

Epidemiologia di base

R. Beaglehole
R. Bonita
T. Kjellström

*Edizione italiana a cura di
G. Aggazzotti*



Editoriale Fernando Folini

Epidemiologia di base

R. Beaglehole

R. Bonita

Department of Community Health
and Department of Medicine
University of Auckland
Auckland
New Zealand

T. Kjellström

Division of Environmental Health
World Health Organization
Geneva
Switzerland

Curatore responsabile dell'edizione italiana:

Gabriella Aggazzotti

Cattedra di Metodologia epidemiologica e Igiene
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Modena

Publicato dall'Organizzazione Mondiale
della Sanità nel 1993 con il titolo

Basic epidemiology

© World Health Organization 1993

Il Direttore Generale dell'Organizzazione
Mondiale della Sanità ha concesso i diritti per
l'edizione italiana all'Editoriale Fernando Folini,
che è la sola responsabile per la traduzione.

Si ringrazia il dr. Pierluigi Tartoni,
ricercatore confermato di Statistica medica
della Facoltà di Medicina e Chirurgia
dell'Università di Modena, per la lettura critica
del capitolo 4 "Statistica di base".

© 1997 Editoriale Fernando Folini

Il Battaglino, I-15052 Casalnoceto (AL)

Progetto grafico: Bob Noorda

Grafica e impaginazione: Maria-Chiara Panizza

Traduzione e redazione: Paola Curti, Michela Mutti

Finito di stampare nel mese di gennaio, 1997

presso Vincenzo Bona, Torino

ISBN 88-7266-031-9

Indice

Presentazione dell'edizione italiana

Prefazione

Introduzione

1. Che cos'è l'epidemiologia?	1
Il contesto storico	1
Definizione e scopo della epidemiologia	3
Risultati conseguiti dalla epidemiologia	6
Domande di verifica	13
<hr/>	
2. Misurare la salute e la malattia	15
Definizioni di salute e malattia	15
Misure di frequenza di malattia	17
Utilizzo delle informazioni disponibili	25
Paragonare la frequenza di malattia	33
Domande di verifica	36
<hr/>	
3. Tipi di studio	37
Osservazioni ed esperimenti	37
Epidemiologia osservazionale	38
Epidemiologia sperimentale	49
Errori potenziali negli studi epidemiologici	54
Problemi etici	62
Domande di verifica	63
<hr/>	
4. Statistica di base	65
Distribuzioni e misure riassuntive	65
Stima	70
Inferenza statistica	73
Relazione tra due variabili	79
Domande di verifica	82
<hr/>	
5. La causalità in epidemiologia	83
Il concetto di causa	83
Determinare le cause di una malattia	87
Domande di verifica	95

6. Epidemiologia e prevenzione	97
Le finalità della prevenzione	97
Livelli di prevenzione	100
Screening	109
Domande di verifica	113
<hr/>	
7. Epidemiologia delle malattie infettive	115
Introduzione	115
Epidemie e malattie endemiche	116
Catena di infezione	119
Indagine e controllo delle epidemie di malattie trasmissibili	122
Domande di verifica	124
<hr/>	
8. Epidemiologia clinica	125
Introduzione	125
Definizioni di normalità e anormalità	126
Test diagnostici	129
Storia naturale e prognosi	130
L'efficacia del trattamento	132
La prevenzione nella pratica clinica	133
Domande di verifica	134
<hr/>	
9. Epidemiologia ambientale e occupazionale	135
Ambiente e salute	135
Esposizione e dose	138
Relazioni dose-effetto	145
Relazioni dose-risposta	146
Valutazione del rischio (<i>risk assessment</i>) e gestione del rischio (<i>risk management</i>)	147
Caratteristiche particolari dell'epidemiologia ambientale e occupazionale	148
Domande di verifica	150
<hr/>	
10. Epidemiologia, servizi sanitari e politica sanitaria	153
Programmazione e valutazione dell'assistenza sanitaria	153
Il ciclo della programmazione	154
Epidemiologia, politica pubblica e politica sanitaria	160
La politica sanitaria pubblica in pratica	162
Domande di verifica	165
<hr/>	
11. Continuare la propria formazione in epidemiologia	167
Introduzione	167
Conoscenze epidemiologiche su specifiche malattie	167

Lettura critica della documentazione pubblicata	168
Programmare un progetto di ricerca	171
Ulteriori letture	174
Ulteriore addestramento	175
Domande di verifica	175

Bibliografia	177
--------------	-----

Appendice 1. Risposte alle domande di verifica	187
--	-----

Appendice 2. Riviste di epidemiologia	197
---------------------------------------	-----

Indice analitico	201
------------------	-----

Presentazione dell'edizione italiana

Mi fa particolarmente piacere curare la traduzione italiana di *Epidemiologia di base*.

Già da diversi anni, da quando mi è stato affidato l'insegnamento della disciplina "Metodologia epidemiologica e Igiene" nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Modena, ho potuto usufruire come materiale didattico di una prima versione, ancora non definitiva, di questo testo curato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità. Ho potuto quindi verificarne le caratteristiche, che lo rendono particolarmente adatto a tutti coloro che affrontano per la prima volta la conoscenza dei principi e dei metodi della Epidemiologia.

Ritengo che la struttura schematica, gli esempi efficaci e la essenzialità dei contenuti rendano questo testo uno strumento veramente utile non solo per chi vuole apprendere ma anche per chi deve insegnare e deve concentrare, in un periodo di tempo limitato, la illustrazione di tutti i principali argomenti di una disciplina che sta sviluppandosi rapidamente e che deve essere sempre più diffusa tra tutti coloro che si occupano di tematiche sanitarie.

Sono anche certa che la lettura di questo testo, mentre da un lato permette di acquisire la conoscenza delle basi dell'Epidemiologia, dall'altro stimolerà il lettore ad approfondire la propria cultura epidemiologica e ad affrontare i settori di specifico interesse rivolgendosi ai trattati e alle pubblicazioni specializzate.

Gabriella Aggazzotti

Prefazione

Epidemiologia di base è stato concepito nella prospettiva di rafforzare la formazione, l'addestramento e la ricerca nel campo della sanità pubblica. Ci si accorse di questa esigenza durante incontri e discussioni tra lo staff dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e i responsabili della formazione medica in molti paesi. Inoltre le risposte a un questionario inviato ai membri del Global Environmental Epidemiology Network (GEENET) dell'OMS misero in evidenza una forte richiesta di un testo OMS sull'epidemiologia di base.

Gli autori sono grati per l'aiuto ricevuto da un vasto numero di colleghi. La prima bozza è stata curata da un gruppo editoriale che include: dr. José Calheiros, Oporto, Portogallo; dr. Vikas K. Desai, Surat, India; dr. Osafu Ogbeide, Benin City, Nigeria; e dr. Robin Philipp, Bristol, Inghilterra. Hanno apportato preziosi commenti: dr. Peter Baxter, Cambridge, Inghilterra; sig.ra Jo Broad, Auckland, Nuova Zelanda; dr. Ruth Etzel, Atlanta, USA; dr. Charles du Florey, Dundee, Scozia; dr. Ichiro Kawachi, Wellington, Nuova Zelanda; dr. John Last, Ottawa, Canada; dr. Anthony McMichael, Adelaide, Australia; dr. Markku Nurminen, Helsinki, Finlandia; dr. Annette Robertson, Suva, Fiji; dr. Linda Rosenstock, Seattle, USA; sig.ra Judi Strid, Auckland, Nuova Zelanda; e lo staff della Division of Epidemiological Surveillance and Health Situation and Trend Assessment dell'OMS, la Division of Development of Human Resources for Health dell'OMS e gli uffici regionali dell'OMS. La

sig.ra Martha Anker della Division of Epidemiological Surveillance and Health Situation and Trend Assessment dell'OMS ha dato un prezioso contributo alla stesura del capitolo 4.

Una versione pre-pubblicazione circolava ampiamente nel 1990; è stata formalmente valutata da 12 insegnanti di epidemiologia e dai loro studenti in 10 nazioni. La presente versione tiene conto di tutti i commenti ricevuti durante quella valutazione.

La produzione di questo materiale per la formazione è stata supportata dall'International Programme on Chemical Safety (un programma comune dell'United Nations Environment Programme, dell'International Labour Organization, e dell'OMS), dalla Swedish International Development Authority (SIDA) e dalla Swedish Agency for Research Cooperation with Developing Countries (SAREC).

Introduzione

Il ruolo essenziale dell'epidemiologia nella Global Strategy for Health for All (Strategia Globale per la Salute per Tutti) è stato riconosciuto in una risoluzione della World Health Assembly (Assemblea Mondiale della Sanità) del maggio 1988, che spinse gli Stati Membri a fare più ampio uso dei dati epidemiologici, dei relativi concetti e dei metodi propri di questa disciplina sia nella preparazione sia nell'aggiornamento, nel controllo e nella valutazione del loro lavoro in questo campo, e incoraggiò l'addestramento nella moderna epidemiologia per valutare i vari approcci ai problemi sanitari che vengono utilizzati nei diversi paesi.

Questo testo fornisce una introduzione ai principi e ai metodi di base dell'epidemiologia. Si rivolge a un ampio pubblico, che comprende i professionisti in campo sanitario e ambientale che si occupano di corsi di addestramento professionale, gli studenti del Corso di laurea in Medicina e Chirurgia, studenti di altri corsi di studio del settore sanitario, e tutti gli altri studenti che necessitano di conoscenze in questo campo. La terminologia usata in questo libro si basa in larga misura sul *Dictionary of epidemiology* (Last 1988).

Questo libro si propone di:

- spiegare i principi di causalità della malattia con particolare enfasi ai fattori ambientali modificabili;

- incoraggiare l'applicazione dell'epidemiologia alla prevenzione della malattia e alla promozione della salute, includendo la salute ambientale e occupazionale;
- preparare i membri delle professioni sanitarie alla crescente esigenza, da parte dei servizi sanitari, di affrontare tutti gli aspetti della salute delle popolazioni, e di assicurare che le risorse da dedicare alla salute siano usate in modo tale da ottenere il miglior risultato possibile;
- incoraggiare la buona pratica clinica introducendo i concetti di epidemiologia clinica;
- stimolare un continuo interesse verso l'epidemiologia.

Alla fine del corso lo studente dovrà essere in grado di dimostrare di conoscere:

- la natura e gli usi dell'epidemiologia;
- l'approccio epidemiologico alla definizione e alla misura del verificarsi degli stati di salute nelle popolazioni;
- i punti di forza e le limitazioni dei disegni degli studi epidemiologici;
- l'approccio epidemiologico al rapporto di causalità;
- il contributo dell'epidemiologia alla prevenzione della malattia, alla promozione della salute e allo sviluppo della politica sanitaria;
- il contributo dell'epidemiologia alla buona pratica clinica;
- il ruolo dell'epidemiologia nella valutazione della efficacia e dell'efficienza dei trattamenti sanitari.

Inoltre è previsto che lo studente acquisisca, alla fine del corso, diverse competenze, che includono la capacità di:

- descrivere le più comuni cause di morte, di malattia e di invalidità all'interno della sua comunità;
- delineare appropriati disegni di studio in grado di rispondere a specifiche domande riguardanti la causalità della malattia, la storia naturale, la prognosi, la prevenzione, la valutazione della terapia e degli altri interventi finalizzati al controllo delle forme morbose;
- valutare criticamente la letteratura.

Il presente testo è accompagnato da una guida per il docente che può essere ottenuta presso la Division of Environmental Health, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera. Questa guida fornisce le informazioni necessarie alla organizzazione e allo svolgimento del corso, con illustrazioni adatte a essere proiettate con lavagna luminosa, suggerimenti per gli esami, e indicazioni sulle possibilità di utilizzare, valutare e adattare questo testo alle varie situazioni locali.

Il contesto storico

L'epidemiologia trae le sue origini dall'idea, espressa per la prima volta oltre 2000 anni fa da Ippocrate e da altri, che i fattori ambientali possano influenzare il verificarsi della malattia. Fu solo dal XIX secolo, tuttavia, che venne misurata su larga scala la distribuzione della malattia in gruppi specifici di popolazione. Questo lavoro contrassegnò non solo l'inizio formale dell'epidemiologia, ma anche quello di alcuni dei suoi più spettacolari risultati, quale, per esempio, la scoperta, da parte di John Snow, che il rischio di colera a Londra era collegato, tra le altre cose, al fatto di bere l'acqua fornita da una particolare compagnia. Gli studi epidemiologici di Snow rappresentarono un primo aspetto di un'ampia serie di ricerche che comportarono l'analisi di molti processi fisici, chimici, biologici, sociologici e politici (Cameron e Jones 1983).

Origini

Snow individuò la casa di ogni persona che morì di colera a Londra durante il 1848-49 e il 1853-54, e notò una evidente associazione tra la fonte dell'acqua potabile e le morti. Egli preparò un confronto statistico delle morti di colera nei vari quartieri, ognuno con un diverso approvvigionamento di acqua (tabella 1.1). In tal modo egli dimostrò che sia il numero di morti, sia, più importante, il tasso di mortalità, erano elevati tra le persone che si rifornivano di acqua dalla compagnia Southwark. Sulla base di questa meticolosa ricerca

Snow costruì una teoria sulla trasmissione delle malattie infettive in genere e suggerì l'ipotesi che il colera si fosse diffuso tramite la contaminazione dell'acqua. In tal modo egli riuscì a favorire i progressi nella fornitura dell'acqua potabile molto prima della scoperta del microrganismo responsabile del colera; la sua ricerca ebbe un impatto diretto sulle decisioni di politica sanitaria.

Il lavoro di Snow ci ricorda che le misure di sanità pubblica, quali il miglioramento della fornitura dell'acqua potabile e i trattamenti di disinfezione, hanno apportato enormi contributi alla salute delle popolazioni, e che in molti casi, a partire dal 1850, gli studi epidemiologici sono stati in grado di fornire indicazioni sulle misure più appropriate da adottare.

L'approccio epidemiologico, che consiste nel confrontare i tassi di malattia in diversi sottogruppi di popolazione umana, divenne sempre più utilizzato verso la fine del XIX secolo e agli inizi del XX e venne applicato principalmente alle malattie trasmissibili (capitolo 7). Questo metodo si è dimostrato uno strumento potente, capace di mettere in evidenza le associazioni tra agenti o condizioni ambientali e specifiche malattie.

*Epidemiologia
moderna*

Il più recente sviluppo dell'epidemiologia può essere illustrato dal lavoro di Doll, Hill e altri che studiarono la relazione tra il fumo di sigaretta e il cancro del polmone negli anni '50. Questo lavoro, che fu preceduto da osservazioni cliniche che collegavano il fumo al cancro del polmone, portò l'epidemiologia a interessarsi alle malattie croniche. Un follow-up* a lungo termine condotto su medici inglesi mise in evidenza un forte legame tra l'abitudine al fumo e lo sviluppo del cancro del polmone (figura 1.1).

Divenne subito chiaro che, per molte malattie, esisteva un gran numero di fattori che contribuivano alla causalità: alcuni fattori erano essenziali per lo

Tabella 1.1

Morti per colera nei quartieri di Londra riforniti di acqua da due compagnie, dall'8 luglio al 26 agosto 1854

Compagnia fornitrice di acqua	Popolazione nel 1851	No. di morti per colera	Tasso di mortalità per colera per una popolazione di mille persone
Southwark	167 654	844	5,0
Lambeth	19 133	18	0,9

Fonte: Snow, 1855

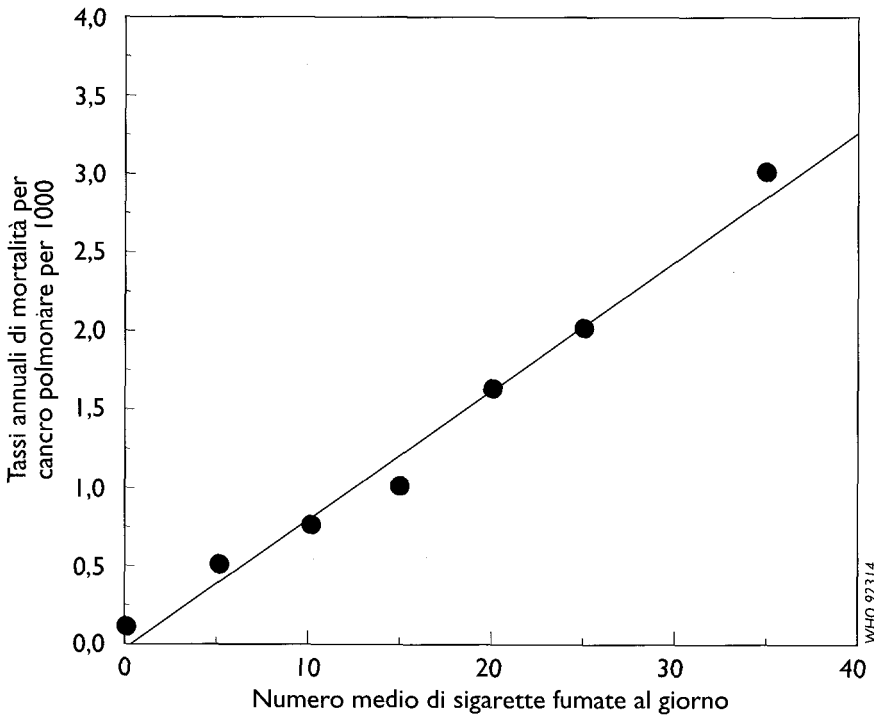
* follow-up: periodo di tempo durante il quale un gruppo di soggetti viene tenuto sotto osservazione

sviluppo di una malattia e altri, invece, aumentavano solamente il rischio di svilupparla. Si resero necessari nuovi metodi epidemiologici per analizzare queste relazioni.

Attualmente l'epidemiologia delle malattie trasmissibili resta di vitale importanza nei paesi in via di sviluppo, dove la malaria, la schistosomiasi, la lebbra, la poliomielite e altre malattie sono ancora comuni. Questa branca della epidemiologia è divenuta nuovamente importante anche nei paesi sviluppati, data la comparsa di nuove malattie trasmissibili come la malattia dei Legionari e la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

L'epidemiologia è stata definita come "lo studio della distribuzione e dei determinanti delle situazioni o degli eventi collegati alla salute in una specifica popolazione, e l'applicazione di questo studio al controllo dei problemi di salute" (Last 1988). Questa definizione mette in evidenza il fatto che gli epidemiologi non solo prendono in considerazione la morte, la malattia e le

Definizione e scopo della epidemiologia



Tassi di mortalità per cancro polmonare (per 1000) e numero di sigarette fumate: indagine condotta sui medici inglesi dal 1951 al 1961

Figura 1.1

Fonte: Doll e Hill, 1964. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

invalidità, ma anche le condizioni sanitarie più positive e le modalità per migliorare lo stato di salute generale.

L'oggetto di uno studio epidemiologico è una particolare popolazione umana. Una popolazione può essere definita in termini geografici o in base ad altre caratteristiche; per esempio può essere considerato come unità di studio uno specifico gruppo di pazienti ospedalieri o di operai di una fabbrica. La popolazione che più comunemente si utilizza in epidemiologia è quella che risiede in una data area o paese in un dato intervallo di tempo. Questa popolazione costituisce la base per definire sottogruppi secondo il sesso, le classi di età, l'etnia, e così via. Le strutture delle popolazioni variano a seconda delle aree geografiche e dei diversi periodi di tempo: l'analisi epidemiologica deve tenere in attenta considerazione tali variazioni.

Nel vasto campo della sanità pubblica l'epidemiologia viene utilizzata in molti modi (figura 1.2). I primi studi di epidemiologia presero in considerazione le cause (eziologia) delle malattie trasmissibili, e tale lavoro rimane essenziale poiché può portare all'identificazione di misure di prevenzione. In tal senso l'epidemiologia è una scienza medica di base che ha come scopo il miglioramento della salute della popolazione.

