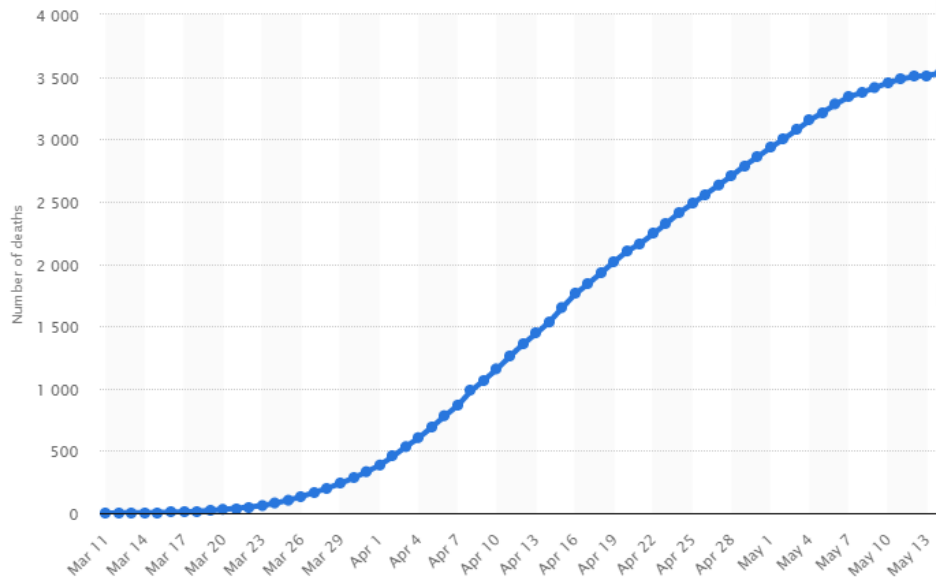
Figura 6. Curbele mortalității cumulate masculine, pe grupuri, reale și proiectate.



(Sursa: Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”?; Preluat de la: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>)

Rata cumulată a mortalității nu este utilizată pe scară largă în raportarea COVID-19, dar numărul cumulat de decese COVID-19 este adesea utilizat ca măsură descriptivă. Figura 7 prezintă un exemplu din Suedia, în timp ce în Figura 8 sunt ilustrate excesele de mortalitate estimate în orașul NY.

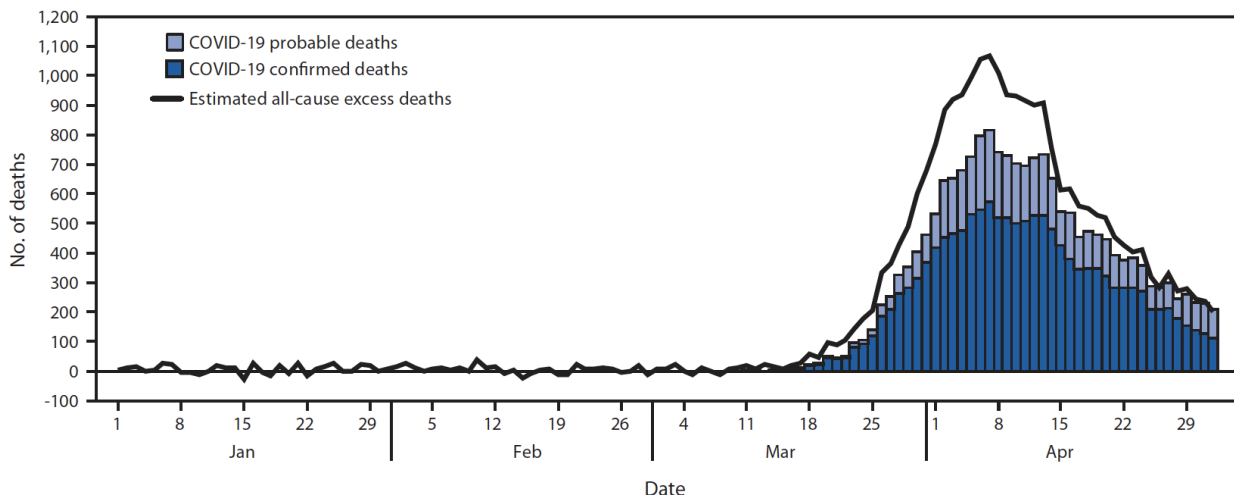
Figura 7. Numărul cumulat de decese COVID-19 în Suedia (la mijlocul lunii mai 2020)



(Sursa: Statista. Numărul cumulat de coronavirus (decese COVID-19 în Suedia, de la 11 martie 2020; Preluat de la: <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>)

Figura 8. Exces de mortalitate total, estimat pentru orașul New York (la 2 mai 2020)

FIGURE. Number of laboratory-confirmed* and probable† COVID-19-associated deaths and total estimated excess deaths§ — New York City, March 11–May 2, 2020



* Death in a person with a positive laboratory test for SARS-CoV-2 RNA.

† Death in a person without a positive test for SARS-CoV-2 RNA but for whom COVID-19, SARS-CoV-2, or a related term was listed as an immediate, underlying, or contributing cause of death on the death certificate.

§ Total excess all-cause deaths were calculated as observed deaths minus expected deaths as determined by a seasonal regression model using mortality data from the period January 1, 2015–May 2, 2020.

(Sursa: MMWR, 15 mai 2020)

Acuratețea excesului de mortalitate proiectat în modelare depinde în mare parte de premisele metodei de proiecție. De vreme ce COVID-19 este în curs și datele evoluează constant, presupunerile care astăzi sunt corecte s-ar putea să nu mai fie adevărate după o anumită perioadă, odată cu apariția unor informații noi.

8. Raportul standardizat de mortalitate

Definiție standard

Raportul standardizat de mortalitate (RSM): Raportul dintre numărul deceselor observate în populație într-o anumită perioadă și numărul preconizat pentru aceeași perioadă dacă populația studiată ar avea aceleași rate specifice vârstei ca populația standard. Dacă raportul este mai mare de unu, acesta este interpretat ca exces de mortalitate la populația studiată. Dacă este mai puțin de unu, se consideră că populația studiată are o rată de mortalitate mai mică decât era de așteptat. Raportul poate fi exprimat direct ca rezultat al respectivului raport sau exprimat cu factor de 100 (cu alte cuvinte, înmulțit cu 100).

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

În timpul epidemiei COVID-19, RSM a fost adesea utilizat (cu intervalele de încredere) pentru a evalua posibilul exces de mortalitate la populațiile afectate de epidemie, luând în considerare distribuția în funcție de vârsta populației, deoarece populațiile mai în vârstă au o tendință naturală spre o rată ridicată de mortalitate.

Standardizarea cea mai utilizată este cea a vârstei, deoarece vârsta este un factor de risc important pentru sănătate. Poate fi înșelător să comparăm ratele de mortalitate din două țări care au o structură de vârstă foarte diferită. Pentru multe boli, rata de mortalitate tinde să fie mai ridicată la o populație în vârstă. Tabelul 3 compară mortalitatea ajustată în funcție de profilul de vârstă din trei țări.

Tabelul 3. Mortalitatea și structura vârstei în Anglia, Belgia și Franța

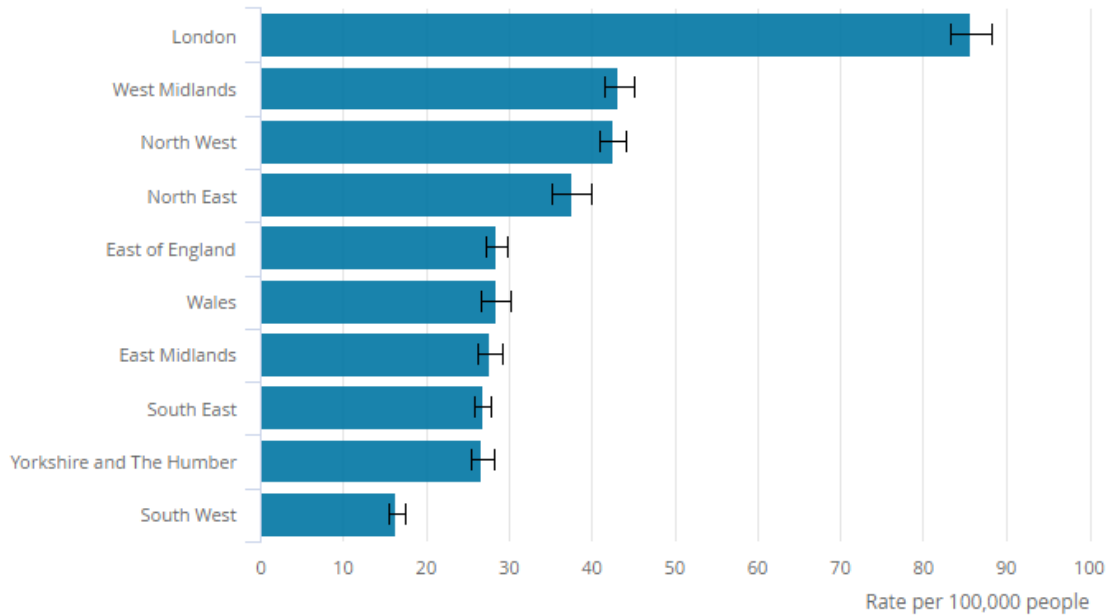
ENGLAND			BELGIUM			FRANCE				
Deaths	Population (000)	Deaths per million pop	Deaths	Population (000)	Deaths per million pop	Deaths	Population (000)	Deaths per million pop		
80+	533	2439	219	75+	534	1042	512	1444	6231	232
60-79	261	9394	28	65-74	119	1190	100	320	7315	44
40-59	271	14161	19	45-64	45	3102	15	151	16991	9
20-39	66	14304	5	18-44	5	3642	1	16	19325	1
0-19	1	6290	0	0-17	1	2615	0	0	15411	0

(Sursa: Neil Monnery. Ajustarea previziunilor Covid-19 luând în calcul vârsta persoanelor decedate; Preluat de la: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>)

După standardizarea vârstei, RSM poate fi comparat direct și vârsta nu mai poate explica diferența aparentă, în schimb, alți factori demografici, cum ar fi sexul și statutul socioeconomic, sau diferențele sistemului de sănătate ar putea juca un rol în diferența RSM.

Figura 9 este un exemplu, comparând RSM-ul COVID-19 în diferite regiuni din Marea Britanie.

Figura 9. Ratele de mortalitate standardizate în funcție de vârstă pentru decesele cauzate de coronavirus (COVID-19), la 100 000 de locuitori, Anglia și Țara Galilor, pe țări și regiuni (martie-aprilie 2020)



(Sursa: Biroul National de Statistică. Decese cauzate de COVID-19 în funcție de zona geografică și condiții socioeconomice: decese înregistrate între 1 martie și 17 aprilie 2020; Preluat de la: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand17april>)

9. Sensibilitate și specificitate

Definiție standard

SENSIBILITATEA UNUI TEST: Probabilitatea ca o persoană bolnavă (caz) din populația testată să fie identificată prin testare ca având boala. Sensibilitatea este deci probabilitatea diagnosticării corecte a unui caz sau probabilitatea ca orice caz dat să fie identificat prin testare (sinonim: rata adevărat-positivă).

SPECIFICITATEA UNUI TEST: Probabilitatea ca o persoană fără boală (non-caz) să fie identificată corect, prin testare, ca nefiind bolnavă. Prin urmare, reprezintă probabilitatea identificării corecte, prin testare, a faptului că o persoană nu este bolnavă (sinonim: rata adevărat-negativă).

Relațiile sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Tabel contingență (2 tabele de intrare) utilizat pentru a calcula sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (VPP) și valoarea predictivă negativă (VPN) (a se vedea secțiunea 10 pentru explicații despre VPP și VPN).

		Statut real		Total
		Bolnav	Nebolnav	
Rezultate test screening	Pozitiv	a	b	a+b
	Negativ	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

- a. Persoane bolnave detectate prin testare (adevărate pozitive)
- b. Persoane nebolnave cu rezultat pozitiv după testare (fals pozitiv)
- c. Persoane bolnave care nu sunt detectate prin testare (fals negativ)
- d. Persoane neîmbolnăvite cu rezultat negativ la testare (adevărat negativ)

$$\text{Sensibilitate} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Specificitate} = \frac{d}{b + d}$$

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

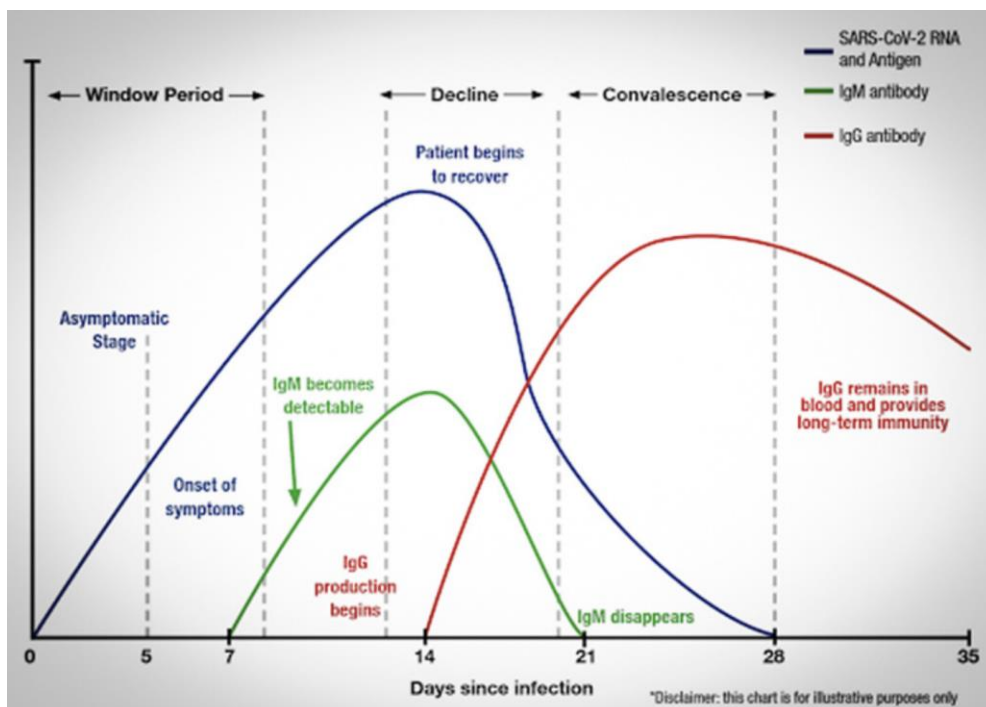
Niciun test nu este perfect și există adesea un compromis între performanța testului și timpul sau costul testului. Este important de știut ce tip de test utilizați. Diverse metode de screening și testare sunt utilizate în COVID-19 și modul în care este utilizat un anumit test depinde de sensibilitatea și specificitatea acestuia. Screening-ul în masă vizează testarea unei populații numeroase, iar persoanele cu rezultate pozitive vor primi un alt test pentru confirmare; prin urmare, este important să utilizați un test extrem de sensibil pentru a minimaliza probabilitatea pierderii unui caz și este mai

puțin îngrijorător, chiar dacă aveți un fals pozitiv. În scopul confirmării, ar fi preferabil un test cu specificitate ridicată pentru a exclude persoanele care nu sunt bolnave.