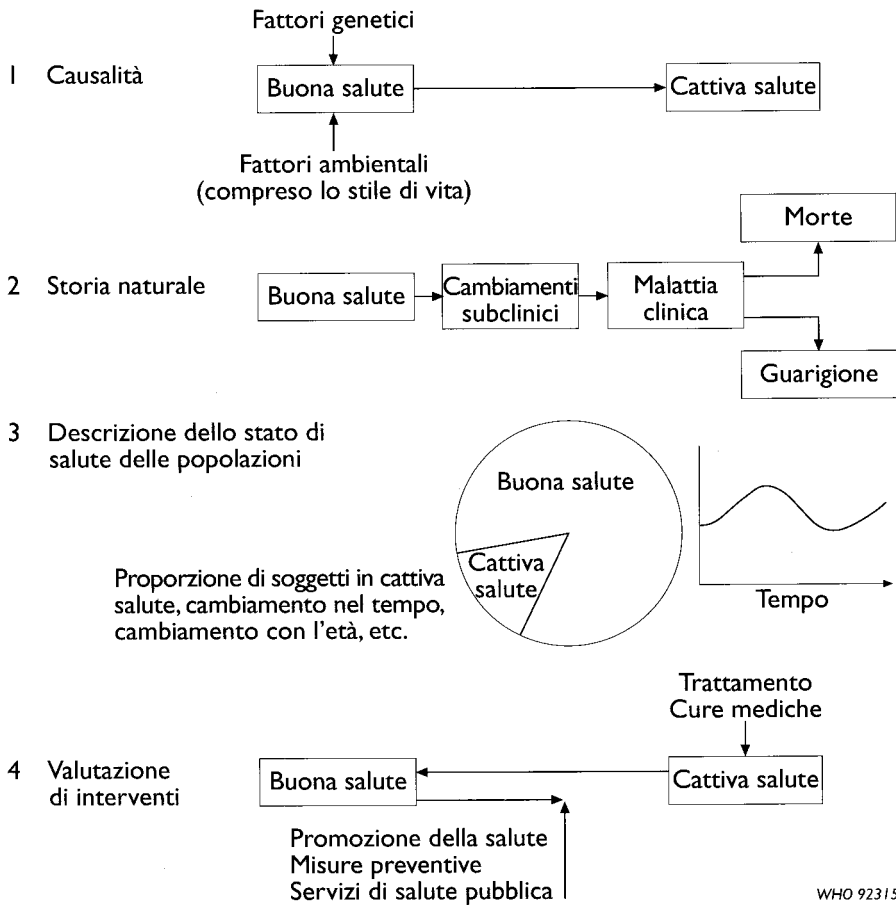
La causalità di certe malattie può essere legata esclusivamente a fattori genetici, come nel caso della fenilketonuria: più comunemente, però, si tratta del risultato di una interazione tra fattori genetici e ambientali. In questo contesto, per ambiente si intende qualsiasi fattore biologico, chimico, fisico, psicologico o di altra natura che può avere effetto sulla salute (capitolo 9). Dato che il comportamento e lo stile di vita sono molto importanti in questo rapporto, l'epidemiologia è sempre più utilizzata per studiare sia la loro influenza sia gli effetti di interventi preventivi nel quadro della promozione della salute.

L'epidemiologia si occupa anche del decorso e delle conseguenze (storia naturale) delle malattie negli individui e nei gruppi. L'applicazione dei principi e dei metodi epidemiologici ai problemi riscontrati nella pratica della medicina su pazienti individuali ha portato allo sviluppo della epidemiologia clinica. In tal modo l'epidemiologia fornisce un valido supporto alla medicina sia preventiva sia clinica.

L'epidemiologia viene spesso utilizzata per descrivere lo stato di salute di gruppi di popolazione. La conoscenza del quantitativo di malattia nelle popolazioni è essenziale per le autorità sanitarie, che cercano di utilizzare risorse limitate per ottenere il miglior risultato possibile identificando priorità tra i programmi sanitari rivolti alla prevenzione e alla cura. In alcune aree

specialistiche, come l'epidemiologia ambientale e occupazionale, particolare attenzione viene dedicata a studi di popolazioni che presentano particolari tipi di esposizione ambientale.

Recentemente gli epidemiologi sono stati coinvolti nella valutazione dell'efficacia e dell'efficienza dei servizi sanitari, per esempio definendo la più appropriata durata della degenza ospedaliera per specifiche condizioni morbose, il valore-soglia oltre il quale la pressione sanguigna elevata deve essere trattata, l'efficienza delle misure di risanamento nel controllo delle malattie diarroiche, l'impatto della riduzione degli additivi a base di piombo nella benzina sulla sanità pubblica, e così via.



Risultati conseguiti dalla epidemiologia

L'eliminazione del vaiolo a livello mondiale diede un grande contributo alla salute e al benessere di milioni di persone, in modo particolare in molti paesi tra i più poveri.

Vaiolo

L'esempio del vaiolo può servire a illustrare sia i risultati sia gli insuccessi dei moderni programmi di sanità pubblica. Intorno al 1790 fu messo in evidenza il fatto che l'infezione da virus del vaiolo bovino conferiva protezione contro il virus del vaiolo umano, anche se ci vollero circa 200 anni perché si accettassero e si applicassero in tutto il mondo i benefici di questa scoperta.

Una campagna intensiva per eliminare il vaiolo fu coordinata dall'OMS per molti anni. L'epidemiologia ebbe un ruolo importante nel fornire informazioni sulla distribuzione dei casi, sul modello, sui meccanismi e sui livelli di trasmissione, tracciando la mappa dei focolai epidemici della malattia e valutandone le misure di controllo. Quando nel 1967 venne proposto dall'OMS un programma di eradicazione da svolgersi in 10 anni, vi erano 10-15 milioni di nuovi casi e 2 milioni di morti all'anno in 31 paesi.

In breve tempo si verificò una riduzione molto rapida del numero di paesi che avevano segnalato casi di malattia nel periodo tra il 1967-76; nel 1976 casi di vaiolo venivano riportati solo da due paesi, e l'ultimo caso di vaiolo verificatosi spontaneamente fu riportato nel 1977 (figura 1.3). È stato calcolato che una spesa di circa 200 milioni di dollari americani ha portato a un risparmio di 1500 milioni di dollari americani all'anno, per la maggior parte

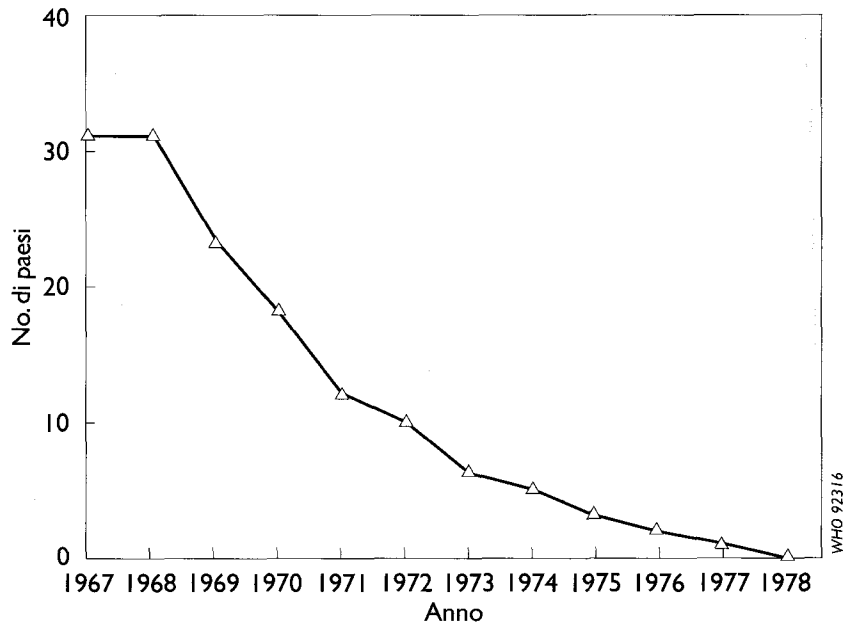


Figura 1.3

Numero di paesi in cui era presente il vaiolo, 1967-1978

Fonte: Fenner et al., 1988

nei paesi più ricchi dove questi programmi di vaccinazione non sono più necessari.

Diversi fattori contribuirono al successo del programma: impegno politico globale, obiettivo ben definito, scadenze temporali precise, personale ben preparato e strategia flessibile. La malattia presentava inoltre molte caratteristiche che resero possibile la sua eradicazione, ed era disponibile un efficace vaccino stabile al calore.

Già nel Medioevo il mercurio era riconosciuto come una sostanza pericolosa; più di recente questo prodotto è diventato un simbolo dei pericoli dell'inquinamento ambientale. Negli anni '50 composti contenenti mercurio vennero eliminati in una piccola baia tramite le acque di scarico di una fabbrica di Minamata in Giappone. Questo portò all'accumulo di metilmercurio nel pesce, evento che causò un grave avvelenamento nelle persone che ne mangiarono (OMS 1976).

*Avvelenamento
da metilmercurio*

L'epidemiologia ebbe un ruolo importante nell'identificazione delle cause e nel controllo di quella che fu una delle prime segnalazioni di un'epidemia causata dall'inquinamento ambientale. I primi casi vennero ritenuti di meningite infettiva; tuttavia si osservò che 121 pazienti affetti da questa malattia risiedevano per la maggior parte vicino a Minamata Bay. Una indagine sulle persone colpite e non colpite evidenziò che le vittime erano quasi esclusivamente membri di famiglie la cui principale occupazione era la pesca. Le persone che avevano frequentato queste famiglie e alcuni componenti di tali famiglie che avevano mangiato solo piccole quantità di pesce non furono colpiti dalla malattia. Si concluse che qualcosa nel pesce aveva avvelenato i pazienti e che la malattia non era trasmissibile o determinata geneticamente.

Questo fu il primo focolaio epidemico conosciuto di avvelenamento da mercurio che coinvolgeva il pesce, e ci vollero parecchi anni di ricerca per identificarne l'esatta causa. La malattia di Minamata è diventata una delle malattie da cause ambientali meglio documentate. Un secondo focolaio epidemico si verificò negli anni '60 in un'altra parte del Giappone; da allora avvelenamenti meno gravi causati da metilmercurio nel pesce sono stati riportati da vari altri paesi (OMS 1990b).

La febbre reumatica e la cardiopatia reumatica sono legate a fattori come la povertà e in particolare a condizioni abitative scadenti e al sovraffollamento: ambedue queste condizioni favoriscono il diffondersi di infezioni streptococ-

*Febbre reumatica
e cardiopatia
reumatica*

ciche nel tratto respiratorio superiore. In molti paesi sviluppati la febbre reumatica cominciò a essere meno diffusa all'inizio del XX secolo, molto prima dell'introduzione di farmaci efficaci come i sulfamidici e la penicillina (figura 1.4). Attualmente questa malattia è quasi scomparsa dai paesi sviluppati, anche se vi sono ancora sacche a incidenza relativamente alta tra i gruppi socialmente ed economicamente svantaggiati. In molti paesi in via di sviluppo la cardiopatia reumatica è una delle più comuni forme di cardiopatia (OMS 1988a).

L'epidemiologia ha contribuito alla comprensione delle cause della febbre reumatica e della cardiopatia reumatica e allo sviluppo dei metodi di prevenzione di quest'ultima. Gli studi epidemiologici hanno inoltre evidenziato il ruolo dei fattori sociali ed economici che contribuiscono all'emergere di focolai epidemici di febbre reumatica e al diffondersi delle infezioni faringee da streptococchi; chiaramente la causalità di tali malattie è più complessa di quella dell'avvelenamento da metilmercurio, per il quale esiste un unico e specifico fattore causale.

*Malattie da
mancanza di
iodio*

La mancanza di iodio, che si verifica comunemente in certe regioni di montagna, causa una perdita di energia fisica e mentale associata a una inadeguata produzione dell'ormone tiroideo contenente iodio (Hetzel 1989).

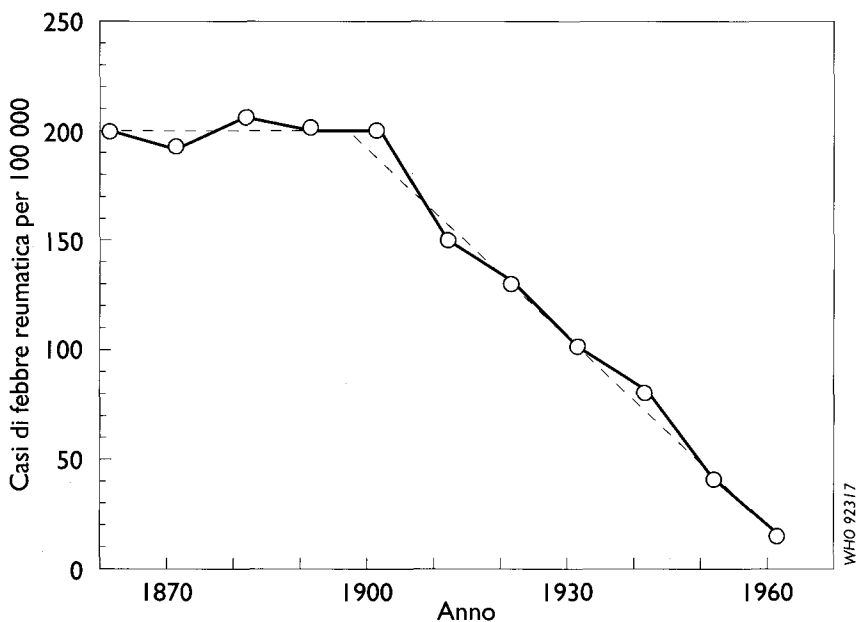


Figura 1.4

Frequenza riportata di febbre reumatica in Danimarca, 1862-1962

Fonte: Taranta e Markowitz, 1989. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Il gozzo e il cretinismo furono per la prima volta descritti in dettaglio circa 400 anni fa, ma fu solo nel XX secolo che si acquisì una conoscenza sufficiente da permettere un'efficace prevenzione e un adeguato controllo. Nel 1915 il gozzo endemico era considerato la malattia conosciuta di più facile prevenzione, e l'uso di sali di iodio per il controllo del gozzo fu proposto lo stesso anno in Svizzera (Hetzel 1989). I primi trial su larga scala che utilizzavano iodio furono condotti poco dopo ad Akron nell'Ohio, USA, su 5000 ragazze tra gli 11 e i 18 anni; gli effetti preventivi e terapeutici furono impressionanti e il sale iodato fu introdotto su larga scala in molti paesi nel 1924.

L'uso del sale iodato è efficace perché il sale è utilizzato circa in eguale misura nell'arco dell'anno da tutte le categorie sociali. L'esito positivo di questo intervento dipende dall'effettiva produzione e distribuzione del sale e richiede il supporto legislativo, il controllo di qualità e la partecipazione consapevole di tutta la popolazione.

L'epidemiologia ha contribuito a identificare e a risolvere il problema della mancanza di iodio; sono state messe in evidenza efficaci misure di prevenzione, adatte per essere applicate su larga scala, così come sono stati messi a punto metodi per monitorare i programmi di iodizzazione. Nonostante questo, si sono verificati ritardi inutili nell'utilizzo di questa conoscenza al fine di ridurre la malattia per quei milioni di persone nei paesi in via di sviluppo dove la mancanza di iodio è ancora endemica.

L'alta pressione sanguigna (ipertensione) è un importante problema di salute sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo; fino al 20% delle persone tra i 35-64 anni soffre di ipertensione in collettività così diverse quali quelle degli USA e di zone della Cina. L'epidemiologia ha definito le dimensioni del problema, ha determinato la storia naturale di questa condizione morbosa e le conseguenze sulla salute della ipertensione non curata, ha dimostrato il valore del trattamento, e ha aiutato a determinare quale è il livello di pressione al quale si dovrebbe iniziare la terapia. Questo livello influenza il numero di persone da trattare, e permette anche una valutazione dei costi di trattamento. Negli Stati Uniti, per esempio, il 53% della popolazione maschile di razza bianca di età tra i 65-74 anni verrebbe definita ipertesa se ci si attenesse alle attuali raccomandazioni per il trattamento, mentre un valore-soglia (*cut-off*) più conservativo considererebbe solo il 17% di questa popolazione come iperteso (tabella 1.2). L'ipertensione è in larga misura prevenibile, e gli studi epidemiologici occupano il posto principale nella valutazione delle strategie preventive.

*Alta pressione
sanguigna*

*Fumo, asbesto
e cancro del
polmone*

Il cancro del polmone era una malattia solitamente rara; tuttavia a partire dagli anni '30 si verificò un nettissimo incremento nel numero di casi di questa malattia, in modo particolare nei paesi sviluppati. I primi studi epidemiologici che collegavano il cancro polmonare al fumo furono pubblicati nel 1950; ricerche successive confermarono questo legame in un gran numero di popolazioni. Nel fumo di tabacco sono state messe in evidenza molte sostanze capaci di provocare il cancro.

È ora chiaro che la principale causa dell'aumento dei tassi di mortalità per cancro polmonare è il fumo di tabacco (figura 1.1); esistono comunque altre cause come la polvere di asbesto e l'inquinamento dell'aria urbana. Il fumo e l'esposizione all'asbesto interagiscono, dando origine a tassi di cancro polmonare estremamente elevati per i lavoratori che contemporaneamente fumano e sono esposti alla polvere di asbesto (tabella 1.3).

Gli studi epidemiologici sono in grado di fornire misure quantitative del contributo che i diversi fattori ambientali possono apportare alla causalità di malattia. Il concetto di causalità è discusso nel capitolo 5.

Tabella 1.2

Proporzione di maschi bianchi degli Stati Uniti di età compresa tra i 65-74 anni con pressione sanguigna elevata secondo diversi criteri di diagnosi di ipertensione

Pressione sanguigna (sistolica/diastolica) (mm Hg) ^a	Percentuale di popolazione
≥140/90	53
≥160/95	24
≥170/95	17

Fonte: Drizz et al., 1986

^a Pressione sistolica e/o diastolica

Tabella 1.3

Tassi di mortalità per cancro polmonare standardizzati per età (per 100 000 persone) in relazione al fumo di sigaretta e all'esposizione occupazionale alla polvere di asbesto

Esposizione all'asbesto	Fumo di sigaretta	Tasso di mortalità per cancro polmonare per 100 000
No	No	11
Si	No	58
No	Si	123
Si	Si	602

Fonte: Hammond et al., 1979

La ricerca epidemiologica sugli infortuni spesso comporta la collaborazione tra gli studiosi di epidemiologia e quelli dei settori socio-sanitari e ambientali. Gli infortuni collegati alle cadute, in particolare la frattura del collo del femore (frattura d'anca) negli anziani, hanno attirato molta attenzione negli ultimi anni, essendo fortemente collegati alle esigenze di servizi sanitari di una popolazione che sta invecchiando.

Tra tutti gli infortuni le fratture d'anca sono quelle che causano il maggior numero di giorni di degenza in ospedale; i costi economici associati alla frattura d'anca sono considerevoli. La maggior parte delle fratture d'anca è causata da una caduta, e la maggior parte delle morti associate alle cadute è la conseguenza di complicazioni di fratture, specialmente negli anziani. Le fratture negli anziani sono associate sia a una maggiore tendenza a cadere, sia all'intensità del trauma legato alla caduta, sia alla capacità dell'osso di sopportare il trauma (Cummings e Nevitt 1989). Tuttavia il peso relativo di ognuno di questi fattori è incerto, e, di conseguenza, la strategia ottimale per prevenire la frattura d'anca non è ancora ben definita. Tutti concordano sul fatto che l'uso di estrogeni da parte delle donne in postmenopausa riduca al minimo la perdita ossea e rivesta un certo ruolo nella prevenzione della frattura d'anca in alcune donne. L'aver utilizzato recentemente (negli ultimi due anni) estrogeni sembra offrire una migliore protezione rispetto a un uso in un periodo precedente, anche se la durata e la dose ideali non sono state ancora definite. La applicabilità alle donne più anziane (oltre i 75 anni) di quanto è stato ritrovato non può essere determinata poiché quasi tutti gli studi epidemiologici condotti fino a oggi hanno escluso quel particolare gruppo di età.

Dato il crescente numero di individui anziani nella popolazione, l'incidenza della frattura d'anca è prevedibile aumenti proporzionalmente se non si indirizzeranno sforzi verso la prevenzione. L'epidemiologia ha un ruolo vitale nel prendere in esame i fattori modificabili e non modificabili nell'intento di ridurre il quantitativo globale di tali fratture.

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) fu per la prima volta identificata come una malattia con entità distinta nel 1981 negli USA (Gottlieb et al. 1981). Da quel momento fino all'aprile 1992 vennero riportati 484 148 casi, di cui circa il 45% negli USA, il 13% in Europa, il 30% in Africa, e il 12% in Asia e altre aree (OMS 1992a).

AIDS

È probabile che il numero di casi sia molto più alto di quello riportato. La reale dimensione del problema è indicata dal numero di persone con condizioni morbose AIDS-correlate e dal numero di quelle infettate dal virus che è causa dell'immunodeficienza umana (HIV) (figura 1.5).