COVID-19 poate fi testat prin detectarea ARN-ului viral din exudat nasofaringian sau prin detectarea anticorpilor împotriva virusului.

Detectarea ARN-ului viral este foarte specifică și, prin urmare, este utilizată în multe țări pentru a confirma un caz de COVID-19. Cu toate acestea, momentul testului și modul în care este colectată proba pot afecta sensibilitatea acestuia. Cel mai bine este să testați o persoană în legătură cu apariția simptomelor, deoarece se consideră că concentrația de virus este mai mare, în acest moment al bolii. Tamponul nasofaringian este recomandat deoarece concentrația de virus este foarte ridicată în această zonă la majoritatea pacienților, în timp ce alte tampoane sau saliva pot oferi un nivel de sensibilitate mai redus. Acest lucru înseamnă că dacă o persoană este testată prea devreme (înainte de apariția simptomelor) sau dacă mostra nu este colectată în cel mai bun mod, probabilitatea de fals negativ crește și probabilitatea de ratare a unui caz este mai mare. Când este expus la COVID-19, IgM este cel mai timpuriu anticorp produs, urmat de o cantitate mare de IgG. Prin urmare, sunt necesare 3-7 zile pentru ca o persoană infectată cu SARS-CoV-2 să producă niveluri detectabile de IgM și majoritatea pacienților au IgG detectabil în 14 zile de la apariția simptomelor (vezi Figura 10). Acest lucru înseamnă că astfel de teste au o sensibilitate scăzută în faza incipientă a infectării. Datorită decalajului de timp, testul anticorpului nu este utilizat pentru identificarea cazurilor de izolare și tratament, dar poate fi util în screening-ul în masă atunci când cineva este interesat să afle densitatea bolii în regiune sau la nivel național, incluzând cazurile asimptomatice. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că anticorpul rămân în organism un anumit timp și astfel pot fi utilizați pentru a verifica infectările anterioare.

Figura 10. Analiza tendințelor de SARS-CoV-2 ARN, antigen și anticorpi



(Sursa: Diazyme Laboratories. De ce avem nevoie de teste pentru anticorpi împotriva COVID-19 și cum putem interpreta rezultatele testelor. Preluat de la: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>)

Sensibilitatea și specificitatea testelor pentru anticorpi pot varia foarte mult, în funcție de producători. Tabelul 5 prezintă sensibilitatea și specificitatea unor teste pentru anticorpi SARS-CoV-2, disponibile în comerț.

Tabelul 5. Sensibilitatea și specificitatea testelor comerciale

TEST COMERCIAL	SENSIBILITATE	SPECIFICITATE
ARTON LABORATORIES	42.2%	97.9%
ACRO BIOTECH	83.3%	100%
AUTOBIO DIAGNOSTIC	93.3%	100%
DYNAMIKER	90.0%	100%
CTK BIOTECH	90.0%	100%

(Sursa: Ricco M et al., 2020)

10. Valoare predictivă pozitivă, valoare predictivă negativă și eficacitatea generală a unui program de screening

Definiție standard

SCREENING: Identificarea prezumtivă a unor boli sau afecțiuni nerecunoscute prin aplicarea de teste, examinări sau alte proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening separă aparent corect persoanele care probabil au o boală de cele care probabil nu o au. Un test de screening nu este destinat diagnosticării. Persoanele cu rezultate pozitive sau cele suspecte trebuie trimise la medicii lor pentru diagnosticare și pentru tratamentul necesar. Caracteristicile unui test de screening trebuie să includă acuratețe, estimări ale randamentului, precizie, reproductibilitate, sensibilitate și specificitate și validitate.

PRECIZIE: Capacitatea unui test de diagnostic pentru a clasifica corect prezența sau absența afecțiunii. Acuratețea diagnosticului unui test este de obicei exprimată prin sensibilitatea și specificitatea acestuia.

VALOAREA PREDICTIVĂ A UNUI TEST DE SCREENING: Probabilitatea bolii, în funcție de rezultatele testului. Valorile predictive ale unui test sunt determinate de sensibilitatea și specificitatea testului și de prevalența afecțiunii pentru care este utilizat testul.

VALOARE PREDICTIVĂ POZITIVĂ (VPP): Probabilitatea ca o persoană cu un rezultat pozitiv după testare să fie cu adevărat pozitivă (adică, are boala).

VALOARE PREDICTIVĂ NEGATIVĂ (VPN): Probabilitatea ca o persoană cu un rezultat negativ al testului să fie un adevărat negativ (adică, nu are boala).

Luând în considerare Tabelul 5 (în secțiunea anterioară), formulele VPP și VPN sunt următoarele:

$$VPP = \frac{a}{a + b}$$

$$VPN = \frac{d}{c + d}$$

PRECIZIE: Lipsa relativă a erorii aleatorii.

REPRODUCIBILITATE: Un test care oferă rezultate identice sau apropiate de fiecare dată.

VALABILITATE: Absența relativă a bias-ului sau a erorii sistematice.

ADERENȚĂ: De obicei exprimată ca proporția persoanelor supuse testului de screening pentru toată populația țintă; O măsură a participării la programul de screening.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

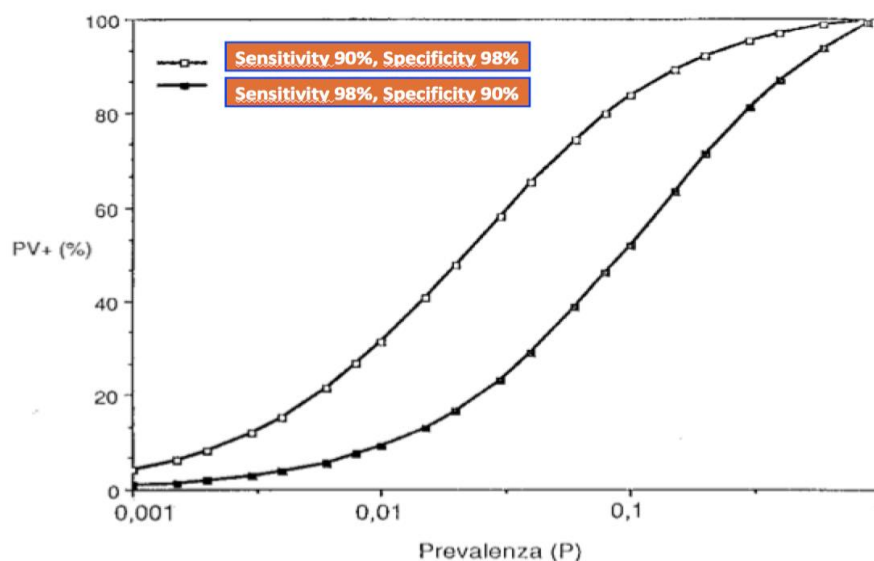
O proporție semnificativă de cazuri COVID-19 rezultă din transmiterea virusului prin intermediul cazurilor asimptomatice sau pre-simptomatice. **Screening**-ul reprezintă o strategie pe scară largă, care constă în testarea populațiilor mari pentru a găsi aceste infecții nerecunoscute. Scopul este de a identifica cât mai multe cazuri și de a estima răspândirea în rândul populației; prin urmare, o rată ridicată de participare la screening este esențială.

Un test de screening trebuie să îndeplinească standarde înalte de calitate pentru a fi eficient: trebuie să poată detecta corect prezența virusului, să identifice cu precizie cazurile și să fie precis pentru a asigura un nivel minim de eroare. În plus, testul trebuie să fie reproductibil, adică să ofere rezultate similare de fiecare dată când este utilizat.

Cu toate acestea, nu se întâmplă niciodată ca un test să genereze un diagnostic corect pentru toate persoanele testate. Uneori generează un *fals pozitiv*, un rezultat al testului care identifică greșit o persoană ca fiind infectată sau un *fals negativ*, un rezultat al testului care nu identifică o persoană infectată. Pentru a stabili probabilitatea unui fals pozitiv sau a unui fals negativ, se calculează **valorile predictive** ale acestor teste. Valorile predictive sunt determinate de specificitatea și sensibilitatea testului (vezi secțiunea 9), dar sunt influențate și de prevalența bolii în cadrul populației luate în considerare (vezi Figura 11).

Multe teste virale și teste de anticorpi pentru COVID-19 sunt în curs de dezvoltare. Cu toate acestea, ele variază în ceea ce privește calitatea și valoarea predictivă, acest lucru influențând eficiența programelor de screening și generând un nivel de variabilitate în diferite populații.

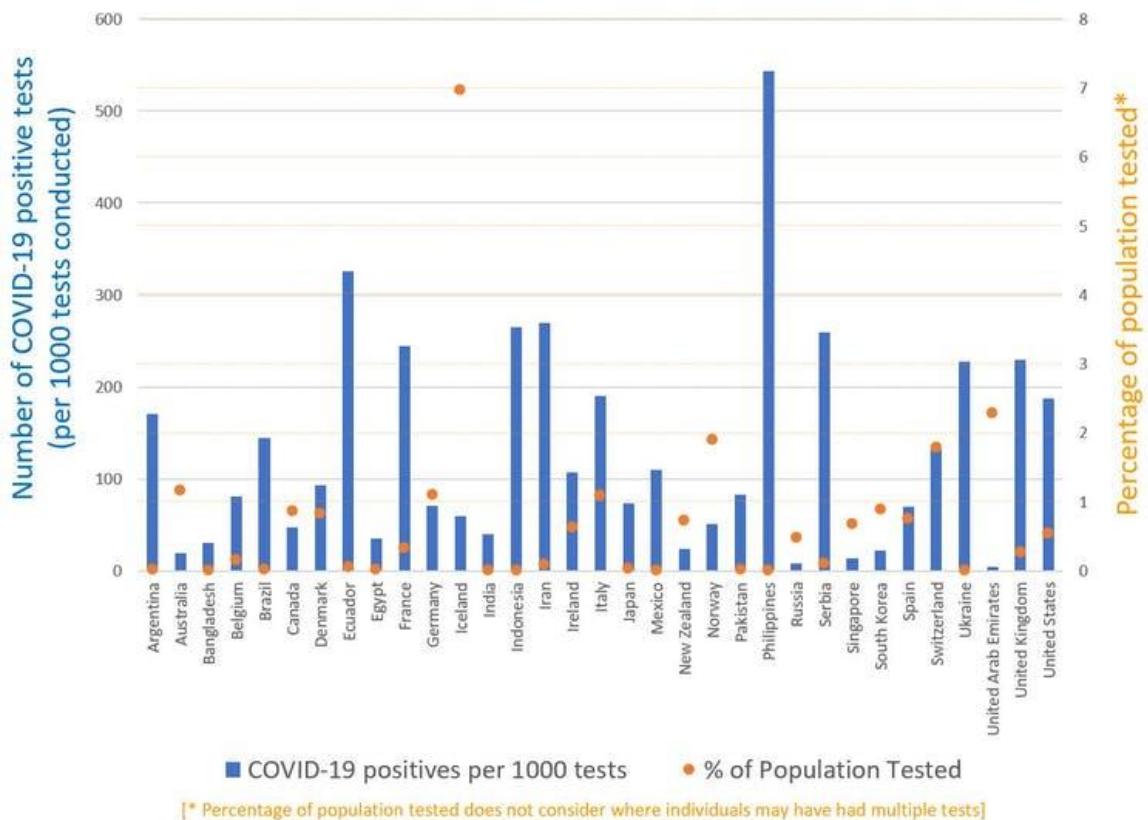
Figura 11. Relația dintre valoarea predictivă pozitivă și prevalența (scara log₁₀) unei boli într-o populație examinată



(Sursa: Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 2011)

În interpretarea datelor privind numărul de cazuri, este important să comparați aceste rezultate cu numărul total de teste efectuate și cu proporția populației testată. Așa cum s-a observat pentru COVID-19, screening-ul poate varia enorm, atât între țări, cât și în timp (vezi Figura 12).

Figura 12. Relația dintre numărul de teste pozitive și procentul populației testate



(Sursa: Osborn M. Disponibilă la <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>)

11. Eroare aleatorie, bias, eșantion și fenomenul iceberg

Definiție standard

EROARE ALEATORIE: Eroarea apare în urma variațiilor aleatorii în observare sau măsurare. Creșterea dimensiunii eșantionului inclus în studiu poate reduce numărul erorilor aleatorii, dar nu poate reduce nivelul de deviere.

BIAS: Devierea sistematică a rezultatelor de la adevăr. O eroare în elaborarea și proiectarea unui studiu (sau în **colectarea, analiza, interpretarea, raportarea, publicarea sau revizuirea datelor**) care conduce la rezultate sau concluzii care sunt în mod sistematic diferite de adevăr.

BIAS DE SELECTARE: Un bias determinat de modalitatea în care a fost selectat eșantionul. De exemplu, atunci când eșantionul studiat nu este reprezentativ pentru populație, deoarece unele caracteristici sunt supra- sau subreprezentate în populația studiată.

BIAS-UL INFORMATIILOR: Un bias determinat de clasificarea greșită a situației subiecților incluși în studiu (de exemplu, simptome, factori de risc).

EȘANTION: Un grup din populația studiată.

FENOMENUL ICEBERG: Acea parte a bolii care rămâne neînregistrată sau nedetectată în pofida eforturilor depuse de medici pentru diagnosticare și a procedurilor comunitare de supraveghere a bolii este denumită „porțiunea scufundată a icebergului”. Boala detectată sau diagnosticată este „vârful icebergului”. Porțiunea scufundată cuprinde boala care nu a fost asistată medical, care a fost asistată medical dar nu a fost diagnosticată cu exactitate și cea care a fost diagnosticată, dar nu a fost neraportată.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

În studiile epidemiologice conduse pentru COVID-19, cercetătorii aleg grupul de indivizi pe care doresc să-i studieze pentru a răspunde la întrebarea cercetării lor, adică **populația**. Din această populație țintă, este selectat un număr de indivizi pentru a participa la studiu. Acesta se numește **eșantion**. Acest eșantion ar trebui să fie reprezentativ pentru populație, astfel încât rezultatele să permită cercetătorilor să tragă concluzii despre diferitele aspecte ale COVID-19 în populația țintă.

Procesul de colectare a datelor într-un studiu poate cuprinde erori și bias.

Erorile aleatorii pot apărea în urma schimbărilor necunoscute și neașteptate în observare și măsurare. Un eșantion mai mare poate diminua efectul unor astfel de erori asupra rezultatelor studiului.

Bias-ul este o eroare sistematică care duce la rezultate înșelătoare pentru studiu. Poate apărea în mai multe moduri:

1. Bias-ul de selecție se referă la problemele legate de modul în care este selectat eșantionul studiului, făcându-l nerepresentativ pentru populația țintă. Diferențele mari apărute în studiile privind decesele cauzate de COVID-19 în diferite țări pot fi atribuite bias-ului de selecție, deoarece fiecare țară are un mod diferit de înregistrare a deceselor.