La probabilità di sviluppare la malattia entro 10 anni riguarda fino al 50% delle persone a cui è stata diagnosticata l'infezione da HIV, e tra quelle che sviluppano la malattia più del 50% muore entro 18 mesi dalla diagnosi. Negli USA l'AIDS è già una causa di morte prematura più importante della broncopneumopatia cronica ostruttiva e del diabete mellito.

Il virus viene ritrovato in alcuni liquidi biologici, in particolare nel sangue, nel liquido seminale e nelle secrezioni vaginali: la trasmissione avviene principalmente attraverso rapporti sessuali o lo scambio di aghi infetti. Il virus è stato anche trasmesso tramite trasfusione di sangue o di prodotti ematici contaminati e da madre infetta al proprio figlio durante la gravidanza o al momento della nascita.

La malattia conclamata AIDS è responsabile di un alto tasso di mortalità, anche se nuovi e costosi farmaci come la zidovudina (AZT) possono avere un effetto ritardante sul decorso. Gli studi epidemiologici sono stati di vitale importanza nell'identificare l'epidemia, determinarne il modo di diffusione, identificare i fattori di rischio e valutare gli interventi finalizzati a trattare la malattia e a prevenire e a controllare l'epidemia.

Non sono ancora stati messi a punto né un farmaco pienamente efficace né un vaccino preventivo. Lo screening del sangue al momento della donazione, la promozione di attività sessuali sicure e l'evitare lo scambio di siringhe sono attualmente le modalità principali per controllare il diffondersi dell'AIDS.

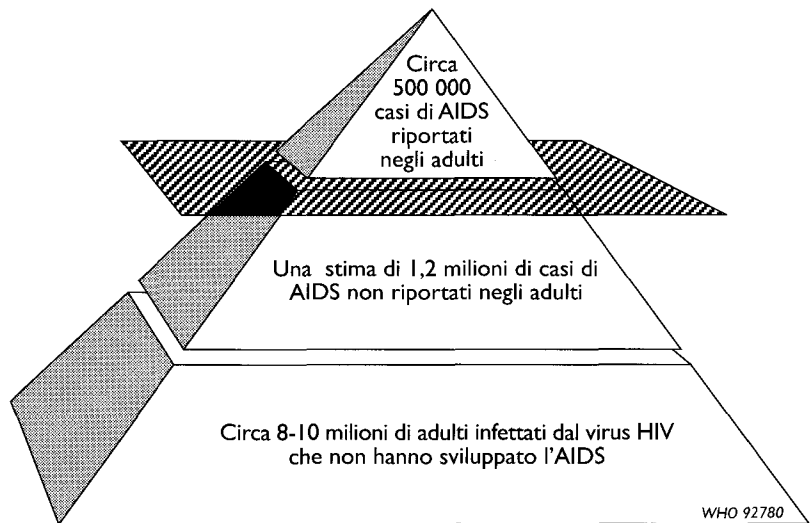


Figura 1.5

AIDS: l'epidemia nascosta
Valori e stime alla metà del 1992

- 1.1 La tabella 1.1 (pagina 2) indica l'esistenza di un numero di casi di colera oltre 40 volte superiore in un quartiere piuttosto che in un altro. Questo dato rifletteva il rischio di contrarre il colera in ogni quartiere?
- 1.2 Come avrebbe potuto essere ulteriormente valutato il ruolo del rifornimento dell'acqua nel causare la morte da colera?
- 1.3 Per quali motivi supponi che lo studio descritto in figura 1.1 sia stato ristretto ai dottori?
- 1.4 Quali conclusioni si possono trarre dalla figura 1.1?
- 1.5 Quali fattori bisogna considerare quando si interpreta la distribuzione geografica di una malattia?
- 1.6 Quali cambiamenti si verificarono nell'andamento della febbre reumatica in Danimarca durante il periodo indicato in figura 1.4? Come possono essere spiegati?
- 1.7 Che cosa ci dice la tabella 1.3 circa il contributo della esposizione all'asbesto e del fumo al rischio di cancro polmonare?

**Domande di
verifica**

Definizioni di salute e malattia

La definizione più ambiziosa di salute è quella proposta dall'OMS nel 1948: "la salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non soltanto l'assenza di malattia o infermità". Questa definizione, sebbene criticata per la difficoltà di definire e di misurare il benessere, rimane un ideale. Nel 1977 la World Health Assembly stabilì che l'obiettivo principale degli Stati Membri dell'OMS doveva essere per l'anno 2000 il raggiungimento da parte di tutta la popolazione di un livello di salute tale da permettere di condurre una vita socialmente ed economicamente produttiva.

Sono necessarie definizioni più pratiche della salute e della malattia; l'epidemiologia si concentra sugli aspetti della salute che sono relativamente di più facile misurazione e che rappresentano priorità d'azione. Nelle comunità in cui si sono registrati progressi nella prevenzione di morti premature e di invalidità, si sta dedicando sempre più attenzione alla valutazione delle condizioni di buona salute. Per esempio una importante iniziativa internazionale nella promozione della salute fu proclamata nell'ambito della Carta di Ottawa nel 1986 (capitolo 10).

Le definizioni degli stati di salute utilizzate dagli epidemiologi tendono a essere semplici, per esempio "malattia presente" o "malattia assente". Lo

sviluppo dei criteri per stabilire la presenza della malattia richiede la definizione di normalità e anormalità. Tuttavia è spesso difficile definire ciò che è normale, e spesso non esiste una distinzione chiara tra normale e anormale.

I criteri diagnostici generalmente si basano su sintomi, segni e risultati di test. In tal modo l'epatite può essere identificata dalla presenza di anticorpi nel sangue, l'asbestosi dai sintomi e dai segni di specifici cambiamenti nella funzione polmonare, dalla dimostrazione radiografica di fibrosi nel tessuto polmonare o di ispessimento pleurico, e da una anamnesi di esposizione alle fibre di asbesto. La tabella 2.1 mostra un esempio più complesso, i criteri di Jones modificati per la diagnosi di febbre reumatica proposti dall'American Heart Association. Una diagnosi può essere posta sulla base solamente di alcune tra le manifestazioni della malattia, essendo certi segni più importanti di altri.

In alcune situazioni è giustificata l'adozione di criteri molto semplici. Per esempio, la riduzione della mortalità causata da polmonite batterica nei bambini dei paesi in via di sviluppo dipende dalla rapidità della diagnosi e del trattamento. Le linee guida dell'OMS per la gestione dei casi raccomandano che l'accertamento dei casi di polmonite sia basato sui soli segni clinici, senza auscultazione, radiografia del torace o analisi diagnostiche di laboratorio. L'unica attrezzatura richiesta è un semplice apparecchio per valutare la frequenza respiratoria. L'uso di antibiotici per sospetta polmonite, sulla base del solo esame fisico, è giustificato solo in ambienti dove esista un tasso significativo di polmonite batterica (OMS 1993).

Tabella 2.1

I criteri di Jones (rivisti) per la guida nella diagnosi della febbre reumatica acuta

Un'alta probabilità di febbre reumatica è indicata dalla presenza di due manifestazioni maggiori, o da una maggiore e due minori, se sostenuta dall'evidenza di una precedente infezione da streptococchi del Gruppo A.

Manifestazioni maggiori

Cardite
Poliartrite
Corea
Eritema marginato
Noduli sottocutanei

Manifestazioni minori

Cliniche:

febbre
artralgia (dolori articolari)
precedente febbre reumatica o
cardiopatia reumatica

Di laboratorio:

reazioni nella fase acuta:
tasso di sedimentazione eritrocitaria
anormale, proteina C-reattiva,
leucocitosi
intervallo P-R prolungato

Una definizione di caso clinico di AIDS negli adulti, sviluppata nel 1985 e in seguito rivista (OMS 1986), fa riferimento all'esistenza di almeno due segni maggiori in associazione con almeno un segno minore, in assenza di altre cause note di immunosoppressione quali cancro o grave malnutrizione. Questa definizione è stata valutata in Zaire ed è stata trovata affidabile (Colebunders et al. 1987).

I criteri diagnostici possono cambiare piuttosto rapidamente man mano che aumenta la conoscenza e migliorano le tecniche. Per esempio i criteri originali dell'OMS per la diagnosi di infarto del miocardio, da utilizzarsi negli studi epidemiologici, sono stati modificati con l'introduzione di un metodo obiettivo, il Minnesota Code, per la valutazione degli elettrocardiogrammi (Prineas et al. 1982).

Qualunque siano le definizioni utilizzate in epidemiologia, è essenziale che esse vengano formulate in modo chiaro, siano facili da utilizzare e facili da misurare in modo standard in una ampia varietà di circostanze da parte di diverse persone. Le definizioni utilizzate nella pratica clinica sono specificate meno rigidamente e il giudizio clinico è più importante nella diagnosi, almeno in parte, dal momento che è spesso possibile procedere in modo graduale con una serie di accertamenti fino a quando la diagnosi non viene confermata. Gli studi epidemiologici possono utilizzare i dati che derivano dalla pratica clinica, ma spesso si basano su dati raccolti allo scopo di ottenere una diagnosi precoce di malattia. I principi sono descritti nel capitolo 6 e, per esempio, in una pubblicazione dell'OMS sulla diagnosi precoce di malattia occupazionale (OMS 1987c).

Alcune misure di frequenza di malattia si basano sui concetti fondamentali di prevalenza e di incidenza. Sfortunatamente gli epidemiologi non hanno ancora raggiunto un totale accordo sulle definizioni dei termini utilizzati in questo campo. In generale in questo testo utilizziamo i termini come vengono definiti nel Dizionario di Epidemiologia (Last 1988).

È importante notare che il calcolo delle misure della frequenza di malattia dipende dalle stime corrette dei numeri delle persone prese in considerazione. Idealmente queste cifre dovrebbero includere solo persone che sono potenzialmente suscettibili alla malattia studiata. Chiaramente, per esempio, gli uomini non dovrebbero essere inclusi nei calcoli della frequenza del carcinoma della cervice uterina.

Quella parte di popolazione che è suscettibile alla malattia viene detta popolazione a rischio (figura 2.1). Può essere definita sulla base di fattori

**Misure di
frequenza
di malattia**

*Popolazione
a rischio*

demografici o ambientali. Per esempio gli infortuni professionali si verificano solo tra la popolazione che lavora; di conseguenza la popolazione a rischio è la forza-lavoro. In alcuni paesi la brucellosi si verifica solo tra le persone che sono in stretto contatto con animali infetti e quindi la popolazione a rischio è rappresentata dalle persone che lavorano nelle fattorie e nei mattatoi.

Prevalenza e incidenza

La prevalenza di una malattia è il numero di casi in una popolazione definita in uno specifico momento nel tempo, mentre l'incidenza è il numero di casi nuovi che si sviluppano in un dato periodo in una specifica popolazione. Questi due concetti rappresentano due modi fondamentalmente differenti per misurare la frequenza di malattia, e la relazione tra la prevalenza e l'incidenza varia a seconda della malattia in esame. Possiamo avere un'alta prevalenza e una bassa incidenza, come per il diabete, o una bassa prevalenza e un'alta incidenza, come per il comune raffreddore. Il raffreddore si verifica più frequentemente del diabete ma dura solo per un breve periodo, mentre una volta che si è diagnosticato il diabete, questo è permanente.

Misurare la prevalenza e la incidenza fondamentalmente comporta il fatto di contare i casi in definite popolazioni a rischio. Il numero di casi isolati senza riferimento alla popolazione a rischio può saltuariamente fornire una valutazione della dimensione globale di un problema di salute, o delle tendenze a breve termine in una popolazione, per esempio durante una epidemia. Il *Weekly epidemiological record* dell'OMS contiene i dati di incidenza sotto forma di numero di casi che, malgrado la loro natura ancora grezza, possono fornire informazioni utili sullo sviluppo delle epidemie di malattie trasmissibili, come il colera e la dengue.

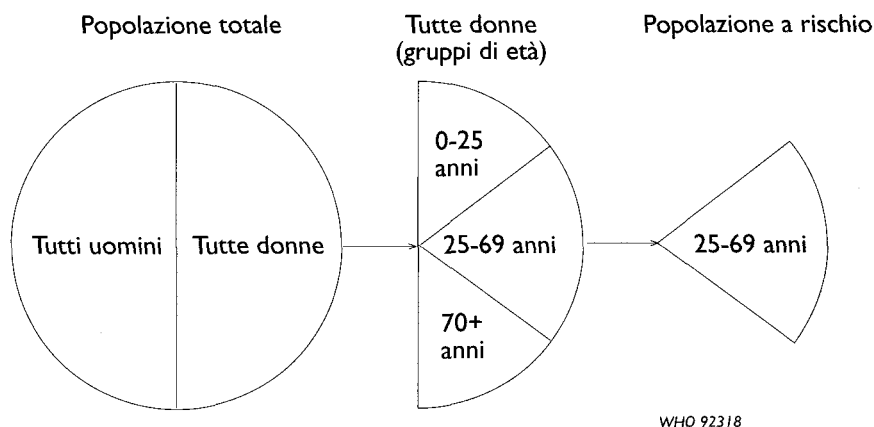


Figura 2.1

Popolazione a rischio in uno studio sul carcinoma della cervice

I dati sulla prevalenza e sulla incidenza diventano di maggiore utilità se trasformati in tassi (tabella 1.1). Un tasso si calcola dividendo il numero di casi per il corrispondente numero di persone nella popolazione a rischio, ed è espresso come casi per 10^n persone. Alcuni epidemiologi utilizzano il termine “tasso” solo per le misurazioni della frequenza di malattia per unità di tempo (settimana, anno, etc.). Secondo tale definizione, tuttavia, solo il tasso di incidenza sarebbe un tasso vero. In questo testo noi utilizziamo la definizione più tradizionale di tasso.

Il tasso di prevalenza (P) per una malattia viene calcolato nel seguente modo:

Tasso di prevalenza

$$P = \frac{\text{Numero di persone con la malattia o la condizione in un momento specificato}}{\text{Numero di persone in una popolazione a rischio in un momento specificato}} \quad (\times 10^n)$$

I dati sulla popolazione a rischio non sempre sono disponibili e in molti studi la popolazione totale nell'area di studio viene utilizzata come un valore approssimato.

Il tasso di prevalenza sovente viene espresso come numero di casi per una popolazione di 1000 o 100 persone. In questo caso, P deve essere moltiplicato per il più appropriato fattore 10^n . Se i dati sono stati raccolti in un preciso momento temporale, P è il “tasso di prevalenza puntuale”. È a volte più conveniente utilizzare il “tasso di prevalenza periodale”, calcolato come il numero totale di persone che si sa che hanno avuto la malattia o una condizione morbosa in qualsiasi momento durante un periodo specifico, diviso per la popolazione a rischio di avere la malattia o la condizione morbosa nel mezzo del periodo.

Diversi fattori possono influenzare il tasso di prevalenza, in particolare:

- la gravità della malattia (se molte persone che sviluppano una malattia muoiono, il suo tasso di prevalenza viene abbassato);
- la durata della malattia (se una malattia dura per breve tempo il suo tasso di prevalenza è più basso di quello che avrebbe se la malattia durasse un periodo lungo);
- il numero dei nuovi casi (se molte persone sviluppano una malattia il suo tasso di prevalenza è più alto rispetto al caso in cui poche persone la sviluppano).

Nella figura 2.2 è riportato uno schema dei fattori che influenzano i tassi di prevalenza osservati.

Poiché i tassi di prevalenza sono influenzati da così tanti fattori non in relazione con la causalità della malattia, gli studi di prevalenza generalmente non forniscono una forte evidenza di causalità. Le misure del tasso di prevalenza, tuttavia, sono utili per valutare la necessità di assistenza sanitaria e la pianificazione dei servizi sanitari. I tassi di prevalenza spesso sono utilizzati per misurare la frequenza delle condizioni per le quali l'inizio della malattia può essere graduale, come il diabete che si manifesta nella maturità o l'artrite reumatoide. Il tasso di prevalenza del diabete mellito non insulino-dipendente è stato misurato in diverse popolazioni utilizzando criteri proposti dall'OMS (tabella 2.2); esso varia enormemente suggerendo l'importanza dei fattori legati alla etnia o al paese nel causare questa malattia e indicando quanto è differente il bisogno di servizi sanitari per i diabetici nelle diverse popolazioni.

*Tasso di
incidenza*

Nel calcolo dei tassi di incidenza il numeratore è il numero di nuovi eventi che si verificano in un definito periodo di tempo e il denominatore è la popolazione a rischio di sperimentare l'evento durante tale periodo. Il modo più accurato di calcolare il tasso di incidenza consiste nel calcolare ciò che Last (1988) chiama "tasso di incidenza tempo-persona". Ogni persona nella

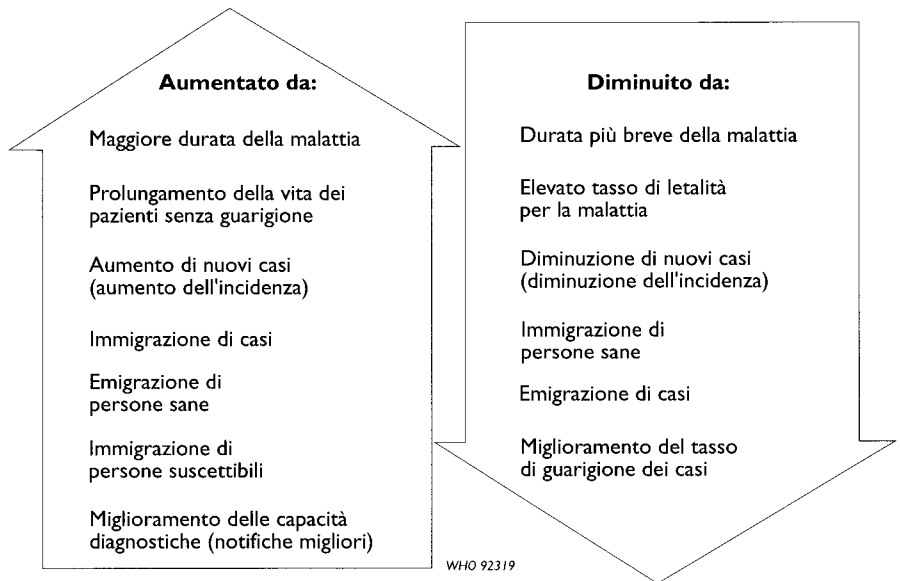


Figura 2.2

Fattori che influenzano il tasso di prevalenza osservato

popolazione in studio contribuisce per un anno-persona al denominatore per ogni anno di osservazione trascorso prima che si sviluppi la malattia, o prima che la persona sia persa al follow-up.

Il tasso di incidenza (I) viene calcolato come segue:

$$I = \frac{\text{Numero di persone che contraggono una malattia in un periodo specificato}}{\text{Somma della lunghezza del tempo durante il quale ogni persona nella popolazione è a rischio}} \quad (\times 10^n)$$

Il numeratore rigorosamente si riferisce solo ai primi eventi di malattia. Le unità del tasso di incidenza devono sempre includere la dimensione temporale (giorno, mese, anno, etc.).

Per ogni individuo della popolazione, il tempo a rischio è quello durante il quale la persona sotto osservazione rimane libera da malattia. Il denominatore per il calcolo del tasso di incidenza è la somma di tutti i periodi di tempo liberi da malattia nel periodo di tempo definito nello studio.

Il tasso di incidenza tiene conto dei periodi di tempo variabili durante i quali gli individui sono liberi da malattia, e quindi a rischio di sviluppare la malattia stessa. Poiché può non essere possibile misurare in modo preciso i periodi liberi da malattia, il denominatore spesso viene calcolato in modo approssimativo moltiplicando la dimensione media della popolazione dello studio per la lunghezza del periodo dello studio. Questo metodo è ragionevolmente accurato se la dimensione della popolazione è stabile e il tasso di incidenza è basso.