Bias-ul de selecție este clar prezent atunci când se utilizează cazuri raportate pentru numitorul ratelor de COVID-19. Dacă sunt testați doar cei cu simptome severe, acest lucru va afecta numitorul ratelor de incidență și ale fatalității cazurilor. Astfel, depinde de strategia de testare a fiecărei țări. Dacă sunt identificate mai multe cazuri ușoare, acest lucru va reduce probabil incidența și ratele de fatalitate a cazurilor.

De asemenea, acest bias de selecție poate afecta numărătorul, în cazul în care sunt raportate doar decesele din spital.

2. Bias-ul informațiilor apare din clasificarea greșită a simptomelor sau a factorilor de risc la care sunt supuși participanții la studiu. Acesta este adesea rezultatul unor înregistrări medicale incomplete, erori de testare sau interpretării greșite a înregistrărilor. Este o capcană pentru studiile COVID-19, deoarece persoanele expuse/infectate ar putea fi clasificate ca neexpuse/neinfectate și invers.

Bias-ul informațiilor poate fi prezent în numărătorul ratelor de incidență și ratelor de fatalitate COVID-19, din cauza metodei de codificare a cauzei decesului. Acest lucru ar putea fi problematic în special la persoanele în vârstă, cu multiple co-morbidități, ducând la dificultăți în stabilirea adevăratei cauze a decesului.

Bias-ul informațiilor poate apărea, de asemenea, în numitorul incidenței și în ratele de fatalitate. INCLUDEREA și excluderea cazurilor de COVID-19 depinde de sensibilitatea și specificitatea procedurilor de diagnosticare.

3. Bias-ul întârzierii apare deoarece există un timp de întârziere între raportarea cazului și deces, care poate să aibă loc chiar și câteva săptămâni mai târziu. În rapoartele naționale, cazurile și decesele sunt de obicei raportate în același timp, astfel încât cazurile din numitor reprezintă de obicei o supraestimare a adevăratului numitor, care ar trebui să fie numărul de cazuri raportate mai devreme. Acest lucru poate avea un efect dramatic atunci când numărul de cazuri crește rapid.

„Fenomenul iceberg” este o metaforă care poate fi utilizată pentru a explica faptul că un fenomen în domeniul sănătății nu este întotdeauna observat și raportat. Acest lucru este destul de evident pentru COVID-19, unde se cunoaște doar o mică proporție de cazuri (vârful icebergului) (vezi Figura 13). Partea scufundată reprezintă toate cazurile care rămân nedetectate sau neînregistrate. Aceasta cuprinde cazurile asimptomatice sau ușoare, dar și cazurile care nu sunt asistate medical sau care nu sunt diagnosticate corespunzător. Acest număr poate fi de 10 până la 25 de ori mai mare decât cazurile raportate de COVID-19, în funcție de numărul de teste efectuate.

Figura 13. Vizualizarea fenomenului iceberg



(Sursa: Reddy D. et al, 2017)

12. R_0 , R_t și curba epidemică

Definiție standard

NUMĂR BAZAL DE REPRODUCERE (R_0): Numărului infectărilor produse în medie de un individ infectat în faza timpurie a epidemiei când, în mod virtual, toate contactele sunt susceptibile.

Tabel 7. Valorile R_0 of pentru bolile infecțioase selectate

Boală	Transmitere	R_0
Pojar	Aerosol	12–18
Varicela	Aerosol	10–12
Oreion	Picăături respiratorii	10–12
Poliomielită	Traseu fecal–oral	5–7
Rubeolă	Picăături respiratorii	5–7
Tuse convulsivă	Picăături respiratorii	5.5
Variolă	Picăături respiratorii	3.5–6
COVID-19	Picăături respiratorii	1.94–5.7
HIV/AIDS	Fluide corporale	2–5
SARS	Picăături respiratorii	0.19–1.08
Răceală comună	Picăături respiratorii	2–3
Difterie	Saliva	1.7–4.3
Gripă (tulpină pandemie 1918)	Picăături respiratorii	1.4–2.8
Ebola (focar Ebola 2014)	Fluide corporale	1.5–1.9
Gripă (tulpină pandemie 2009)	Picăături respiratorii	1.4–1.6
Gripă (tulpini sezoniere)	Picăături respiratorii	0.9–2.1
MERS	Picăături respiratorii	0.3–0.8

(Sursa: Wikipedia cu referințe științifice)

NUMĂR EFECTIV DE REPRODUCERE (R_t): Valoarea indicelui R_0 poate fi modificată în urma introducerii măsurilor preventive (adică distanțarea fizică, utilizarea măștilor etc.) sau în urma unei reduceri a numărului de persoane susceptibile din cauza imunității dobândite după infectare sau vaccinare. Acest număr de reproducere este definit ca R_t , adică rata efectivă de transmitere a virusului la un moment dat t . Acest lucru indică în mod corespunzător numărul efectiv de reproducere în timpul unei epidemii în curs, cum ar fi COVID-19.

CURBA EPIDEMICĂ: Reprezentarea grafică a distribuției cazurilor în funcție de momentul de debut, într-o scară liniară sau logaritmică. Atunci când este prezentată într-o scară logaritmică, axa verticală este gradată de ordine de magnitudine (1, 10, 100, 1.000) și aceasta este metoda preferată pentru reprezentarea grafică a unei epidemii care crește exponențial, astfel încât un număr mare să nu distrugă întregul grafic.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Curba epidemică a unui focar este un grafic statistic care prezintă numărul de cazuri și progresia temporală a acestora. De obicei, prezintă numărul de cazuri noi pe axa verticală și data corespunzătoare pe axa orizontală. Figura 14 prezintă un exemplu al curbei epidemiei globale COVID-19.

Figura 14. Total cazuri de COVID-19 la nivel mondial în scale liniare (stânga) și logaritmice (dreapta) (începând cu 19 mai 2020)



(Sursa: Preluat de la <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>)

Progresia curbei epidemice a COVID-19 depinde de **numărul bazal de reproducere R_0** (pronunțat *R naught*), care măsoară potențialul de răspândire a virusului în populație. R_0 poate fi definit ca numărul mediu de cazuri noi generate de un caz infecțios într-o populație total sensibilă. Deoarece virusul care cauzează COVID-19, SARS-CoV-2, este un virus nou, populația lumii nu a mai fost expusă înainte, și de aceea toată lumea este efectiv susceptibilă.

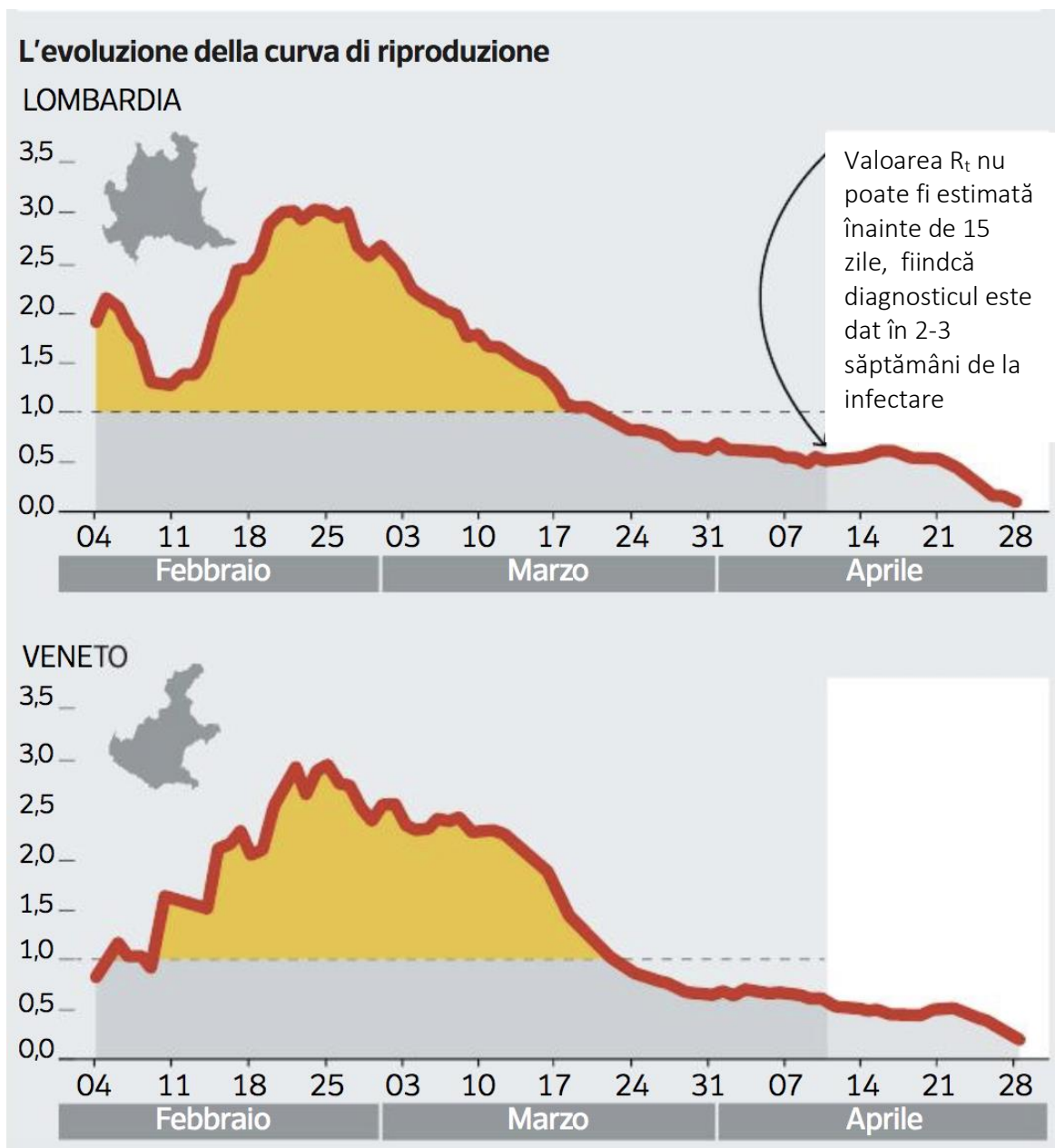
În general, R_0 depinde de numărul de zile în care oamenii sunt contagioși, de numărul de persoane susceptibile cu care interacționează și de șansa de transmitere în timpul unei astfel de interacțiuni.

O epidemie se dezvoltă numai dacă R_0 este mai mare de 1. Acest lucru înseamnă că fiecare persoană infectată infectează în medie mai mult de o persoană nouă. În prezent, studiile de modelare estimează R_0 pentru COVID-19 între 2 și 3, dar acest lucru se poate schimba.

Un element crucial în calcularea R_0 și R_t este reprezentat de deținerea unor informații corecte privind numărul total de persoane infectate în diferite zone geografice și la data infectării sau apariției simptomelor, date care nu sunt ușor de obținut în cazul epidemiei COVID-19. Prin urmare, în acest

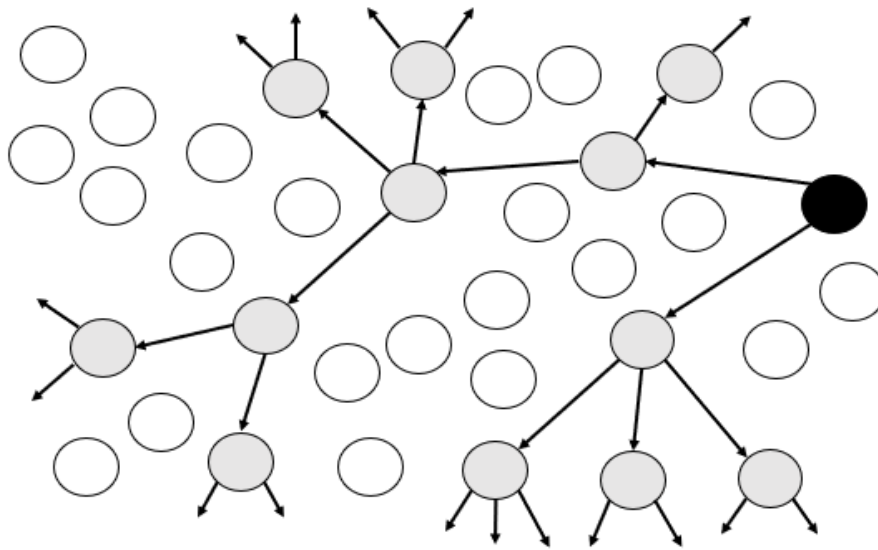
context R_0 și R_t au fost estimate mai târziu (vezi Figura 15) și utilitatea utilizării indicelui R_t pentru a prezice evoluția epidemiei - așa cum s-a propus în faza a 2-a a epidemiei - nu pare susținută de suficiente dovezi științifice, în special din cauza schimbărilor frecvente care au loc în ceea ce privește condițiile externe (redeschiderea unor activități comerciale, reluarea contactelor sociale). În Figura 15 s-a estimat numărul de reproducere în două regiuni din Italia. Știrile oficiale privind începutul epidemiei au fost pe 22 februarie; după acea dată au fost puse în aplicare măsuri progresive de prevenire și indicele a trecut de la R_0 la R_t .

Figura 15. Evoluția numărului de reproducere în Italia (regiunile Lombardia și Veneto)



(Sursa: Corriere della sera, 2020)

Figura 16. Schema răspândirii COVID-19 într-un grup



(Sursa: Original ASPHER)

Punctul negru de la marginea din dreapta (Figura 16) reprezintă persoana care a introdus virusul în grup. Ei infectează alte două persoane, punctele gri, care apoi la rândul lor infectează alte 5 persoane și așa mai departe.

Scopul strategiilor actuale de atenuare, cum ar fi distanțarea socială, este de a împinge R_0 sub 1. Acest lucru ar însemna că o persoană infectată infectează în medie mai puțin de o persoană, ducând la extinderea epidemiei.

Deoarece COVID-19 poate conferi o oarecare imunitate, potențialul virusului de a se răspândi se modifică pe măsură ce epidemia se dezvoltă. Mai mulți oameni devin imuni după infectare și populația sensibilă scade. Aceasta se măsoară prin **numărul efectiv de reproducere**, notat ca R_t .

Cu toate acestea, trebuie să fim conștienți de faptul că alți factori contextuali, cum ar fi comportamentul sau condițiile de viață, pot influența răspândirea. Acest lucru duce la variabilitatea R_t – ului, în funcție de condiții.

13. Supravegherea epidemiologică

Definiție standard

DEFINIREA CAZULUI: Stabilirea unor criterii standard, armonizate, pentru clasificarea persoanei, locului, timpului și caracteristicilor clinice (CDC 2020).