In uno studio negli Stati Uniti, il tasso di incidenza di ictus fu misurato in 118 539 donne che erano tra 30-55 anni di età e libere da coronaropatie, ictus

Ubicazione/popolazione	Gruppo di età (anni)	Tasso di prevalenza (%)
Indiani delle Fiji	20 +	13,5
Indonesia	15 +	1,7
Israele	40-70	15,9
Malta	15 +	7,7
Americani messicani (USA)	25-64	17,0
Nauru	20 +	24,3
Indiani Pima (USA)	25 +	25,5
USA	20-74	6,9

Fonte: OMS, 1985

Tabella 2.2
Tasso di prevalenza del diabete mellito non insulino-dipendente in popolazioni selezionate

e cancro nel 1976 (tabella 2.3). Fu identificato un totale di 274 casi di ictus negli 8 anni di follow-up (908 447 anni-persona). Il tasso globale di incidenza di ictus fu di 30,2 per 100 000 anni-persona di osservazione; il tasso fu più alto per le fumatrici che per le non fumatrici, mentre per le ex-fumatrici fu intermedio.

Tasso di incidenza cumulativa o rischio

Il tasso di incidenza cumulativa è una misura più semplice della frequenza di una malattia o di una condizione di salute; a differenza del tasso di incidenza, misura il denominatore solamente all'inizio di uno studio.

Il tasso di incidenza cumulativa (*IC*) può essere calcolato come segue:

$$IC = \frac{\text{Numero di persone che si ammalano durante un periodo specifico}}{\text{Numero di persone libere da malattia nella popolazione a rischio all'inizio del periodo}} \quad (\times 10^n)$$

Il tasso di incidenza cumulativa è spesso presentato come numero di casi per una popolazione di 1000 persone. Con riferimento di nuovo alla tabella 2.3 l'incidenza cumulativa per ictus nel follow-up di otto anni fu del 2,3 per 1000 (274 casi di ictus divisi per le 118 539 donne che avevano partecipato allo studio). In senso statistico l'incidenza cumulativa è la probabilità o il rischio che individui nella popolazione contraggano la malattia durante un periodo specificato.

Il periodo può avere una lunghezza qualsiasi, ma generalmente comprende alcuni anni o anche l'intera vita. Il tasso di incidenza cumulativa quindi è simile al concetto di "rischio di morte", concetto utilizzato nei calcoli attuariali e nelle tavole di sopravvivenza. I tassi di incidenza cumulativa hanno una semplicità tale da renderli adatti a comunicare informazioni sanitarie a coloro

Tabella 2.3

Relazione tra il fumo di sigaretta e il tasso di incidenza di ictus in una coorte di 118 539 donne

Categoria di fumo	No. di casi di ictus	Anni-persona di osservazione (in 8 anni)	Tasso di incidenza di ictus (per 100 000 anni-persona)
Mai fumato	70	395 594	17,7
Ex-fumatrici	65	232 712	27,9
Fumatrici	139	280 141	49,6
Totale	274	908 447	30,2

Fonte: Colditz et al., 1988. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

che debbono prendere decisioni. Per esempio le statistiche relative alle morti di soggetti di sesso maschile in Giappone e nello Sri Lanka per incidenti o per violenze possono essere poste a confronto usando i tassi di morte annuali per ogni fascia di età di cinque anni come riportato nel *World health statistics annual 1989* (OMS 1990a). Per ogni fascia i tassi sono più elevati nello Sri Lanka che in Giappone, ma le differenze variano. Se calcoliamo il tasso di mortalità cumulativa nella fascia di età tra 15-59 anni, troviamo che il rischio di un maschio giapponese di 15 anni di morire per un incidente o in modo violento è 28 per 1000, mentre per un abitante dello Sri Lanka della stessa età il rischio è 73 per 1000. Questi numeri sono relativamente facili da interpretare e forniscono una utile misura riassuntiva, il rischio di mortalità o il tasso di mortalità cumulativa, per paragonare i rischi sanitari in diverse popolazioni.

Il tasso di letalità è una misura della gravità di una malattia ed è definito come la proporzione dei casi di una specifica malattia o condizione morbosa che sono letali entro un tempo specificato.

Tasso di letalità

$$\text{Tasso di letalità (\%)} = \frac{\text{Numero di decessi per una malattia in un periodo specificato}}{\text{Numero di casi diagnosticati della malattia nello stesso periodo}} \times 100$$

In senso stretto, questo è il rapporto tra casi letali/casi totali (anche se spesso nel linguaggio anglosassone viene indicato come relazione casi totali-casi letali - *case-fatality*; NdC).

Il tasso di prevalenza dipende sia dal tasso di incidenza sia dalla durata della malattia. Ammesso che il tasso di prevalenza (P) sia basso e non vari in modo significativo col tempo, può essere calcolato approssimativamente così:

Interrelazioni tra le diverse misure

$$P = \text{tasso di incidenza} \times \text{durata media della malattia}$$

Il tasso di incidenza cumulativa di una malattia dipende sia dal tasso di incidenza sia dalla lunghezza del periodo di interesse. Poiché il tasso di incidenza generalmente cambia con l'età, spesso devono essere presi in considerazione i tassi di incidenza età-specifici. Il tasso di incidenza cumulativa è una utile approssimazione del tasso di incidenza quando il tasso è basso o quando la durata dello studio è breve.

Consideriamo le diverse misure di frequenza di malattia in un esempio ipotetico di sette persone sulle quali vengono svolte indagini per sette anni.

Nella figura 2.3 si può osservare che:

- il tasso di incidenza della malattia durante il periodo di sette anni è il numero di nuovi eventi (3) divisi per la somma dei periodi di tempo a rischio di contrarre la malattia per tutti i soggetti dello studio (33 anni-persona): in questo caso 9,1 casi per 100 anni-persona;
- il tasso di incidenza cumulativa è il numero di nuovi eventi (3) divisi per il numero di persone a rischio, prive di malattia all'inizio del periodo (7), per esempio 43 casi per 100 persone durante i sette anni;
- la durata media della malattia è il numero totale di anni di malattia divisi per il numero di casi: in questo caso $10/3 = 3,3$ anni;
- il tasso di prevalenza dipende dal momento nel tempo in cui lo studio si svolge; all'inizio dell'anno 4, per esempio, corrisponde al rapporto tra il numero di persone con la malattia (2) e il numero di persone nella popolazione osservate in quel tempo (6), cioè 33 casi per 100 persone;
- la formula data per il tasso di prevalenza a pagina 23 fornirebbe un valore di prevalenza media stimata di 30 casi per una popolazione di 100 persone ($9,1 \times 3,3$).

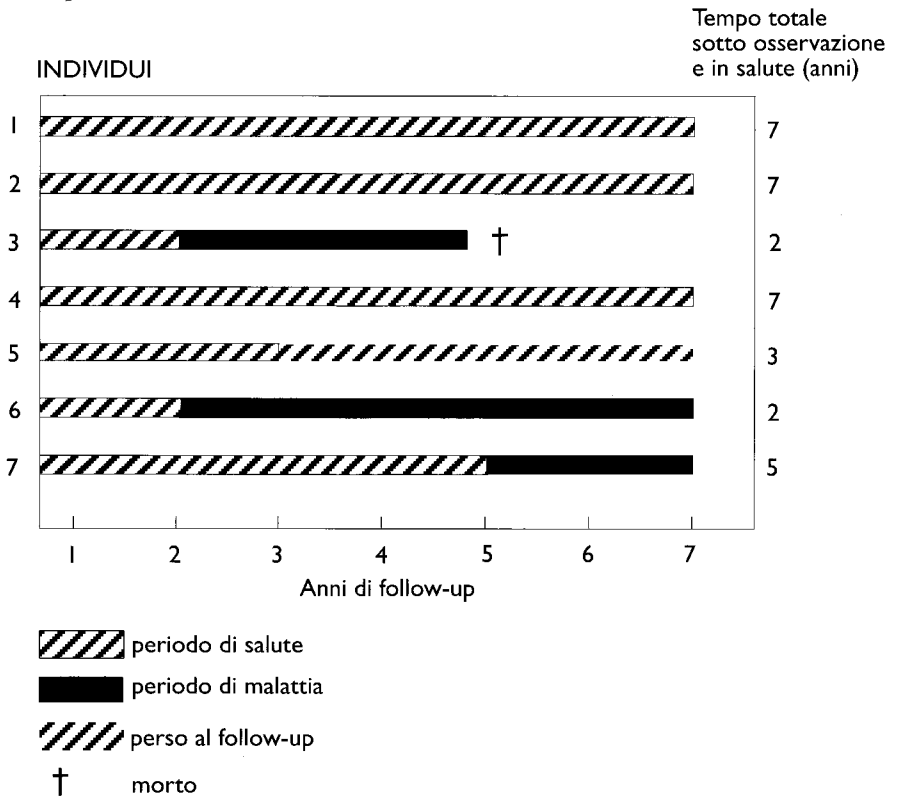


Figura 2.3

Esempio di calcolo di frequenza di malattia

Gli epidemiologi spesso iniziano l'indagine relativa alla esperienza sanitaria di una popolazione partendo dalle informazioni che sono disponibili di routine. In molti paesi l'evento in sé e la causa di morte vengono registrati su un certificato di morte standard, che fornisce anche informazioni su età, sesso, data di nascita, e luogo di residenza. I dati sono esposti a diverse fonti di errore, ma da una prospettiva epidemiologica spesso forniscono informazioni preziose sulle tendenze nello stato della salute di una popolazione. L'utilità dei dati dipende da molti fattori, compresa la completezza delle registrazioni e l'accuratezza con la quale le cause di base di morte vengono identificate, specialmente per le persone anziane per le quali spesso i tassi di esecuzione di autopsia sono bassi.

Sfortunatamente in molti paesi le statistiche di base sulla mortalità non sono ancora disponibili, generalmente perché le risorse non permettono l'attivazione routinaria di registri per i decessi. Là dove esistono registri nazionali, questi possono non essere completi; i settori più poveri della popolazione possono non essere inclusi, i decessi non essere riportati per ragioni culturali o religiose, e l'età della morte non essere riportata in modo preciso. L'aver dati precisi sui decessi è fondamentale per gli epidemiologi.

Le procedure di classificazione sulle quali si è d'accordo a livello internazionale, riportate nella Classificazione internazionale delle malattie (*International classification of diseases* OMS, 1992b) e rivedute a intervalli regolari per tener conto della emergenza di nuove malattie e dei cambiamenti dei criteri di inquadramento per malattie già definite, vengono utilizzate per codificare le cause di morte. I dati sono espressi come tassi di mortalità. La codifica delle cause di morte è piuttosto complessa e non viene svolta in modo routinario in tutti i paesi.

Il tasso di mortalità, inteso come tasso grezzo di mortalità, viene calcolato nel seguente modo:

$$\text{Tasso grezzo di mortalità} = \frac{\text{Numero di morti in un periodo specificato}}{\text{Popolazione totale media durante quel periodo}} \quad (\times 10^n)$$

Il principale svantaggio del tasso grezzo di mortalità consiste nel non prendere in considerazione il fatto che la possibilità di morire varia a seconda dell'età, del sesso, della razza, della classe socio-economica, e di altri fattori. Generalmente non è corretto utilizzare questo tasso per effettuare confronti tra diversi periodi di tempo o aree geografiche. Per esempio, gli andamenti dei decessi tra i residenti di nuove aree urbane occupate di recente con molte

Utilizzo delle informazioni disponibili

Mortalità

famiglie giovani è probabile che siano molto diversi da quelli delle stazioni balneari dove scelgono di vivere molti pensionati. Il confronto dei tassi di mortalità tra gruppi con diversa distribuzione delle classi di età generalmente si basa su tassi standardizzati per età (§ “Tassi standardizzati”).

I tassi di mortalità possono essere espressi in modo utile per quei gruppi specifici, all'interno di una popolazione, che possono essere definiti dall'età, dalla razza, dal sesso, dalla occupazione o dalla collocazione geografica, o per specifiche cause di morte. Per esempio, un tasso di mortalità specifico per età e per sesso viene definito nel modo seguente:

$$\frac{\text{Numero totale di decessi che si verificano in un gruppo specifico per età e per sesso di una popolazione in un'area definita durante un periodo specificato}}{\text{Popolazione totale stimata dello stesso gruppo di età e sesso nella stessa area durante lo stesso periodo}} \quad (\times 10^n)$$

Saltuariamente la mortalità in una popolazione viene descritta usando il tasso di mortalità proporzionale, che è in realtà un rapporto: il numero dei decessi per una data causa per 100 o 1000 decessi totali nello stesso periodo.

Un tasso proporzionale non esprime il rischio dei membri di una popolazione di contrarre o di morire per una malattia. Il confronto dei tassi proporzionali tra gruppi può suggerire differenze interessanti; tuttavia, a meno che non siano noti i tassi grezzi di mortalità o i tassi specifici per gruppi, non può essere chiaro se una differenza tra gruppi è in relazione a variazioni nei numeratori o nei denominatori. Per esempio, i tassi di mortalità proporzionali per cancro sono molto maggiori nei tipici paesi sviluppati, con molte persone anziane, piuttosto che in paesi in via di sviluppo, con poche persone anziane, anche se il vero rischio di cancro durante tutta la vita è lo stesso.

Mortalità prima e subito dopo la nascita

Il tasso di mortalità infantile viene comunemente utilizzato come un indicatore del livello di salute in una comunità. Esso misura il tasso di decessi nei bambini durante il primo anno di vita, poiché il denominatore è il numero di bambini nati vivi nello stesso anno.

Il tasso di mortalità infantile viene calcolato nel modo seguente:

$$\text{Tasso di mortalità infantile} = \frac{\text{Numero di decessi in un anno di bambini con meno di un anno di età}}{\text{Numero di bambini nati vivi nello stesso anno}} \times 1000$$

L'utilizzo dei tassi di mortalità infantile come misura del complessivo stato di salute per una data popolazione è basato sull'ipotesi che questa misura sia particolarmente sensibile ai cambiamenti socio-economici e agli interventi di assistenza sanitaria. I tassi di mortalità infantile variano enormemente (tabella 2.4). Tassi elevati dovrebbero mettere in allarme gli operatori sanitari sulla necessità di condurre indagini e di intraprendere una azione preventiva su ampia scala.

Altre misure della mortalità nella prima infanzia includono il tasso di morte fetale, il tasso di natimortalità o mortalità fetale tardiva, il tasso di mortalità perinatale, il tasso di mortalità neonatale e il tasso di mortalità postnatale. Precise linee guida sulla definizione di natimortalità, morte fetale e nascita di bambino vivo possono essere trovate nella Classificazione internazionale delle malattie (*International classification of diseases*, OMS 1992b) e nel testo *Teaching health statistics* (Lwanga e Tye 1986).

Il tasso di mortalità nell'infanzia è basato sui decessi dei bambini di 1-4 anni di età ed è importante perché gli infortuni, la malnutrizione e le malattie infettive sono comuni in questa fascia di età.

Tabella 2.4

Tassi di mortalità infantile in paesi selezionati, 1987

Paese	Tasso di mortalità infantile (per 1000 nati vivi)
Giappone	4,8
Svezia	6,1
Svizzera	6,8
Canada	7,3
Francia	7,8
Australia	8,7
Inghilterra e Galles	9,0
USA	10,1
Portogallo	13,1
Cuba	13,3
Ungheria	15,8
Polonia	16,2
Cile	18,5
Fiji	19,8
Iugoslavia	25,1
Ecuador	47,7
Marocco ^a	90
Bangladesh ^a	124
Etiopia ^a	152
Afghanistan ^a	189

Fonte: OMS, 1990a

^a Dati calcolati dall'UNICEF (1987)

Quando non esistono accurati registri sui decessi, la mortalità dei bambini entro l'anno di vita e di quelli di età tra 1 e 4 anni può essere valutata in base a informazioni raccolte in indagini familiari, durante le quali inizialmente viene posta la seguente domanda:

“Durante gli ultimi due anni, ha subito la perdita di un bambino di età compresa tra 0-5 anni?”

Se la risposta è affermativa vengono poste altre tre domande:

“Quanto tempo fa si è verificato il decesso?”

“Quanti mesi di età aveva il bambino alla morte?”

“Il bambino era un maschio o una femmina?”

Se durante una indagine vengono raccolte informazioni anche sul numero e l'età dei bambini sopravvissuti, i tassi di mortalità dei bambini entro l'anno di vita e nella prima infanzia possono essere stimati in modo ragionevolmente accurato. Se non sono già disponibili informazioni accurate sulla mortalità degli adulti, questa può essere misurata con una certa approssimazione tramite le indagini familiari.

Le indagini familiari presentano problemi. In particolare chi risponde può non capire l'arco di tempo a cui si fa riferimento nella domanda, i bambini che sono morti poco dopo la nascita possono essere esclusi, e per ragioni culturali possono essere riportate più morti di maschi che di femmine. Questo, tuttavia, è l'unico metodo che può essere applicato in alcune comunità. La misurazione della mortalità infantile nelle comunità con reddito basso è particolarmente importante per aiutare coloro che programmano gli interventi ad affrontare il bisogno di equità nell'assistenza sanitaria. In mancanza di dati attendibili possono non venire riconosciute le dimensioni dei problemi sanitari. Informazioni più dettagliate su questo metodo possono essere reperite nell'*Handbook of household surveys* (United Nations 1984) o nell'*Asking demographic questions* (Lucas e Kane 1985).

Il tasso di mortalità materna, un'importante informazione statistica che può essere trascurata perché è difficile da calcolare in modo preciso, è dato da:

$$\text{Tasso di mortalità materna} = \frac{\text{Decessi materni legati alla gravidanza in un anno}}{\text{Totale delle nascite nello stesso anno}} \quad (\times 10^4)$$

Il tasso di mortalità materna varia enormemente da circa 10 per 100 000 in Europa a oltre 500 per 100 000 in Africa. Anche questo confronto non riflette

adeguatamente il rischio molto maggiore di morire per cause legate alla gravidanza in Africa. Anche il numero medio di nascite per ogni donna è più alto in Africa, e il rischio che una donna muoia per cause legate alla gravidanza può essere di circa 400 volte maggiore in alcuni paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi sviluppati.

Speranza di vita (aspettativa di vita)

La speranza di vita è un'altra misura riassuntiva dello stato di salute di una popolazione che è utilizzata. Questa misura viene definita come il numero medio degli anni che un individuo di una data età si aspetta di vivere se i tassi di mortalità del momento continuano a essere uguali. Non è sempre facile interpretare le ragioni delle differenze nella aspettativa di vita tra i paesi; possono emergere differenti andamenti a seconda delle misure utilizzate. La speranza di vita alla nascita, come misura globale dello stato di salute, risente maggiormente dei decessi nell'infanzia piuttosto che delle morti in età più avanzata. La tabella 2.5 riporta i dati relativi a quattro paesi con statistiche di mortalità ragionevolmente accurate. Nei paesi meno sviluppati la speranza di vita alla nascita può essere bassa, pari a 40-50 anni.

Sono state proposte altre misure dello stato di salute basate sui dati di mortalità. Una di queste, la perdita di anni di vita potenziale, si basa sugli anni di vita persi a causa di morte prematura (prima di una età determinata arbitrariamente). Misure più complesse tengono conto non soltanto della durata di vita ma anche di alcuni concetti relativi alla sua qualità, per esempio l'aspettativa di vita priva di invalidità, e gli anni di vita corretti per la qualità: il secondo tipo di misura viene sempre più utilizzato nelle stime del costo/efficacia di varie procedure, come descritto nel capitolo 10.

Il Ghana Health Assessment Project Team (1981) ha sviluppato un metodo per valutare quantitativamente l'importanza relativa di diversi problemi di malattia per la salute di una popolazione. Il metodo misura l'impatto di una malattia su una comunità sulla base del numero dei giorni di vita in salute persi per malattia, invalidità e morte come conseguenza della malattia. Questa misura deriva dalla combinazione di informazioni sul tasso di incidenza, sul tasso di letalità e sulle dimensioni e durata della invalidità prodotta dalla

Età	Mauritius	Bulgaria	Stati Uniti	Giappone
Nascita	65,0	68,3	71,6	75,8
45 anni	25,3	27,3	30,4	32,9
65 anni	11,7	12,6	15,0	16,2

Tabella 2.5
Speranza di vita (anni) a età selezionate per quattro paesi

malattia. In Ghana si è stimato che la malaria, il morbillo, la polmonite infantile, l'anemia falciforme e la malnutrizione grave siano le cinque cause più importanti di perdita di vita in salute, e che siano responsabili del 34% del quantitativo di vita in salute perso per malattie.

Tassi standardizzati

Un tasso di mortalità standardizzato per età (a volte riportato come un tasso corretto per età) è una misura riassuntiva del tasso di mortalità che una popolazione avrebbe se avesse una struttura di età standard. La standardizzazione è necessaria quando si raffrontano due o più popolazioni che differiscono rispetto ad alcune caratteristiche di base (età, razza, condizione socioeconomica, etc.) che influiscono in modo indipendente sul rischio di morte. Due popolazioni standard frequentemente utilizzate sono la popolazione mondiale Segi e la popolazione standard europea (OMS 1990a). La standardizzazione dei tassi può essere effettuata direttamente o indirettamente. Il metodo utilizzato più di frequente è quello indiretto, per mezzo del quale i tassi di malattia nella popolazione standard sono applicati alle popolazioni che vengono poste a confronto. Questa procedura dà il numero di casi che ci si dovrebbe attendere se i tassi età-specifici nella popolazione standard fossero veri per la popolazione che si sta studiando. La scelta di una popolazione standard è arbitraria. Dettagli sui metodi di standardizzazione dei tassi si possono trovare in Lwanga e Tye (1986). Si utilizzano i tassi standardizzati, quando è il caso, per la morbosità così come per la mortalità.

La standardizzazione per età dei tassi elimina l'influenza della diversa distribuzione delle età sui tassi di morbosità o mortalità che vengono posti a confronto. Per esempio, esiste una grande variabilità tra i paesi per quanto riguarda i tassi grezzi di mortalità che vengono riportati per le malattie del sistema circolatorio (tabella 2.6). La Finlandia ha un tasso grezzo che è approssimativamente cinque volte quello del Messico, ma il tasso standardizzato è meno del doppio. L'Egitto ha il più alto tasso standardizzato per età e i più alti tassi età-specifici nella tabella 2.6, anche se il tasso grezzo è meno della metà di quello della Finlandia. In tal modo la differenza tra questi paesi non è così ampia come appare dai tassi grezzi. I paesi in via di sviluppo hanno una proporzione molto maggiore di persone giovani nelle loro popolazioni rispetto ai paesi sviluppati, e i giovani hanno tassi bassi di malattie cardiovascolari se confrontati con le persone più anziane. Naturalmente tutti questi tassi sono influenzati dalla qualità dei dati originali sulle cause di morte.

Mentre nella tabella 2.6 la standardizzazione viene effettuata per tutte le età, nella tabella 2.7 si copre solo la fascia tra 30-69 anni. I tassi di mortalità per coronaropatia e ictus sono standardizzati nei confronti di una parte di una popolazione standard (popolazione mondiale Segi) per assicurare che i

confronti non siano influenzati dalle differenti distribuzioni dell'età nelle varie popolazioni. La tabella 2.7 mostra ampie variazioni nei tassi e grandi differenze tra uomini e donne, in particolare per la coronaropatia.

I tassi di mortalità sono particolarmente utili per condurre indagini su malattie con un alto tasso di letalità. Tuttavia molte malattie hanno un basso tasso di letalità, per esempio le vene varicose, l'artrite reumatoide, la varicella e la parotite epidemica. In questa situazione i dati sulla morbosità (la frequenza di malattia) sono più utili che i tassi di mortalità. I dati di morbosità

Morbosità

	Tasso grezzo	Tasso standardizzato, tutte le età	Tasso età-specifico	
			45-54 anni	55-64 anni
Finlandia	491	277	204	631
Nuova Zelanda	369	254	184	559
Francia	368	164	97	266
Giappone	247	154	95	227
Egitto	192	299	301	790
Venezuela	115	219	177	497
Messico	95	163	132	327

Calcolati da dati riportati in OMS, 1987a

	Coronaropatia		Ictus	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne
Irlanda del Nord	406	130	62	50
Scozia	398	142	73	57
Finlandia	390	79	74	43
Cecoslovacchia	346	101	130	75
Inghilterra e Galles	318	94	52	40
Nuova Zelanda	296	94	46	38
Australia	247	76	44	33
Stati Uniti	235	80	34	26
Polonia	230	54	72	47
Grecia	135	33	60	44
Portogallo	104	32	20	74
Francia	94	20	45	21
Giappone	38	13	79	45

Fonte: Uemura e Pisa, 1988

Tabella 2.6

Tassi di mortalità grezzi e standardizzati per età (per 100 000) per malattie del sistema circolatorio in paesi selezionati, 1980

Tabella 2.7

Tassi di mortalità standardizzati per età (per 100 000) nel gruppo di età tra 30-69 anni, per coronaropatia e ictus

spesso sono utili per chiarire le ragioni di particolari tendenze nella mortalità. I cambiamenti nei tassi di mortalità potrebbero essere dovuti a cambiamenti nei tassi di morbosità o nei tassi di letalità. Per esempio, la recente diminuzione nei tassi di mortalità per malattie cardiovascolari in molti paesi sviluppati può essere dovuta a una diminuzione nell'incidenza o nel tasso di letalità. Poiché le strutture per età delle popolazioni cambiano nel tempo, l'analisi dell'andamento nel tempo (trend temporale) dovrebbe essere basata su tassi di morbosità e di mortalità standardizzati per età.

In molti paesi, alcuni dati di morbosità vengono raccolti per esigenze legali, per esempio per quanto riguarda malattie soggette a notifica. Le malattie che necessitano di quarantena, come il colera, e altre gravi malattie trasmissibili, come la febbre Lassa e l'AIDS, sono spesso incluse tra le malattie soggette a notifica. La notifica dipende dalla disponibilità dei pazienti di ricorrere al consiglio del medico, dalla correttezza della diagnosi, e dalla capacità di inoltrare le notificazioni alle autorità sanitarie; molti casi possono non venire mai notificati. Per le malattie di maggiore importanza per la salute pubblica le notifiche vengono prese in considerazione dall'OMS e pubblicate nel *Weekly epidemiological record*.

Altre fonti di informazioni sulla morbosità sono i dati riguardanti i ricoveri e le dimissioni dall'ospedale, le consultazioni presso ambulatori e presso i servizi primari di salute, i dati dei servizi specialistici (come i trattamenti di incidenti), e i registri degli eventi di malattia come il cancro e le malformazioni congenite. Per poter essere utili per gli studi epidemiologici i dati devono essere validi e facilmente accessibili. In alcuni paesi la natura confidenziale delle registrazioni mediche può rendere i dati degli ospedali inaccessibili per gli studi epidemiologici. Un metodo di registrazione che si focalizzi su dati amministrativi o finanziari, piuttosto che su caratteristiche diagnostiche e individuali, può diminuire il valore epidemiologico dei dati di routine dei servizi sanitari.

I tassi di ricovero ospedaliero sono influenzati da fattori diversi dalla morbosità della popolazione, e tra questi la disponibilità dei letti, i criteri di ammissione e i fattori sociali. Il notevole aumento nei tassi di ricovero ospedaliero per asma nei bambini piccoli in Nuova Zelanda tra il 1960 e il 1980, per esempio, può avere molte possibili spiegazioni che comprendono cambiamenti nei tassi di incidenza e nei criteri di ammissione (tabella 2.8). Se si registrano i casi di ricovero ospedaliero piuttosto che gli individui, può non essere possibile separare i primi ricoveri dalle riammissioni in ospedale. Può essere difficile determinare la popolazione che usufruisce di quell'ospedale (il denominatore).

Gruppo di età (anni)	Anno		
	1960	1970	1980
0-14	40	160	450
15-44	45	115	200
45-64	70	115	220

Fonte: Jackson e Mitchell, 1983. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

A causa delle numerose limitazioni dei dati di morbosità registrati di routine, molti studi epidemiologici di morbosità si basano sulla raccolta di nuovi dati utilizzando questionari e metodi di screening elaborati per quel preciso scopo. Ciò permette ai ricercatori di avere maggiore fiducia nei dati e nei tassi calcolati su di essi.

In modo sempre crescente le misurazioni riguardano non solo la frequenza di malattie, come è il caso dei tassi di incidenza e di morbosità, ma anche la persistenza delle conseguenze della malattia: le menomazioni, le invalidità e gli handicap. Queste situazioni sono state definite dall'OMS nel modo seguente (OMS 1980b):

menomazione: qualsiasi perdita o anormalità di struttura o funzione psicologica, fisiologica o anatomica;

invalidità: qualsiasi restrizione o mancanza (risultante da una menomazione) della capacità di svolgere una attività nel modo o entro la gamma considerata normale per un essere umano;

handicap: uno svantaggio per un dato individuo, che risulta da una menomazione o invalidità, che limita o impedisce l'adempimento di un ruolo altrimenti normale (in dipendenza dall'età, dal sesso, da fattori sociali e culturali) per quell'individuo.

La misurazione della prevalenza di invalidità presenta notevoli problemi e, anche più della morbosità, è influenzata da fattori sociali estranei. Questa misurazione, tuttavia, sta diventando sempre più importante nelle società in cui la morbosità acuta e le malattie letali stanno diminuendo e dove vi è un crescente numero di persone anziane.

Misurare la frequenza di malattia o di altri stati di salute è solo l'inizio del processo epidemiologico. Il successivo passo essenziale è il confronto della frequenza in due o più gruppi di persone che hanno avuto una esposizione

Tabella 2.8

Tassi di ricoveri in ospedale per asma per 100 000 per età (Auckland, Nuova Zelanda)

Invalidità

Paragonare la frequenza di malattia

differente. In senso qualitativo, un individuo può essere esposto o non esposto al fattore che si sta studiando. Spesso si utilizza come gruppo di riferimento un gruppo non esposto. In senso quantitativo, le persone esposte possono avere una esposizione di livelli e di durata diversa (capitolo 9). Il quantitativo totale di un fattore che ha coinvolto un individuo viene chiamato dose.

Il processo di comparazione delle frequenze può essere utilizzato per calcolare il rischio che da una esposizione derivi un effetto sulla salute. Possono essere effettuati sia confronti assoluti che relativi; le misure descrivono la forza di una associazione tra una esposizione e un effetto.

*Confronto
assoluto*

Differenza del rischio

La differenza del rischio, chiamata anche rischio attribuibile (per gli esposti), eccesso di rischio o rischio assoluto, è la differenza nei tassi di frequenza tra i gruppi esposti e quelli non esposti. È una utile misura delle dimensioni di un problema di sanità pubblica causato da quella esposizione. Per esempio, dai dati della tabella 2.3, la differenza del rischio tra il tasso di incidenza dell'ictus per le donne fumatrici e quello delle donne che non hanno mai fumato è 31,9 per 100 000 anni-persona (49,6 - 17,7).

Frazione attribuibile (negli esposti)

La frazione attribuibile (negli esposti) o la frazione eziologica (negli esposti) viene determinata dividendo la differenza del rischio per il tasso di frequenza nella popolazione esposta. Per i dati nella tabella 2.3 la frazione attribuibile al fumo per l'ictus nelle donne fumatrici è:

$$[(49,6-17,7)/49,6] \times 100 = 64\%$$

Quando si ritiene che una esposizione sia la causa di una data malattia, la frazione attribuibile corrisponde a quella proporzione di malattia, nella specifica popolazione, che verrebbe eliminata in assenza di esposizione. Nell'esempio citato ci si aspetterebbe di raggiungere una riduzione del 64% nel rischio di ictus tra le donne fumatrici se queste smettessero di fumare, nell'ipotesi che il fumo sia un fattore causale e prevenibile. La frazione attribuibile è un utile strumento per valutare le priorità per un'azione di sanità pubblica. Per esempio sia il fumo sia l'inquinamento atmosferico sono cause di cancro polmonare, ma la frazione attribuibile dovuta al fumo è generalmente molto maggiore di quella dovuta all'inquinamento dell'aria. Solamente nelle comunità dove il fumo ha una prevalenza molto bassa e vi è grave inquinamento dell'aria nell'ambiente interno o all'esterno, è probabile che la seconda condizione sia la principale causa di cancro polmonare. Nella maggior parte dei paesi i controlli sul fumo dovrebbero avere la precedenza nei programmi di prevenzione del cancro polmonare.

Il rischio attribuibile di popolazione

Il rischio attribuibile di popolazione è una misura del tasso di eccesso di una malattia che, in uno studio su tutta la popolazione, può essere attribuita a una esposizione. Questa misura è utile per determinare l'importanza relativa delle esposizioni per l'intera popolazione. Viene calcolato moltiplicando la differenza del rischio per la proporzione della popolazione esposta.

Nella tabella 2.3 le donne al momento fumatrici erano il 51% (139/274); in tal modo il rischio attribuibile di popolazione di ictus associato al fumo risulta:

$$(49,6 - 17,7) \times 0,51 = 16,3$$

In tal modo il tasso annuale di eccesso di incidenza di ictus evitabile in questa popolazione è di 16,3 per 100 000.

Il rischio attribuibile di popolazione espresso in percentuale misura la proporzione di malattia, nel totale di una popolazione allo studio, che viene attribuita a una certa esposizione e che potrebbe venire rimossa se l'esposizione venisse completamente evitata. Questa misura viene calcolata dividendo il rischio attribuibile di popolazione per il tasso di incidenza della malattia nel totale della popolazione e moltiplicando per cento.

Nella tabella 2.3 il tasso di incidenza nella popolazione totale è 30,2/100 000: in tal modo il rischio attribuibile di popolazione espresso in percentuale per ictus causato da fumo di sigaretta è:

$$\frac{16,3/100\ 000}{30,2/100\ 000} \times 100\% = 54\%$$

Questo sta a significare che circa il 54% di tutti i casi di ictus nella popolazione potrebbe essere prevenuto se cessasse completamente il fumo.

Il rapporto di rischio o rischio relativo è il rapporto del rischio di manifestazione di una malattia tra le persone esposte in rapporto a quello tra le persone non esposte. Il rapporto del rischio di ictus nelle donne che fumano confrontato con il rischio di quelle che non hanno mai fumato è 2,8 (49,6/17,7) (tabella 2.3).

*Confronto
relativo*

Il rapporto di rischio è un indicatore della forza di una associazione migliore rispetto alla differenza di rischio, perché è espresso in relazione a un livello di base di frequenza di malattia. Questa misura è quindi in relazione alla grandezza del tasso di incidenza di base, diversamente dalla differenza del rischio; popolazioni con differenze di rischio simili possono avere rapporti di rischio molto differenti, che dipendono dalla grandezza dei tassi di base. Il

rapporto di rischio è utilizzato nella valutazione della probabilità che una associazione rappresenti una relazione causale. Per esempio, il rapporto di rischio di cancro polmonare negli accaniti fumatori da lungo tempo comparato con quello dei non fumatori è circa 20: questo valore è molto elevato e indica che questa relazione è improbabile che sia dovuta al caso. Naturalmente anche rapporti di rischio più bassi possono indicare una relazione causale, ma bisogna fare attenzione a eliminare altre possibili spiegazioni (capitolo 5).

Il tasso di mortalità standardizzato è un tipo speciale di rapporto di rischio nel quale l'andamento osservato della mortalità in un gruppo è paragonato a quello che ci si sarebbe aspettato se i tassi di mortalità età-specifici fossero stati uguali a quelli di una specificata popolazione di riferimento. La procedura, chiamata standardizzazione indiretta, corregge le differenze nella distribuzione dell'età tra la popolazione allo studio e quella di riferimento.

Domande di verifica

- 2.1 Quali sono le tre misure epidemiologiche di frequenza di malattia e in che modo sono in relazione tra loro?
- 2.2 Il tasso di prevalenza è una misura utile della frequenza del diabete non insulino-dipendente in diverse popolazioni? Quali sono le possibili spiegazioni per la variabilità nei tassi di prevalenza del diabete indicati nella tabella 2.2?
- 2.3 Perché i tassi di mortalità per coronaropatia nella tabella 2.7 sono stati standardizzati per età? Quali sono le possibili spiegazioni per la variabilità mostrata nella tabella?
- 2.4 Quali misure si utilizzano per confrontare la frequenza di malattia nelle popolazioni e quali informazioni forniscono?
- 2.5 Il rischio relativo di cancro polmonare associato al fumo passivo è basso, ma il rischio attribuibile di popolazione è considerevole. Quale è la spiegazione per questo?

Osservazioni ed esperimenti

Gli studi epidemiologici possono essere classificati come studi osservazionali o sperimentali. I tipi di studio utilizzati più comunemente sono elencati nella tabella 3.1, unitamente alle loro unità di studio e alle definizioni alternative. In questo testo vengono utilizzati i termini riportati nella colonna di sinistra.

Gli studi osservazionali lasciano che la natura segua il suo corso: il ricercatore misura ma non interviene. In questo gruppo vengono inclusi studi che possono essere chiamati descrittivi o analitici. Uno studio descrittivo si limita a una descrizione della frequenza di una malattia in una popolazione ed è spesso il primo passo in una indagine epidemiologica. Uno studio analitico va oltre, analizzando le relazioni tra stato di salute e altre variabili. A parte gli studi descrittivi più semplici, gli studi epidemiologici sono essenzialmente di tipo analitico.

Informazioni descrittive limitate, come una serie di casi, nella quale vengono descritte le caratteristiche di un numero di pazienti con una malattia specifica, ma non sono confrontate con quelle di una popolazione di riferimento, spesso offrono lo spunto per l'avvio di uno studio epidemiologico più dettagliato. Gottlieb et al. (1981), per esempio, descrissero quattro casi di

giovani uomini con una forma di polmonite in precedenza rara, e in tal modo aprirono la strada a un'ampia gamma di studi epidemiologici su quella condizione che divenne poi conosciuta come AIDS.

Studi sperimentali o di intervento implicano uno sforzo attivo per cambiare un determinante della malattia, come una esposizione o un comportamento, o il progredire di una malattia, attraverso un trattamento, e sono simili nel disegno agli esperimenti che si conducono in altri ambiti scientifici. Questi studi, tuttavia, sono soggetti a ulteriori limitazioni, poiché la salute delle persone nel gruppo allo studio può essere messa a repentaglio. Il principale disegno di studio sperimentale è il trial randomizzato controllato, che utilizza pazienti come soggetti. Trial sul campo e trial di comunità sono altri disegni sperimentali, nei quali i partecipanti sono rispettivamente persone sane e comunità.

In tutti gli studi epidemiologici è essenziale avere una chiara definizione di caso della malattia che si sta indagando, per esempio i sintomi, i segni o altre caratteristiche che indicano che una persona presenta la malattia. È anche necessaria una chiara definizione di persona esposta, per esempio le caratteristiche che identificano una persona come esposta ai fattori allo studio. In assenza di chiare definizioni della malattia e della esposizione è probabile che si incontrino grandi difficoltà nell'interpretare i dati derivanti da uno studio epidemiologico.

Epidemiologia osservazionale

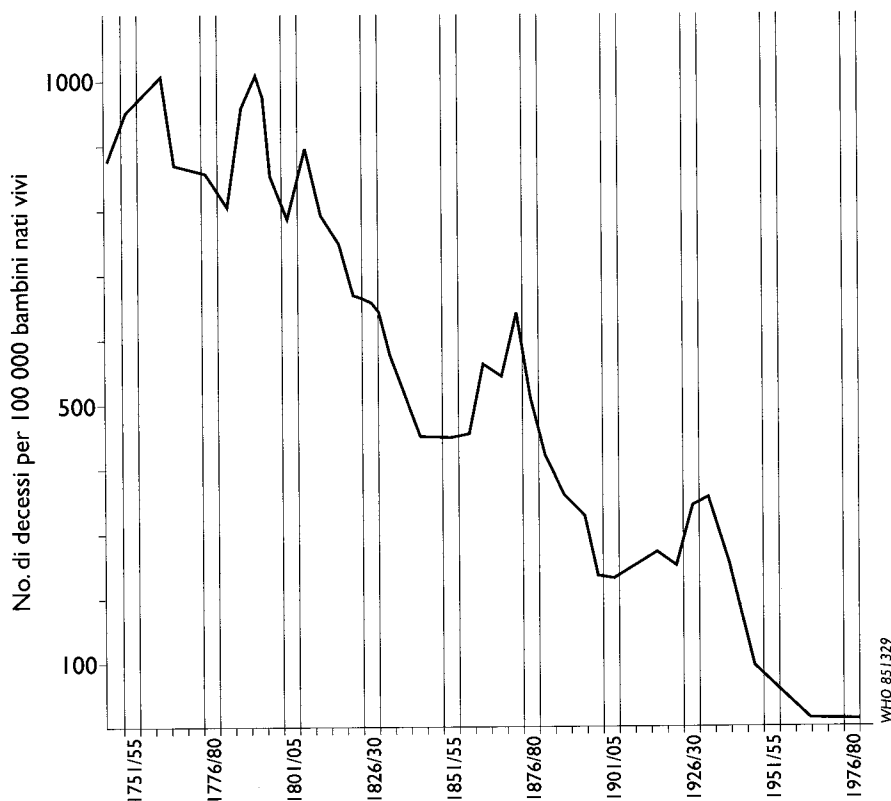
Studi descrittivi

Una semplice descrizione dello stato di salute di una comunità, basata su dati routinariamente disponibili o su dati ottenuti in speciali inchieste, come descritto nel capitolo 2, rappresenta spesso il primo passo nella indagine epidemiologica. In molti paesi questo tipo di studio viene condotto da un centro nazionale di statistiche sanitarie. Gli studi descrittivi non mirano ad analizzare i legami tra esposizione ed effetto, ma generalmente si basano su statistiche di mortalità e possono prendere in esame gli andamenti della mortalità per età, sesso ed etnia durante periodi di tempo specificati o in differenti paesi.