CRITERII PENTRU DEFINIREA CAZULUI:

- I. **CAZ SUSPECT:** Semne și simptome inițiale, nespecificat
- II. **CAZ PROBABIL:** Descrierea criteriilor clinice și a legăturii epidemiologice
- III. **CAZ CONFIRMAT:** Confirmare de laborator

IDENTIFICAREA CAZULUI: Se identifică mai întâi sursa primară, persoana pe care autoritățile de sănătate publică o suspectează drept caz index. După aceea, scopul este de a identifica și urmări cât mai multe cazuri posibile pentru a stabili magnitudinea focarului.

URMĂRIREA CONTACTULUI: „Contactele” sunt subiecții care au intrat în contact cu persoana infectată în timpul perioadei de incubație sau a stadiului simptomatic al bolii, având astfel potențialul de a fi infectați. O parte importantă a procesului de supraveghere epidemiologică constă în urmărirea contactelor persoanelor infectate, colectarea informațiilor cu privire la starea lor actuală de infectare și urmărirea acestora pentru a înregistra debutul oricărui simptome. Ulterior, acestea ar putea fi puse în carantină de către autoritățile medicale. În timpul pandemiei COVID-19, utilizarea urmăririi digitale a contactelor a fost implementată de unele țări; în ciuda eficienței sale, această metodă poate ridica probleme importante de confidențialitate care trebuie echilibrate cu imperativul sănătății publice.

PERIOADA DE INCUBAȚIE: Perioada de incubație este, în esență, intervalul cuprins între momentul expunerii la agentul cauzal și apariția simptomelor pentru fiecare agent. De exemplu, se crede că perioada de incubație pentru COVID-19 este de până la 14 zile, cu un timp mediu de 4-5 zile de la momentul expunerii până la debutul simptomelor

IZOLARE: Separarea bolnavilor cu o boală contagioasă de cei care nu sunt bolnavi.

CARANTINĂ: Separarea și restricționarea circulației persoanelor care au fost expuse la o boală contagioasă, pentru a vedea dacă se îmbolnăvesc.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Organizația Mondială a Sănătății a lansat un ghid provizoriu pentru a efectua o **urmărire precisă a contactelor**. Se afirmă că urmărirea contactelor poate fi eficientă numai dacă țările au capacitatea adecvată de a testa cazurile suspecte în timp util. În caz contrar, strategiile de testare și urmărire a contactelor se pot concentra pe condiții specifice cu risc ridicat la persoane vulnerabile, cum ar fi spitalele și casele de îngrijire.

Termenii **carantină** și **izolare** sunt strict legați de ciumă și datează din anul 1377. Medicul șef din Ragusa, Iacob din Padova, a stabilit un loc în afara zidurilor orașului pentru tratarea cetățenilor bolnavi (sau suspecți ca ar fi infectați), pentru 40 de zile, pentru călătorii uscat. Mai mult, în 1423 Veneția a înființat una dintre primele „lazzaretto” cunoscute (stație de carantină) pe o insulă din apropierea orașului, iar sistemul venețian a devenit un model pentru alte țări europene. (Sursa: Cosmacini G. și colab., 2001; Sehdev P.S. și colab., 2002)

Acestea fiind spuse, carantina nu durează neapărat 40 de zile: durata sa depinde de perioada maximă de incubație a unei boli. De exemplu, perioada de incubație a rujeolei durează 9 până la 15 zile, pentru MERS-CoV perioada de incubație durează între 5 și 7 zile; în cele din urmă, gripa are o perioadă de incubație care durează de la câteva ore până la câteva zile.

Este necesară o estimare a perioadei maxime de incubație, cât mai precis posibil, pentru a planifica intervențiile de sănătate publică, inclusiv supravegherea activă, controlul infecțiilor și modelarea epidemiei.

Potrivit unui studiu realizat de Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, publicat în *Annals of Internal Medicine*, COVID-19 are o durată

medie de incubație estimată între 2 și 14 zile. 97,5% dintre oameni dezvoltă simptome în termen de 11,5 zile de la expunere, prin urmare perioada de carantină recomandată de 14 zile este o perioadă rezonabilă de timp.

Măsurile de carantină nu au fost utilizate de mult timp, dar sunt incluse în Regulamentele internaționale de sănătate (adoptate de OMS) și au fost utilizate pentru COVID-19 din cauza perioadei sale relativ lungi de incubație, în special pentru contactele cazurilor confirmate și a zonelor cu concentrație mare de cazuri.



Figura 17. Reprezentarea istorică a unei zone de carantină

(Sursa: Malta: Vedere asupra zonei de carantina. Gravura de M-A. Benoist, c. 1770, după J. Goupy, c. 1725)

Figura 18. Exemplu de trai în carantină în 2020, în timpul pandemiei COVID-19

14. Tendință epidemiologică

Definiție standard

TENDINȚA EPIDEMIOLOGICĂ: Este ramura epidemiologiei care se ocupă de cauzele și distribuția bolilor în populația generală de-a lungul timpului, pentru a evalua dacă au existat modificări semnificative în tiparele bolii, în întreaga lume. Aplică statistici pentru a explica tiparele actuale ale bolii, dar și pentru a ajuta la precizarea modului în care acestea se pot schimba în viitor.

EPIDEMIE: Apariția unor cazuri de boală într-o comunitate sau regiune, al căror număr depășește în mod clar previziunile normale.

FOCAR: O epidemie limitată la o creștere localizată a incidenței unei boli, de exemplu, într-un sat sau oraș.

PANDEMIE: O epidemie care apare la nivel mondial sau într-o zonă foarte largă, care traversează frontierele internaționale și care afectează de obicei un număr mare de oameni.

SPORADIC: Boală infecțioasă care apare neregulat, din când în când și, în general, rareori.

ENDEMICITATE: Prezența constantă a unei boli sau a unui agent infecțios într-o anumită zonă geografică sau într-un grup de populație.

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Se consideră că COVID-19 a debutat ca focar limitat, în provincia Wuhan, China. Ulterior, numărul cazurilor raportate a început să crească rapid, ajungând la nivelul unei epidemii. A fost declarată Urgența de Sănătate Publică la nivel internațional de către OMS (PHEIC) la 30 ianuarie 2020, iar la 11 martie 2020, OMS a declarat COVID-19 pandemie, în urma răspândirii acesteia în mai multe țări, pe mai multe continente.