La figura 3.1 mostra un esempio di dati descrittivi che delineano l'andamento della mortalità materna in Svezia dalla metà del XVIII secolo. Il diagramma mette in evidenza i tassi grezzi di mortalità materna per ogni 100 000 bambini nati vivi. I dati possono essere di grande valore nell'identificazione di fattori che hanno determinato un andamento tendente alla diminuzione. È interessante porre ipotesi sui possibili cambiamenti nelle condizioni di vita delle giovani donne negli anni 1860-1870 che possono avere causato il temporaneo incremento nella mortalità materna in quei periodi.

Tabella 3.1
Tipi di studio epidemiologico

Tipi di studio	Nome alternativo	Unità di studio
<i>Studi osservazionali</i>		
Studi descrittivi		
Studi analitici		
Ecologici	Di correlazione	Popolazioni
Trasversali	Di prevalenza	Individui
Caso-controllo	Caso-referente	Individui
Di coorte	Follow-up	Individui
<i>Studi sperimentali</i>		
Trial controllati randomizzati	<i>Studi di intervento</i> Trial clinici	Pazienti
Trial sul campo		Persone sane
Trial di comunità	Studi di interventi su comunità	Comunità



Tassi di mortalità materna in Svezia, 1750-1975

Fonte: Högberg e Wall, 1986

Figura 3.1

Anche la figura 3.2 si basa su statistiche routinarie di mortalità e fornisce un esempio del cambiamento nel tempo dei tassi di mortalità in tre paesi. Essa mostra come i tassi di mortalità per ictus siano diminuiti in due di questi paesi per alcuni decenni, ma siano cresciuti in Bulgaria. Il passo successivo nell'indagine richiede informazioni sulla comparabilità delle registrazioni dei certificati di morte, sui cambiamenti nell'incidenza e nel tasso di letalità della malattia, e sulle modifiche dei fattori di rischio nelle popolazioni.

La tabella 3.2 evidenzia i risultati degli studi descrittivi sulle abitudini al fumo in certe isole del Pacifico. Comunemente si ritiene che le persone residenti nelle aree urbane dei paesi in via di sviluppo fumino più delle

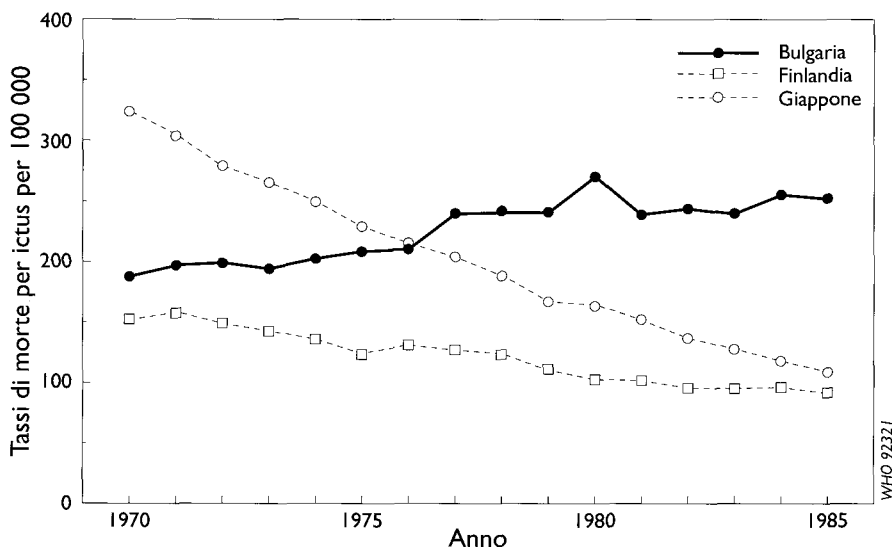


Figura 3.2

Tassi di mortalità standardizzati per età per ictus tra uomini di età tra 40-69 anni, in tre paesi, 1970-1985

Fonte: Bonita et al., 1990

Tabella 3.2

Prevalenza del fumo negli uomini adulti in isole del Pacifico selezionate

Paese	Percentuale di fumatori	
	Zona urbana	Zona rurale
Fiji:		
Melanesiani	66	88
Indiani Asiatici	42	62
Kiribati	88	84
Nuova Caledonia	76	41
Samoa Occidentali	57	75

Fonte: Tuomilehto et al., 1986

persone nelle aree rurali, ma queste indagini mostrano che è vero il contrario nelle Fiji e nelle Samoa Occidentali.

La tabella 3.3 presenta i risultati di uno studio descrittivo sui marker sierologici dell'epatite nei bambini nella Tunisia centrale e mostra che la prevalenza aumenta con l'età. All'età di 7-9 anni oltre il 20% di quei bambini è stato esposto al virus dell'epatite B.

Anche gli studi ecologici o di correlazione rappresentano spesso l'avvio di un processo epidemiologico. In uno studio ecologico le unità di analisi sono le popolazioni o i gruppi di persone piuttosto che gli individui. Per esempio in un paese fu dimostrata l'esistenza di una relazione tra la media delle vendite di un farmaco anti-asmatico e il verificarsi di un numero insolitamente alto di morti per asma (Crane et al. 1989). Tali relazioni possono essere studiate confrontando popolazioni in diversi paesi nello stesso momento, o la stessa popolazione in uno stesso paese in diversi momenti. Il secondo approccio può evitare in parte il confondimento socio-economico (pagine 58-59) che rappresenta un problema potenziale negli studi ecologici.

Gli studi ecologici, anche se semplici da eseguire e di conseguenza attraenti, spesso sono difficili da interpretare poiché raramente è possibile esaminare direttamente le varie ipotesi che spiegano i risultati ottenuti. Gli studi ecologici di solito si basano su dati raccolti per altri scopi; possono non essere disponibili dati su esposizioni diverse e sui fattori socio-economici. Inoltre poiché l'unità di analisi è una popolazione o un gruppo, non può essere accertata l'esistenza di un legame a livello individuale tra l'esposizione e l'effetto. Un elemento di attrazione degli studi ecologici è rappresentato dal fatto che in questi possono essere utilizzati dati ottenuti da popolazioni con caratteristiche che differiscono ampiamente. Per esempio la figura 3.3 mostra i tassi di cancro esofageo in comunità con diverse modalità di consumo di sale; elevati tassi di mortalità per cancro esofageo in certe regioni della provincia di Henan in Cina sembrano associati a un elevato consumo di sale. È difficile tuttavia

Studi ecologici

Gruppo di età (anni)	Prevalenza dei marker dell'epatite B (%)
1-3	7
4-6	16
7-9	21
10-12	24

Tabella 3.3
Prevalenza per età dei marker dell'epatite B nel sangue di bambini della Tunisia centrale

Fonte: Said et al., 1985

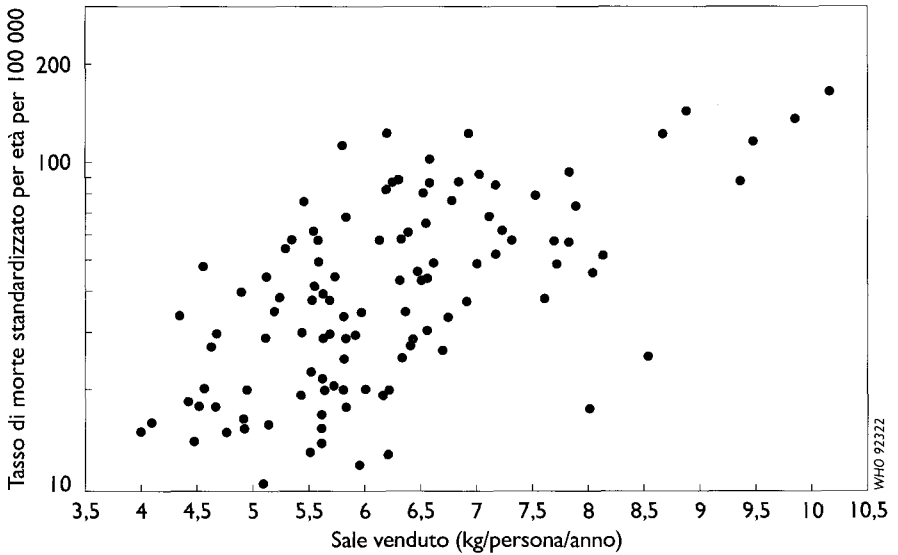


Figura 3.3

Associazione tra quantità di sale venduto e mortalità di cancro esofageo nelle regioni della provincia di Henan, Cina

Fonte: Lu e Qin, 1987. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

escludere altri possibili fattori come un aumento del consumo di alcol in aree dove esiste sia una elevata assunzione di sale, sia alti tassi di cancro esofageo, poiché l'alcol è un noto fattore di rischio per questa malattia.

Se si formulano conclusioni non appropriate sulla base di dati ecologici si incorre nella fallacia ecologica o bias ecologico. L'associazione osservata tra le variabili a livello di gruppo non è necessariamente indicativa del fatto che l'associazione esiste a livello individuale. Gli studi ecologici, tuttavia, hanno spesso fornito un inizio fruttuoso a ricerche epidemiologiche più dettagliate.

Studi trasversali
(*studi cross-sectional*)

Gli studi trasversali misurano la prevalenza di malattia e spesso sono chiamati studi di prevalenza. In uno studio trasversale le misurazioni dell'esposizione e dell'effetto sono effettuate nello stesso tempo. Non è facile valutare le ragioni delle associazioni che vengono evidenziate negli studi trasversali. La domanda fondamentale che ci si deve porre è se l'esposizione precede o segue l'effetto. Se è accertato il fatto che i dati di esposizione documentano una esposizione avvenuta prima di qualsiasi effetto, si può affrontare l'analisi dei dati in un modo simile a quello usato negli studi di coorte.

Gli studi trasversali sono relativamente facili ed economici da condurre e sono utili per ricercare quelle esposizioni che sono caratteristiche fisse degli individui, come l'etnia, lo status socio-economico, e il gruppo sanguigno. Nei focolai epidemici improvvisi di malattia uno studio trasversale che comporti la misura di alcune esposizioni è spesso il primo passo più conveniente in una ricerca sulla possibile causa.

Alcuni paesi conducono regolari indagini trasversali su campioni rappresentativi delle loro popolazioni concentrandosi sulle caratteristiche personali e demografiche, sulle malattie e sulle abitudini collegate alla salute. Le frequenze di malattie e di altre caratteristiche vengono poi esaminate in relazione all'età, al sesso e alla etnia. I dati derivanti dagli studi trasversali sono utili nel valutare le necessità di assistenza sanitaria delle popolazioni.

Indagini trasversali sulla morbosità e il tasso di utilizzo dei servizi sanitari in diversi paesi spesso danno risultati che variano ampiamente e che generalmente riflettono variazioni nei metodi di indagine, così come reali differenze tra le popolazioni. I confronti dei tassi di morbosità e di utilizzo possono essere ostacolati dall'assenza di standardizzazione dei metodi di indagine. Sono state emesse raccomandazioni per migliorare la metodologia delle indagini che si basano su interviste sulle condizioni di salute nei paesi in via di sviluppo (Ross e Vaughan 1986). Si deve prestare particolare attenzione agli scopi delle indagini: i questionari devono essere ben disegnati e il campione scelto deve essere appropriato.

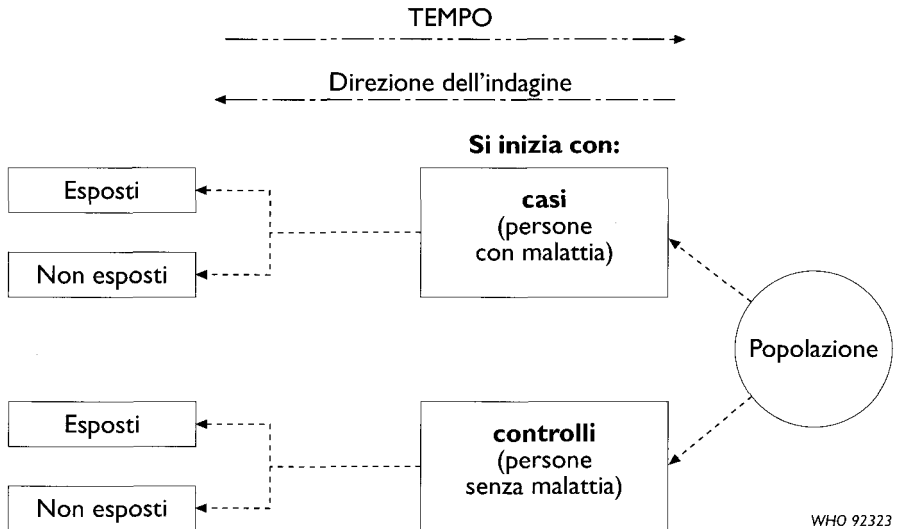
Gli studi caso-controllo sono relativamente semplici ed economici da eseguire e vengono sempre più utilizzati per ricercare le cause di malattie, specialmente per le malattie rare. Essi includono persone con una particolare malattia (o altra variabile di esito) e un appropriato gruppo di controllo (gruppo di confronto o di riferimento) di persone non colpite dalla malattia o dalla variabile di esito. Viene posta a confronto la frequenza della possibile causa tra i casi e i controlli: si raccolgono dati che si riferiscono a momenti diversi nel tempo. Gli studi caso-controllo in tal modo sono longitudinali, a differenza degli studi trasversali. Gli studi caso-controllo sono stati definiti studi retrospettivi, poiché il ricercatore indaga nel passato partendo dalla malattia verso una possibile causa. Questo può creare confusione perché i termini retrospettivo e prospettivo vengono sempre più utilizzati per descrivere il momento in cui viene effettuata la raccolta dei dati, piuttosto che in riferimento alla data in cui si svolge l'indagine. In questo senso uno studio caso-controllo può essere sia retrospettivo, quando tutti i dati hanno a che fare con il passato, o prospettivo quando la raccolta di dati continua con il passare del tempo.

*Studi
caso-controllo*

Uno studio caso-controllo inizia con la selezione dei casi, che dovrebbero rappresentare tutti i casi provenienti da una specifica popolazione (figura 3.4). Il compito più difficile è selezionare i controlli in modo da avere un campione della prevalenza dell'esposizione nella popolazione che ha prodotto i casi. Inoltre la scelta dei controlli e dei casi non deve essere influenzata dalla condizione di esposizione, che dovrebbe essere determinata nello stesso modo per entrambi. Non è necessario che i casi e i controlli siano rappresentativi dell'intera popolazione; in effetti ci si può limitare a qualsiasi sottogruppo definito, come le persone anziane, i maschi o le femmine.

I controlli dovrebbero rappresentare le persone che sarebbero state incluse come casi nello studio se avessero sviluppato la malattia. Idealmente, gli studi caso-controllo utilizzano nuovi casi (casi incidenti) per evitare la difficoltà di enucleare altri fattori collegati alla causalità e alla sopravvivenza, sebbene siano stati spesso condotti studi che hanno utilizzato dati di prevalenza (per esempio, studi caso-controllo di malformazioni congenite).

Un importante aspetto degli studi caso-controllo è la determinazione dell'inizio e della durata dell'esposizione per i casi e per i controlli. Nel disegno caso-controllo la condizione di esposizione dei casi viene generalmente accertata dopo lo sviluppo della malattia (dati retrospettivi) e generalmente con domande dirette alle persone colpite o a un parente o amico. Le risposte dell'informatore possono essere influenzate dalla conoscenza della ipotesi allo studio o dalla stessa esperienza della malattia. L'esposizione è a



WHO 92323

Figura 3.4

Disegno di uno studio caso-controllo

volte determinata tramite misure biochimiche (per esempio il piombo nel sangue e il cadmio nelle urine), che possono essere influenzate dalla malattia. Questo problema può essere evitato se dati accurati di esposizione vengono resi disponibili mediante un sistema di registrazione già in funzione (per esempio le documentazioni relative alle assunzioni nelle industrie) o se lo studio caso-controllo è condotto prospetticamente, in modo tale che i dati dell'esposizione siano raccolti prima dello sviluppo della malattia. Un disegno di questo tipo è lo studio caso-controllo nidificato (studio caso-controllo *nested*) (pagina 48).

Un classico esempio di studio caso-controllo fu la scoperta della relazione tra talidomide e rare malformazioni negli arti nei bambini nati nella Repubblica Federale Tedesca nel 1959 e 1960; lo studio intrapreso nel 1961 confrontò i bambini colpiti con bambini normali (Melling e Katzstein 1962). Su 46 madri i cui bambini avevano queste tipiche malformazioni, 41 avevano assunto talidomide tra la quarta e la nona settimana di gestazione, mentre nessuna delle 300 madri di controllo che avevano avuto bambini normali aveva assunto il farmaco in quel periodo.

Un altro esempio di applicazione di un disegno di studio caso-controllo è mostrato nella tabella 3.4. Si indagò sul precedente consumo di carne in Papua Nuova Guinea nelle persone con enterite necrotizzante e si fece un confronto con soggetti che non avevano la malattia. Il consumo di carne era avvenuto con più probabilità nei soggetti che presentavano la malattia (50 su 61 casi) rispetto a coloro che non avevano la malattia (16 su 57).

L'associazione di una esposizione e una malattia in uno studio caso-controllo viene misurata mediante il calcolo del rapporto di probabilità o *Odds Ratio* (OR), che è il rapporto della probabilità di esposizione tra i casi con la probabilità di esposizione tra i controlli. Per i dati nella tabella 3.4 l'*odds ratio* è dato da:

$$(50/61) \div (16/57) = \frac{50 \times 57}{16 \times 61} = 11,6$$

		Esposizione (ingestione recente di carne)		
		Sì	No	Totale
Malattia (enterite necrotizzante)	Sì	50	11	61
	No	16	41	57
Totale		66	52	118

Tabella 3.4
Associazione tra recente consumo di carne ed enterite necrotizzante in Papua Nuova Guinea

Fonte: Millar et al., 1985. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Questo indica che i casi avevano 11,6 volte più probabilità dei controlli di avere recentemente ingerito carne.

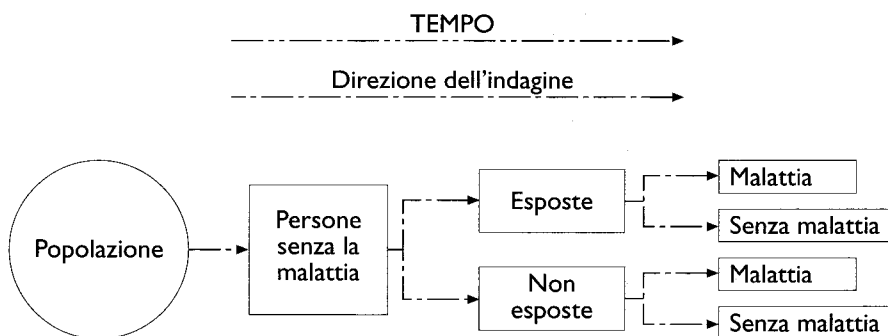
L'*odds ratio* è molto simile al rapporto di rischio (pagine 35-36), in modo particolare se una malattia è rara.

Studi di coorte

Gli studi di coorte, chiamati anche studi di follow-up o di incidenza, partono con un gruppo di persone (coorte) libere da malattia, che vengono classificate in sottogruppi a seconda dell'esposizione a una causa potenziale di malattia o di altro evento (figura 3.5). Vengono specificate e misurate le variabili di interesse e l'intera coorte viene seguita per un periodo, definito follow-up, per osservare come il successivo sviluppo di nuovi casi di malattia (o di altro esito) sia diverso tra i gruppi con e senza esposizione. Poiché i dati raccolti fanno riferimento a diversi momenti nel tempo, gli studi di coorte sono longitudinali, come gli studi caso-controllo.

Gli studi di coorte sono stati chiamati studi prospettivi, ma questa terminologia ingenera confusione e dovrebbe essere evitata. Come menzionato a pagina 43, il termine "prospettivo" si riferisce al momento in cui sono stati raccolti i dati e non alla relazione tra l'esposizione e l'effetto. In tal modo quindi gli studi di coorte possono essere sia prospettivi sia retrospettivi.

Gli studi di coorte forniscono le migliori informazioni sulla causalità di malattia e sulla misurazione più diretta del rischio di sviluppare malattia. Sebbene concettualmente semplici, gli studi di coorte sono i più impegnativi e possono richiedere lunghi periodi di follow-up poiché la malattia può verificarsi molto tempo dopo l'esposizione. Per esempio, il periodo di induzione di leucemia causata da radiazione (vale a dire il tempo necessario a una



WHO 92324

Figura 3.5

Disegno di uno studio di coorte

specifica causa per produrre un esito) è di molti anni, ed è necessario seguire i partecipanti per un periodo di tempo analogamente lungo. Molte esposizioni indagate sono per loro natura a lungo termine, e accurate informazioni su di esse richiedono una raccolta di dati per lunghi periodi. Tuttavia, nel caso per esempio del fumo di sigaretta, molte persone hanno abitudini fisse e quando si definisce la coorte possono essere raccolte informazioni valide circa l'esposizione passata.

In situazioni in cui si verificano esposizioni acute improvvisate, la relazione causa-effetto per gli effetti acuti può essere ovvia, tuttavia gli studi di coorte sono anche utilizzati per indagare effetti tardivi o cronici. Un esempio è rappresentato dal catastrofico avvelenamento dei residenti attorno a una fabbrica di pesticidi in Bhopal, in India, nel 1984. Un composto chimico intermedio nel processo produttivo, il metilisocianato, venne disperso da un serbatoio e i fumi furono trasportati nelle aree residenziali circostanti, uccidendo più di 2000 persone e avvelenandone 200 000 altre. Gli effetti acuti furono facilmente studiati con un disegno trasversale; effetti cronici meno appariscenti ed effetti che si manifestano solo dopo un lungo periodo di latenza sono ancora allo studio mediante disegni di studi di coorte.

Poiché gli studi di coorte iniziano coinvolgendo persone esposte e non esposte, è importante valutare le difficoltà di misurare le esposizioni o di reperire i dati esistenti sulle esposizioni individuali, per definire la facilità, o meno, con cui può essere condotto questo tipo di studio. Se la malattia è rara nel gruppo esposto così come in quello non esposto si possono verificare problemi nel garantire un gruppo di studio sufficientemente ampio.

Si può contenere la spesa di uno studio di coorte utilizzando, come parte delle procedure di follow-up, fonti di informazione di routine sulla mortalità e sulla morbosità, quali registri di patologie o registri nazionali di decessi. La figura 3.6 presenta i dati di uno studio di coorte basato su di una popolazione di 5914 bambini del Brasile meridionale, ed evidenzia i tassi di mortalità infantile a seconda del peso alla nascita. Il decesso durante il primo anno di vita ha la massima frequenza tra i bambini con minor peso e la minima tra i bambini di peso maggiore. Idealmente negli studi di coorte tutti i soggetti dovrebbero essere seguiti direttamente, ma ciò può non sempre essere facile. Nello studio brasiliano le proporzioni dei bambini seguiti nel follow-up risultarono ridotte nei gruppi di reddito più alto e in quelli a reddito più basso a causa della mobilità di tali persone.

I costi possono a volte essere ridotti utilizzando una coorte storica (identificata sulla base di registrazioni di esposizioni precedenti). Per esempio, registrazioni dell'esposizione di membri delle forze armate alla pioggia

radioattiva nelle sedi di test di bombe nucleari al momento vengono utilizzate per esaminare il possibile ruolo causale della pioggia radioattiva nello sviluppo del cancro negli ultimi 30 anni. Questo tipo di indagine viene chiamato studio di coorte retrospettiva o storica, perché tutti i dati relativi alla esposizione e all'effetto (malattia) sono stati raccolti prima dell'inizio dello studio vero e proprio. Questo tipo di disegno è relativamente comune per gli studi sui tumori occupazionali.

Il disegno dello studio caso-controllo nidificato permette anche di ridurre i costi di uno studio epidemiologico. I casi e i controlli sono entrambi scelti da una coorte definita, per la quale sono già disponibili informazioni sulle esposizioni e sui fattori di rischio; informazioni aggiuntive dettagliate vengono raccolte e analizzate sui nuovi casi e sui controlli selezionati per lo studio. Il disegno è utile soprattutto quando la misurazione dei dettagli dell'esposizione è costosa.

Poiché gli studi di coorte utilizzano persone sane come loro punto di partenza, è possibile esaminare una gamma di effetti (diversamente da quanto

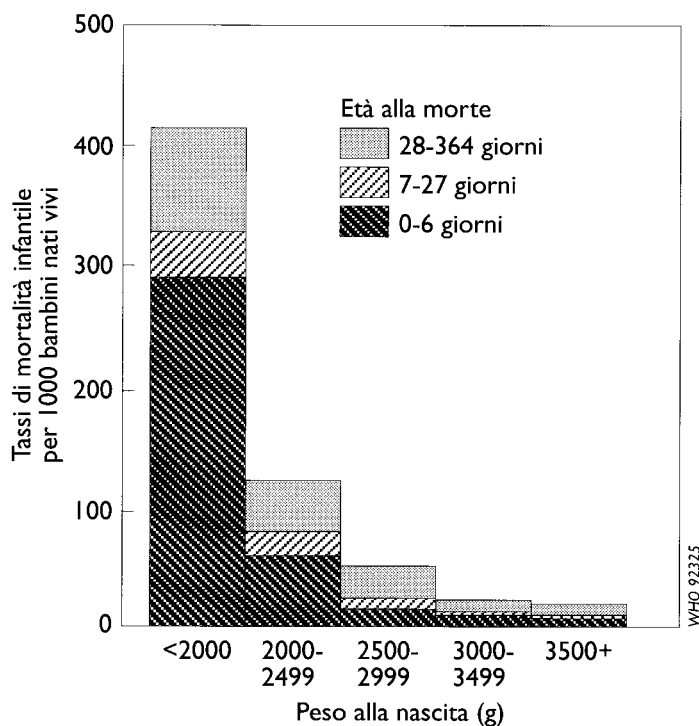


Figura 3.6

Tassi di mortalità infantile a seconda del peso alla nascita, nel sud del Brasile

Fonte: Victora et al., 1987. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

può essere ottenuto negli studi caso-controllo). Per esempio lo studio Framingham, uno studio di coorte che iniziò nel 1948, ha indagato i fattori di rischio non solo per le malattie cardiovascolari, ma anche per un'ampia gamma di altre malattie, tra le quali le malattie respiratorie e i disordini muscoloscheletrici.

Sebbene il costo resti la maggiore limitazione per ampi studi di coorte, sono stati sviluppati metodi per condurre queste indagini in modo relativamente economico. Nello studio su cui si basa la tabella 2.3, le informazioni sono state raccolte regolarmente da un ampio numero di infermiere utilizzando questionari postali autocompilati. I metodi sono stati testati su piccoli sottocampioni, e sono state utilizzate fonti di informazioni routinarie per ottenere dati sugli esiti della malattia. Tra molti altri argomenti è stata esaminata la relazione tra il fumo e il rischio di ictus nelle donne. Anche se l'ictus è una causa di morte relativamente comune, è ancora una rara manifestazione nelle donne più giovani; è quindi necessaria una grande coorte per studiarne le cause.

Le tabelle 3.5 e 3.6 riassumono le applicazioni, i vantaggi e gli svantaggi dei principali tipi di studio osservazionale.

Epidemiologia sperimentale

L'intervento o l'esperimento implica uno sforzo per modificare una variabile in uno o più gruppi di persone. Ciò può significare l'eliminazione di

Tabella 3.5
Applicazioni di diversi disegni di studio osservazionale^a

	Ecologico	Trasversale	Caso-controllo	Di coorte
Indagine di malattia rara	+++	-	+++++	-
Indagine di causa rara	++	-	-	+++++
Valutazione degli effetti multipli di una causa	+	++	-	+++++
Studio di esposizioni e di determinanti multipli	++	++	++++	+++
Misure della relazione temporale	++	-	+ ^b	+++++
Misura diretta dell'incidenza	-	-	+ ^c	+++++
Indagini con lunghi periodi di latenza	-	-	+++	-

^a Chiave di lettura: + ... +++++ indica il grado di appropriatezza
- non appropriato

^b Se prospettivo

^c Se su base di popolazione

un fattore alimentare che si pensa sia causa di allergia, o esaminare un nuovo trattamento in un gruppo selezionato di pazienti. Gli effetti di un intervento vengono misurati confrontando l'esito nel gruppo sottoposto a esperimento con quello nel gruppo di controllo. Poiché gli interventi sono rigidamente determinati dal protocollo, considerazioni etiche sono di estrema importanza nel disegno di questi studi. Per esempio, a nessun paziente dovrebbe essere negato un trattamento appropriato come risultato della partecipazione a un esperimento, e il trattamento che viene testato deve essere accettabile alla luce delle attuali conoscenze.

Questo tipo di studio può avere una delle seguenti tre forme:

- trial randomizzato controllato;
- trial sul campo;
- trial di comunità.

Trial randomizzati controllati

Un trial randomizzato controllato (o trial clinico randomizzato) è un esperimento epidemiologico che ha lo scopo di studiare un nuovo regime preventivo o terapeutico. I soggetti in una popolazione sono assegnati a caso ai gruppi, generalmente chiamati gruppo di trattamento e gruppo di controllo, e i risultati vengono valutati confrontando l'effetto in due o più gruppi. La natura dell'effetto che ci interessa può variare, ma può essere rappresentata dallo sviluppo di nuova malattia o dalla guarigione da una malattia in atto.

Il disegno di un trial controllato randomizzato è esposto nella figura 3.7. Per assicurarsi che i gruppi da porre a confronto siano equivalenti, i pazienti sono assegnati a essi a caso. Nei limiti del caso, la randomizzazione assicura che i gruppi di controllo e di trattamento siano paragonabili tra loro all'inizio dell'indagine; tutte le differenze tra i gruppi sono eventi casuali non soggetti alle distorsioni conscie o inconscie degli esaminatori.

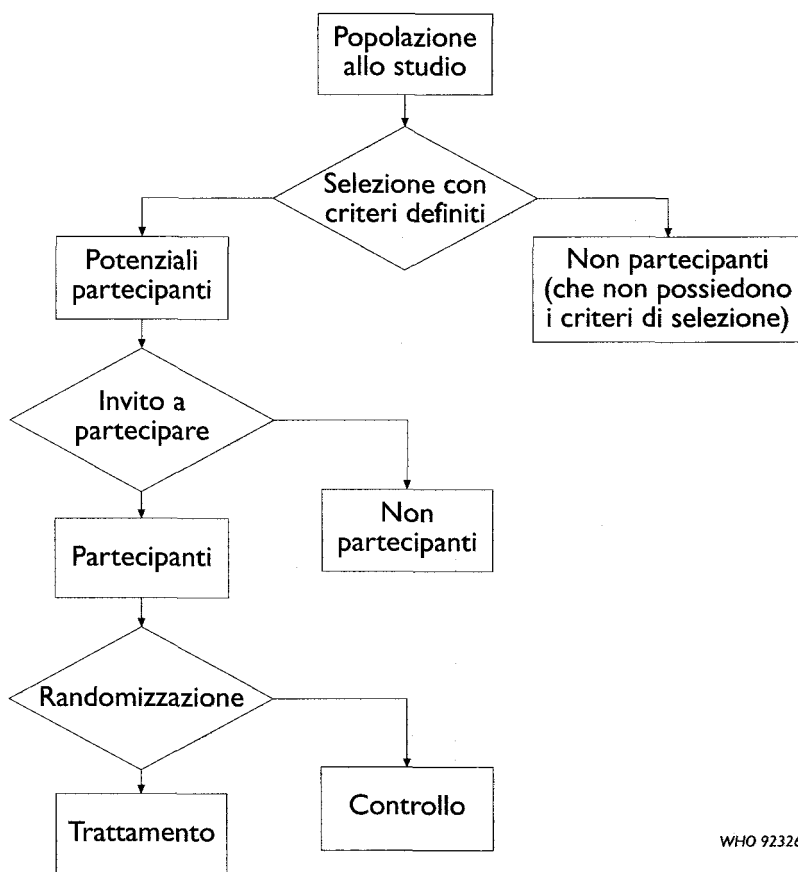
Tabella 3.6

Vantaggi e svantaggi di diversi disegni di studio osservazionale

	Ecologico	Trasversale	Caso-controllo	Coorte
Probabilità di:				
bias di selezione	NA	medio	alto	basso
bias di richiamo	NA	alto	alto	basso
perdita al follow-up	NA	NA	basso	alto
confondimento	alto	medio	medio	basso
Tempo richiesto	basso	medio	medio	alto
Costo	basso	medio	medio	alto

NA: non applicabile

L'intervento in esame può essere un nuovo farmaco o una nuova procedura, come la mobilitazione precoce dopo l'infarto del miocardio. Tutti i soggetti nel trial devono rispondere a criteri ben definiti per quanto riguarda la condizione allo studio, e di solito vengono specificati anche altri criteri per assicurare che il gruppo di soggetti sia ragionevolmente omogeneo, per esempio solamente pazienti con malattia di vecchia data o con malattia lieve. Nella figura 3.8 sono riportati i particolari di un trial randomizzato controllato sulla dimissione precoce dall'ospedale in seguito a infarto miocardico. Lo studio suggerisce che, per pazienti accuratamente selezionati con infarto del miocardio senza complicazioni, la dimissione dopo tre giorni non provoca danni al paziente. Tra i dimessi precocemente pochi furono ricoverati di nuovo o ebbero problemi in seguito, rispetto al gruppo delle persone dimesse tardivamente. Tuttavia, solo una piccola proporzione di tutti i pazienti con infarto venne inclusa nello studio; in tal modo la potenza venne a essere limitata a causa della piccola dimensione del campione (pagina 55).



WHO 92326

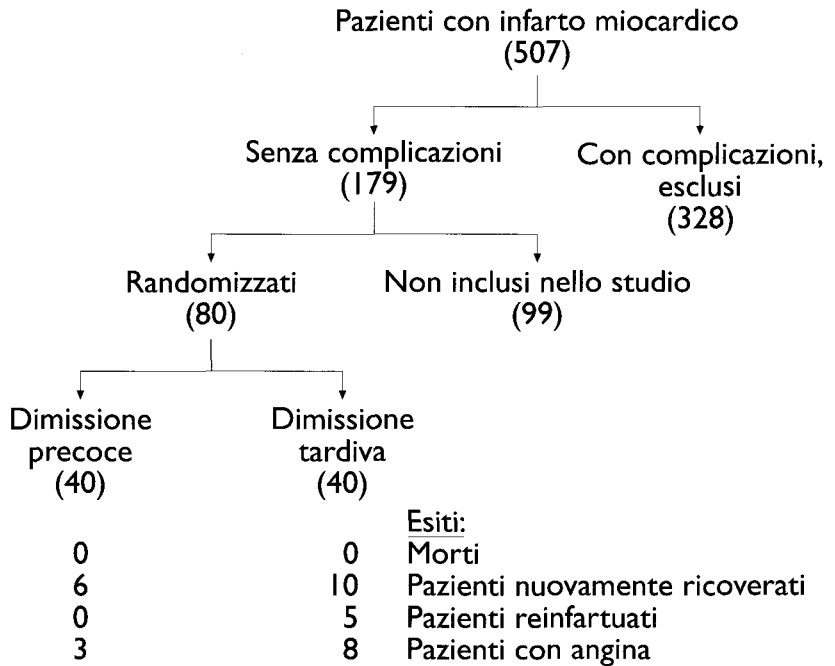
Progetto di un trial randomizzato controllato

Figura 3.7

I trial randomizzati controllati sono stati utili nel valutare nuove terapie per combattere malattie acute nei paesi in via di sviluppo. Per esempio, un trial che utilizzava una soluzione per la reidratazione orale a base di riso o di glucosio coinvolse 342 pazienti con diarrea acquosa acuta durante una epidemia di colera in Bangladesh nel 1983 (Molla et al. 1985). I pazienti furono assegnati a caso al trattamento con soluzione reidratante a base di glucosio o a quello a base di riso. Lo studio dimostrò che il glucosio come componente della soluzione di reidratazione orale poteva essere sostituito dalla polvere di riso con migliori risultati, come indicato dalla diminuzione nella emissione media di feci e nell'assunzione della soluzione. Studi come questo hanno importanti implicazioni per ottenere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie nei paesi in via di sviluppo. Il glucosio è un prodotto di costosa fabbricazione e non sempre è disponibile nei paesi dove le malattie diarroiche sono un problema preminente.

Trial sul campo

I trial sul campo, al contrario dei trial clinici, coinvolgono persone che sono libere da malattia ma che si presume siano a rischio; la raccolta dei dati



WHO 92327

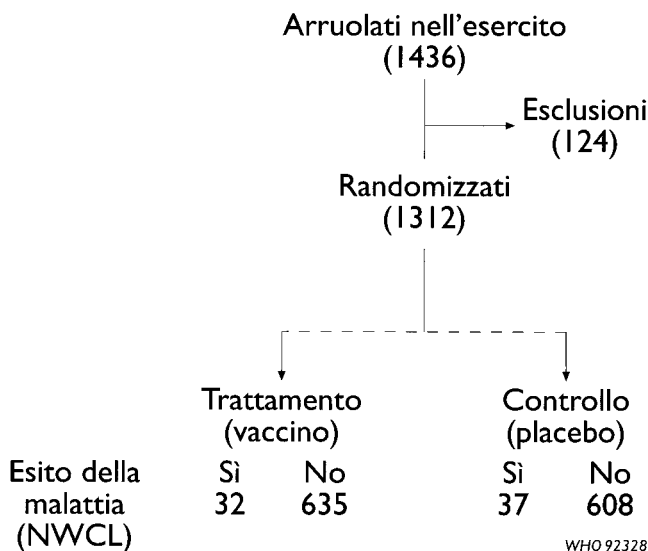
Figura 3.8

Trial controllato randomizzato di dimissione ospedaliera precoce in seguito a infarto del miocardio

Fonte: Topol et al., 1988. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

avviene “sul campo”, generalmente tra persone non istituzionalizzate nell’ambito della popolazione generale. Poiché i soggetti sono privi di malattia e lo scopo è di prevenire il verificarsi di malattie che possono presentarsi con una frequenza relativamente bassa, i trial sul campo spesso sono imprese enormi che coinvolgono in primo luogo considerazioni logistiche e finanziarie. Per esempio, uno dei più vasti trial sul campo mai intrapresi fu quello del vaccino di Salk per la prevenzione della poliomielite, che coinvolse oltre un milione di bambini. Anche lo studio della prevenzione della coronaropatia nei maschi di età media ad alto rischio implicò uno screening di 360 000 uomini per identificare 12 866 persone da coinvolgere nel trial. In ciascuno di questi due esempi si utilizzò la randomizzazione per assegnare i partecipanti ai diversi gruppi di trattamento.

Un trial sul campo di un nuovo vaccino contro la leishmaniosi cutanea del Nuovo Mondo fu condotto in Brasile (figura 3.9). Le reclute dell’esercito brasiliano, gruppo con tassi di infezione relativamente alti, furono utilizzate per testare l’efficacia del vaccino in confronto a un placebo. Il vaccino produsse un alto tasso di conversione cutanea, che stava a indicare che gli anticorpi erano stati prodotti. Nonostante ciò, la stessa proporzione di ogni gruppo sviluppò la malattia, suggerendo che il vaccino non era efficace, anche se l’incidenza della malattia fu forse troppo bassa per permettere una valutazione soddisfacente.



Trial sul campo del vaccino contro la leishmaniosi cutanea del Nuovo Mondo (NWCL)

Figura 3.9

Fonte: Antunes et al., 1986. Riprodotta per gentile concessione dell’editore

Il metodo del trial sul campo può essere utilizzato per valutare gli interventi che hanno come scopo la riduzione dell'esposizione, senza necessariamente misurare la frequenza di effetti sulla salute. Per esempio, in questo modo sono stati testati diversi metodi di protezione nei confronti dell'esposizione ai pesticidi, e la misurazione dei livelli di piombo nel sangue nei bambini ha mostrato la protezione fornita dall'eliminazione delle vernici al piombo nell'ambiente abitativo. Questi studi di intervento possono spesso essere condotti su piccola scala a basso costo.