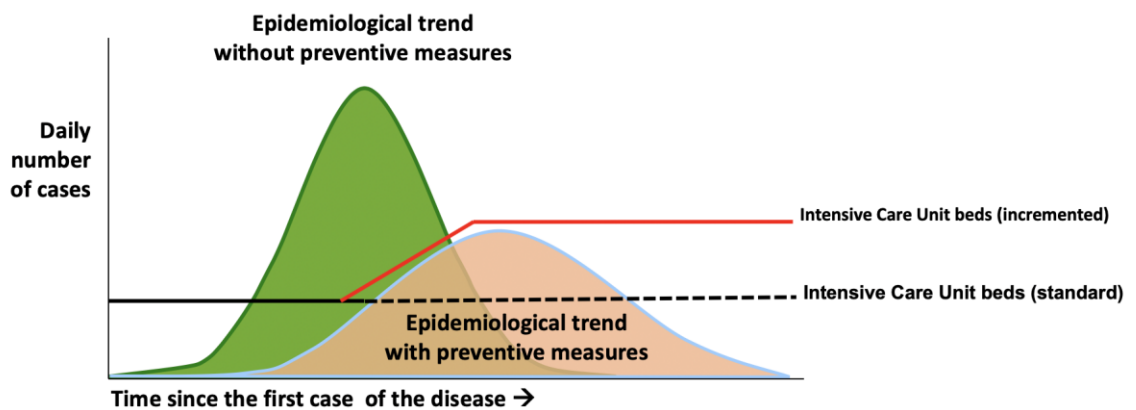
Aplatizarea curbei: Această expresie frecvent utilizată - „Aplatizarea curbei” – reprezintă o strategie de sănătate publică care urmărește reducerea numărului de noi infectări cu COVID-19, pentru a ajunge la un nivel care să corespundă limitelor capacitate ale unui sistem de sănătate. Acest lucru este important în special în relație cu numărul de paturi din unitățile de terapie intensivă (UCI) de care au nevoie pacienții cu boli severe cauzate de virus (linia roșie din Figura 19). Cu cât curba epidemică crește mai repede, cu atât mai rapid un sistem de sănătate poate fi considerat supraîncărcat și își poate atinge limitele capacitate (partea curbei verzi de deasupra liniei roșii din Figura 19). Pentru a evita acest lucru, applatizarea curbei epidemice devine necesară. Acest lucru poate fi realizat prin intervenții, cum ar fi măsuri de izolare și atenuare (distanțare socială, utilizarea măștilor, igienă personală, blocare etc.), care încetinesc răspândirea virusului (curba maro). Este posibil ca același număr de persoane să se îmbolnăvească, dar numărul cazurilor se fie distribuit pe o perioadă mai lungă. Acest lucru reduce numărul de persoane care necesită îngrijire în același timp și permite spitalelor să trateze pe toată lumea. În Figura 19, modul standard de a ilustra grafic acest

fenomen este integrat cu o posibilă creștere a numărului de paturi în spitale, pentru a satisface cererea, așa cum s-a întâmplat în multe țări în prima fază a epidemiei COVID-19.

Figura 19. „Aplatizarea Curbei”

PUBLIC HEALTH AIMS DURING THE EPIDEMIC

- **Delay the peak and flatten the epidemic curve**
- **Reduce the overall number of cases**
- **Quickly increase the hospital beds offer (including UTI)**



(Sursa: Signorelli C, et, 2020.)

15. Imunitate colectivă

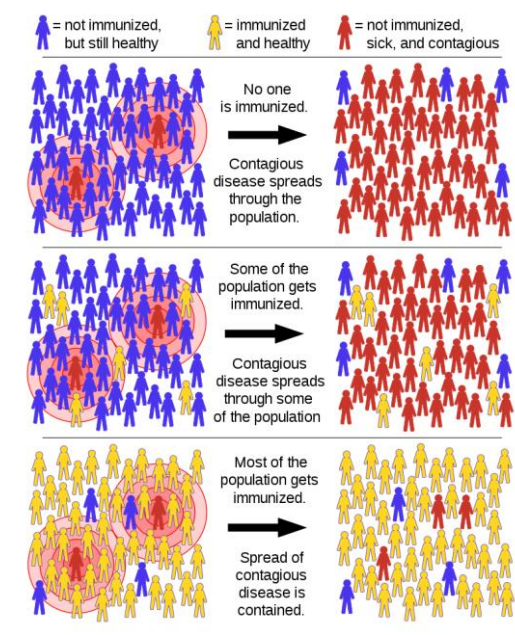
Definiție standard

IMUNITATE COLECTIVĂ: Rezistența unei populații la invazia și răspândirea unui agent infecțios, bazată pe imunitatea specifică agentului din partea unei proporții ridicate a populației, fiind astfel redusă probabilitatea ca o persoană infectată să intre în contact cu una susceptibilă în rândul populațiilor umane, denumită de asemenea imunitate comunitară. Raționamentul este că dacă o mare parte din populație este imună la un virus, oamenii care interacționează cu o persoană bolnavă nu se vor îmbolnăvi (și nu vor răspândi boala), reducând foarte mult nivelul de transmitere al bolii. Proporția populației care trebuie să fie imună variază în funcție de agent, caracteristicile sale de transmitere, distribuția indivizilor imuni și susceptibili și alți factori (de exemplu, de mediu).

Dezvoltarea conceptelor și exemple:

Imunitatea colectivă poate fi obținută prin infectarea unei părți relevante a populației sau prin campanii de vaccinare. Proporția populației care nu este susceptibilă de atingerea imunității efectivului variază în funcție de modul de transmitere și de contagiozitatea agentului infecțios. Pentru multe boli infecțioase ale copilăriei, este între 90% și 95%. pentru COVID-19 ar putea fi chiar mai mică (60-70%) (Randolph HE, și colab. 2020). Vezi Figura 20 pentru trei scenarii diferite de răspândire a bolilor infecțioase bazate pe proporția imunității populației.

Figura 20. Trei scenarii diferite - cu proporții diferite de imunitate comunitară - ca exemplu de imunitate colectivă.



(Sursa: Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>)

Referințe:

- Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10238):1715-1725. doi:10.1016/S0140-6736(20)30854-0
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology*, WHO 1993
- Benois MA . Malta: view of the quarantine area., c. 1770, after J. Goupy, c. 1725.
- Catalogue of OECD indicators, OECD 2016
- Center for Disease Control and Prevention. *Principles of Epidemiology in Public Health Practices*, 3rd Ed
- Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard available at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed on 25.05.20
- Chowell G, Hyman JM. *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*, Springer 2016
- Coronavirus deaths worldwide per million inhabitants. Available at <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Retrieved on 14 May 2020
- Corriere della sera. L'evoluzione della curva di riproduzione
- Cosmacini G. *L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi*. Editori Laterza; Bari: 2001
- Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020); Available at <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>
- Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret test results; Retrieved from: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>
- Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Available at https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_maggio.pdf
- EuroMoMo. Graphs and maps; Retrieved from: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>
- Glossary of Humanitarian Terms, ReliefWeb 2008
- Green MS, Peer V, Nitzan D. The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>
- Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy, available at epicentro.iss.it. Accessed on 15.05.20
- Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”? Retrieved from: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>
- Monnery N. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths; Retrieved from: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>
- Office for National Statistics. Coronavirus Main Figures. Available at www.ons.gov.uk
- Osborn M. The bar necessities: 5 ways to understand coronavirus graphs. Available at <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>
- Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*, Oxford University Press, 5th edition
- Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737-741. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.012

- Reddy D, Kalyani G, Pradeep K, Asif MD Kartheek D, Gangabhavani M. The Survey Of Cancer Patients In The Region Of Guntur: Based On Hospital Registry. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 9. 288. 10.22159/ijpps.2017v9i2.16026.
- Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance, available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, Pyatigorskaia NV, Nevolina E, Wu J, Bragazzi NL, Signorelli C. Point-of-Care diagnostic for detecting SARS-CoV-2 antibodies: a systematic review and meta-analysis of real-world data. Journal of Clinical Medicine 2020
- Russel TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. Euro Surveill. 2020;25(12):pii=2000256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
- Sehdev PS. The origin of quarantine. Clin Infect Dis. 2002;35:1071–1072
- Signorelli C. Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition
- Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, Frascella B, Capraro M, Chiappa F, Blandi L, Ciceri F. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. Acta Bio Med. 2020May11;91(2):23-0.
- Signorelli C, Scognamiglio T, Odone A. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population . Acta Bio Med. 2020 Apr.10;91(3-S):175-9
- The Public Health Textbook, available at <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>. Public Health Action Support Team (PHAST) 2020
- Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>
- Values of selected infectious diseases, available at https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number
- Ward H, Toledano MB, Shaddick G, Davies B, Elliot P. Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians, Oxford University Press 2012
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 112. 2020.
- World Health Organization. Contact tracing in the context of COVID-19. Interim guidance. 10 May 2020