Trial di comunità

In questo tipo di esperimento i gruppi in trattamento sono comunità piuttosto che individui. Ciò è particolarmente adatto per quelle malattie che hanno la loro origine in condizioni sociali, che a loro volta possono più facilmente essere influenzate da un intervento diretto sia a un comportamento di gruppo sia a livello individuale. La malattia cardiovascolare è un buon esempio di condizione adatta a trial di comunità (Farquhar et al. 1977); un certo numero è in fase di svolgimento in questo campo (Salonen et al. 1986). Una limitazione di tali studi è rappresentata dal fatto che solo un piccolo numero di comunità può essere incluso, e la assegnazione casuale delle comunità al gruppo in trattamento e al gruppo di controllo non è effettuabile; sono necessari altri metodi per assicurare che tutte le differenze trovate alla fine dello studio possano essere attribuite all'intervento piuttosto che a differenze insite nelle comunità. Inoltre è difficile tenere isolate le comunità nelle quali si sta svolgendo l'intervento dai generali mutamenti sociali che possono essere in atto. Di conseguenza questo tipo di studio può sottovalutare l'effetto dell'intervento.

Errori potenziali negli studi epidemiologici

Uno scopo importante nella maggior parte delle indagini epidemiologiche è misurare accuratamente la frequenza della malattia (o di altri esiti). La misurazione epidemiologica, tuttavia, non è facile ed esistono molte possibilità di errore nelle operazioni di misurazione. Si deve rivolgere molta attenzione a ridurre al minimo gli errori, e poiché questi non possono mai essere eliminati, nel valutare la loro importanza. L'errore può essere casuale (*random*) o sistematico.

Errore casuale (errore random)

L'errore casuale (*errore random*) è la divergenza, dovuta solamente al caso, di una osservazione condotta su di un campione dal vero valore della popolazione; questo tipo di errore porta a una mancanza di precisione nella misurazione di una associazione. Esistono tre principali fonti di errore casuale: la variazione biologica individuale, l'errore di campionamento e l'errore di misurazione.

L'errore casuale non può mai essere completamente eliminato poiché noi possiamo studiare solo un campione di popolazione; inoltre sussiste sempre la variazione individuale e nessuna misurazione è perfettamente accurata. L'errore casuale può essere ridotto dalla attenta misurazione dell'esposizione e dell'esito, rendendo così le misurazioni individuali più precise possibile. L'errore di campionamento si verifica come parte del processo di selezione dei partecipanti allo studio, che rappresentano sempre un campione di una popolazione più ampia: il miglior modo per ridurre questo errore è accrescere la dimensione dello studio.

Calcoli della dimensione del campione

La dimensione desiderabile di uno studio che ci si propone di eseguire può essere valutata utilizzando formule standard. Sono necessarie informazioni sulle seguenti variabili prima di poter utilizzare le formule:

- livello richiesto di significatività statistica del risultato atteso;
- accettabile possibilità di non rilevare un effetto reale;
- dimensioni dell'effetto allo studio;
- quantitativo di malattia nella popolazione;
- dimensioni relative dei gruppi che si stanno confrontando.

In realtà la dimensione del campione è spesso determinata da considerazioni logistiche e finanziarie, e si deve sempre raggiungere un compromesso tra la dimensione del campione e i costi. Una guida pratica per determinare la dimensione del campione negli studi di tipo sanitario è stata pubblicata dall'OMS (Lwanga e Lemeshow 1991).

La precisione di uno studio può essere migliorata garantendo che i gruppi siano di una dimensione adatta l'uno rispetto all'altro. Questo è spesso un motivo di preoccupazione negli studi caso-controllo quando si richiede una decisione sul numero di controlli che debbono essere scelti per ogni caso. Non è possibile dare indicazioni assolute per quanto riguarda il rapporto ideale tra i controlli e i casi, poiché questo dipende dai costi nell'arruolare sia i casi sia i controlli. Se i casi sono pochi e i controlli numerosi, è opportuno aumentare il rapporto dei controlli sui casi. Per esempio nello studio caso-controllo sugli effetti del talidomide (pagina 45), 46 bambini colpiti furono confrontati con 300 bambini normali. In generale comunque porta pochi vantaggi avere più di quattro controlli per ogni caso. È importante assicurarsi che i casi e i controlli siano sufficientemente simili quando i dati devono essere analizzati, per esempio, per gruppo di età o classe sociale; se la maggior parte dei casi e solo pochi controlli fossero nel gruppo dei pazienti più vecchi, lo studio sarebbe inefficiente e molto tempo e molti sforzi sarebbero vanificati.

*Errore
sistematico*

L'errore sistematico (o bias) si verifica in epidemiologia quando vi è una tendenza a produrre risultati che differiscono in maniera sistematica dai veri valori. Uno studio con un piccolo errore sistematico si dice che abbia un'alta accuratezza. L'accuratezza non viene influenzata dalla dimensione del campione.

L'errore sistematico è particolarmente rischioso perché gli epidemiologi generalmente non hanno il controllo sui partecipanti agli studi, a differenza di quanto avviene negli esperimenti di laboratorio. Inoltre è spesso difficile ottenere campioni rappresentativi delle popolazioni originarie. Alcune variabili di interesse in epidemiologia sono particolarmente difficili da misurare: tra queste il tipo di personalità, le abitudini al consumo di alcol, e passate esposizioni a condizioni ambientali in rapida evoluzione, e questa difficoltà può portare a un errore sistematico.

Le possibili cause di errore sistematico in epidemiologia sono molte e diverse; sono stati identificati oltre 30 tipi di bias. I principali sono:

- bias di selezione;
- bias di misura (o di classificazione).

Il confondimento, che fornisce stime fuorvianti dell'effetto, non è strettamente un tipo di bias, poiché non è il risultato di un errore sistematico nel disegno della ricerca. Il confondimento avviene perché la distribuzione non casuale dei fattori di rischio nella popolazione originaria si verifica anche nella popolazione dello studio.

Bias di selezione

Il bias di selezione si verifica quando vi è una differenza sistematica tra le caratteristiche delle persone selezionate per uno studio e le caratteristiche di quelle che non sono state incluse. Un'ovvia origine di bias di selezione si verifica quando i partecipanti si auto-selezionano per uno studio, o perché non stanno bene o perché sono particolarmente preoccupati per una esposizione. È ben noto, per esempio, come le persone che rispondono all'invito a partecipare a uno studio sugli effetti del fumo abbiano abitudini al fumo differenti rispetto ai non-rispondenti; i secondi sono in genere fumatori più accaniti. Si possono anche verificare bias di selezione in studi sulla salute dei bambini, quando si richiede la collaborazione dei genitori. In un studio di coorte su neonati (Victoria et al. 1987), la proporzione di soggetti seguita con successo in un follow-up di 12 mesi variò a seconda del livello di reddito dei genitori. Se gli individui che entrano o che restano in uno studio evidenziano associazioni tra esposizione ed esito diverse da quelli che non sono nello studio, la stima della associazione che si ottiene è soggetta a bias.

Si introduce un importante bias di selezione quando la malattia o lo stesso fattore sotto inchiesta rendono le persone non utilizzabili per lo studio. Per esempio in una fabbrica dove gli operai sono esposti alla formaldeide è più probabile che coloro che soffrono maggiormente di irritazione agli occhi lascino il lavoro su loro stessa richiesta o dopo consiglio medico. Gli altri operai risultano meno colpiti; lo studio di prevalenza sul luogo di lavoro della associazione tra l'esposizione alla formaldeide e l'irritazione degli occhi può essere molto fuorviante.

Si può verificare, per definizione, negli studi di epidemiologia occupazionale un bias di selezione molto importante chiamato effetto del lavoratore sano (capitolo 9). I lavoratori devono essere in condizioni di salute sufficientemente buona per svolgere il loro lavoro; coloro che sono gravemente ammalati o invalidi sono normalmente esclusi dall'attività lavorativa. Analogamente possono essere prodotti risultati soggetti a bias se uno studio si basa su indagini eseguite in un centro sanitario, e non si imposta un adeguato follow-up dei partecipanti che non ritornano allo stesso centro: i pazienti malati possono essere a letto, a casa o in ospedale. Tutti i disegni di studi epidemiologici devono tenere conto di questo tipo di bias di selezione.

Bias di misura

Si verifica un bias di misura quando le misure individuali o le classificazioni della malattia o dell'esposizione non sono accurate (cioè non misurano correttamente quello che sono tenute a misurare). Esistono molte cause di bias di misura i cui effetti sono di importanza variabile. Per esempio, le misurazioni biochimiche o fisiologiche non sono mai completamente accurate e laboratori diversi spesso riportano risultati diversi sullo stesso campione. Se i campioni provenienti dai gruppi di soggetti esposti e di soggetti di controllo vengono analizzati a caso da diversi laboratori, con procedure di controllo di qualità non sufficientemente coordinate, gli errori saranno casuali e potenzialmente meno seri ai fini dell'analisi epidemiologica, rispetto alla situazione in cui tutti i campioni provenienti dal gruppo di esposizione vengono analizzati in un laboratorio e tutti quelli del gruppo di controllo vengono analizzati in un altro. Se i laboratori producono risultati diversi in modo sistematico analizzando lo stesso campione, la valutazione epidemiologica diventa soggetta a bias.

Una forma di bias di misura di particolare importanza negli studi caso-controllo retrospettivi è conosciuta come bias di richiamo o anamnestic. Questo bias si verifica quando vi è un richiamo di informazioni diverso per i casi e per i controlli; per esempio è più probabile che i casi ricordino una esposizione passata, specialmente se è largamente noto che questa è associata alla malattia che si sta studiando (per esempio, mancanza di esercizio fisico e

cardiopatìa). Il bias di richiamo può far aumentare le dimensioni dell'effetto associato all'esposizione (come avviene per i malati di cuore che più probabilmente ammetteranno di non avere fatto esercizio fisico in passato) o può sottovalutarlo (se c'è più probabilità che i casi neghino la passata esposizione rispetto ai controlli).

Se il bias di misura si verifica in modo uguale nei due gruppi che sono stati posti a confronto (bias non differenziale) quasi sempre si avrà come risultato una sottovalutazione della reale forza della relazione. Questa forma di bias può spiegare alcune apparenti discrepanze tra i risultati di diversi studi epidemiologici.

Confondimento

In uno studio sulla associazione tra esposizione a una causa (o a un fattore di rischio) e la frequenza di una malattia, si può verificare una condizione di confondimento quando nella popolazione dello studio esiste un'altra esposizione che è associata sia alla malattia sia alla prima esposizione che è stata presa in considerazione. Può sorgere un problema se questo fattore estraneo, sia esso un determinante o un fattore di rischio nei confronti dell'evento sanitario che si studia, è distribuito in modo non uniforme tra i sottogruppi di esposizione. Il confondimento si verifica quando gli effetti di due esposizioni (fattori di rischio) non sono stati presi in considerazione separatamente e quindi si conclude in modo non corretto affermando che quell'effetto è dovuto all'una piuttosto che all'altra variabile. Per esempio in uno studio sulla associazione tra il fumo di tabacco e il cancro polmonare l'età sarebbe un fattore di confondimento se le età medie dei gruppi dei fumatori e dei non fumatori nella popolazione studiata fossero molto diverse, poiché l'incidenza del cancro polmonare aumenta con l'età.

Il confondimento può esercitare una influenza molto importante, forse anche cambiando la direzione apparente di una associazione. Una variabile che sembra essere di protezione, dopo il controllo del confondimento può apparire dannosa. La preoccupazione più comune circa il confondimento è che questo possa mettere in evidenza una relazione causa-effetto che in realtà non esiste. Per esempio perché una variabile sia un confondente deve, di diritto, essere un determinante della frequenza della malattia (cioè un fattore di rischio) ed essere associata con la esposizione studiata. In tal modo, in uno studio sul rapporto tra l'esposizione al radon e il cancro polmonare, il fumo non è un confondente solo se le abitudini al fumo sono identiche nel gruppo esposto al radon e nel gruppo di controllo.

L'età e la classe sociale sono spesso fattori di confondimento negli studi epidemiologici. Una associazione tra pressione sanguigna elevata e coronaro-

patia può, in realtà, essere indicativa di modificazioni concomitanti nelle due variabili che si verificano con l'aumentare dell'età; deve essere tenuto in considerazione il potenziale effetto confondente dell'età, e quando ciò viene fatto si osserva che la pressione sanguigna elevata fa veramente aumentare il rischio di coronaropatia in modo indipendente.

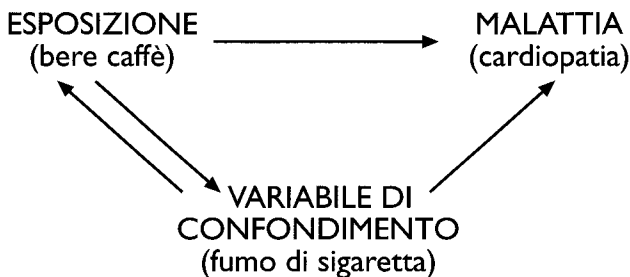
Un altro esempio di confondimento viene evidenziato nella figura 3.10. Il confondimento può rappresentare la spiegazione della relazione dimostrata tra consumo di caffè e il rischio di coronaropatia, poiché è noto che il consumo di caffè è associato al fumo di sigaretta: le persone che bevono caffè è più probabile che fumino rispetto alle persone che non lo bevono. È anche ben noto che il fumo di sigaretta è una causa di coronaropatia. È quindi possibile che la relazione tra consumo di caffè e coronaropatia rifletta soltanto la ben nota associazione casuale tra il fumo e la malattia. In questa situazione il fumo confonde la relazione apparente tra consumo di caffè e coronaropatia.

Il controllo del confondimento

Esistono alcuni metodi per controllare il confondimento sia tramite il disegno dello studio sia durante l'analisi dei risultati.

I metodi comunemente utilizzati per controllare il confondimento nel disegno di uno studio epidemiologico sono:

- randomizzazione
- restrizione
- appaiamento.



WHO 92329

Confondimento: bere caffè, fumo di sigaretta, e coronaropatia

Figura 3.10

Nello stadio di analisi il confondimento può essere controllato da:

- stratificazione
- uso di modelli statistici.

La *randomizzazione*, applicabile soltanto agli studi sperimentali, è il metodo ideale per assicurare che le variabili potenziali di confondimento siano equamente distribuite tra i gruppi che vengono posti a confronto. Le dimensioni dei campioni devono essere sufficientemente ampie per evitare una cattiva distribuzione casuale di tali variabili. La randomizzazione evita la associazione tra le variabili potenziali di confondimento e l'esposizione che viene presa in considerazione.

La *restrizione* può essere utilizzata per limitare lo studio alle persone che hanno particolari caratteristiche. Per esempio in uno studio sugli effetti del caffè sulle coronaropatie la partecipazione allo studio potrebbe essere ristretta ai non fumatori, eliminando così ogni possibile effetto di confondimento legato al fumo di sigaretta.

Se l'*appaiamento* viene utilizzato per controllare il confondimento, i partecipanti allo studio vengono selezionati in modo da garantire che le variabili potenziali di confondimento siano uniformemente distribuite nei due gruppi posti a confronto. Per esempio, in uno studio caso-controllo sull'esercizio fisico e la coronaropatia, ogni paziente con coronaropatia può essere appaiato con un controllo dello stesso gruppo di età e sesso per assicurare che non vi sia il confondimento dell'età e del sesso. L'appaiamento è stato utilizzato ampiamente negli studi caso-controllo, ma può portare a problemi nella selezione dei controlli se i criteri dell'appaiamento sono troppo rigidi o troppo numerosi; ciò si chiama sovrappaiamento (*overmatching*).

L'appaiamento può essere costoso e richiedere molto tempo, ma è particolarmente utile se esiste il pericolo che non vi sia sovrapposizione tra casi e controlli, come avviene quando i casi è probabile che siano più vecchi dei controlli.

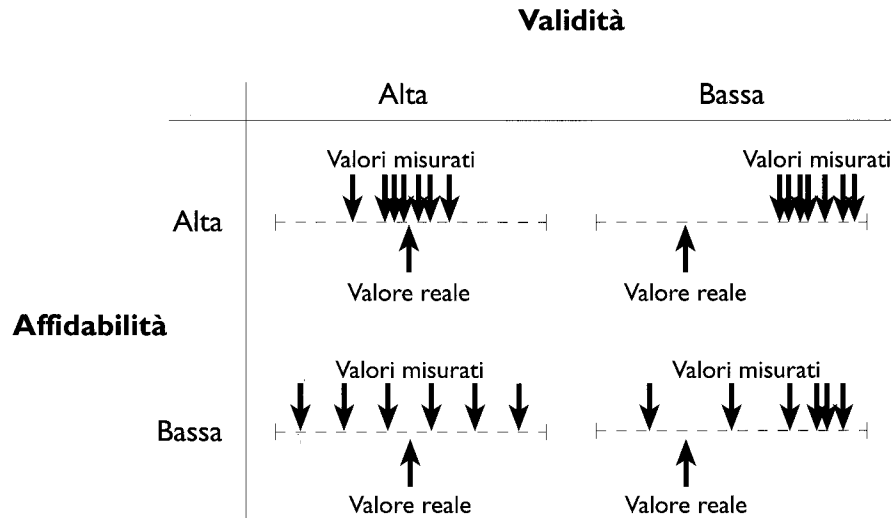
Negli studi più ampi generalmente si preferisce controllare il confondimento nella fase analitica piuttosto che nella fase progettuale. In tal caso il confondimento può essere controllato mediante *stratificazione*, che comporta la misurazione della forza delle associazioni in categorie ben definite e omogenee (strati) della variabile di confondimento. Se l'età è un fattore di confondimento, l'associazione può essere misurata, per esempio, in classi di età di 10 anni; se il sesso o l'etnia sono elementi di confondimento, la associazione viene misurata separatamente negli uomini e nelle donne o nei

diversi gruppi etnici. Per riassumere la situazione generale, sono disponibili metodi che permettono di ottenere una media ponderata delle stime calcolate in ogni strato separato.

Anche se la stratificazione è concettualmente semplice e relativamente facile da eseguire, è spesso limitata dalla dimensione dello studio e non può essere di aiuto nel controllare molti fattori simultaneamente, come è spesso necessario. In questa situazione è necessario *utilizzare modelli statistici* (multivariati) per stimare la forza delle associazioni mentre contemporaneamente si tiene sotto controllo un certo numero di variabili di confondimento; è disponibile una serie di tecniche statistiche per condurre queste analisi (Dixon e Massey 1969).

La validità è una espressione del grado in cui un test è capace di misurare ciò che gli si richiede di misurare. Uno studio è valido se i suoi risultati corrispondono alla verità; non ci dovrebbe essere nessun errore sistematico (pagina 56) e l'errore casuale (*random*) dovrebbe essere il più piccolo possibile. La figura 3.11 indica la relazione tra il valore reale e i valori misurati con validità e affidabilità basse e alte. Con una bassa affidabilità ma una alta validità i valori misurati sono dispersi, ma la media dei valori misurati è vicina al valore vero. D'altro lato, una affidabilità alta (o ripetibilità) delle misurazioni non garantisce la validità poiché possono essere tutte lontane dal valore vero. Ci sono due tipi di validità: interna ed esterna.

Validità



WHO 92330

Validità e affidabilità

Figura 3.11

Validità interna

La validità interna è il grado secondo il quale i risultati di una osservazione sono corretti per il particolare gruppo di persone che si sta studiando. Per esempio, le misurazioni di emoglobina nel sangue devono distinguere accuratamente i partecipanti con anemia secondo i criteri definiti nello studio. L'analisi del sangue in un laboratorio diverso può produrre risultati differenti a causa dell'errore sistematico, ma la valutazione delle associazioni con l'anemia, come viene misurata in un laboratorio, può essere internamente valida.

Perché uno studio sia di qualche utilità deve essere internamente valido, anche se uno studio che è perfettamente valido internamente può non essere importante perché i risultati non possono essere confrontati con altri studi. La validità interna può essere messa in pericolo da tutte le cause di errore sistematico ma può essere migliorata da un buon disegno e dall'attenzione ai dettagli.

Validità esterna

La validità esterna o generalizzabilità è la misura in cui i risultati di uno studio sono applicabili alle persone al di fuori dello studio (o, per esempio, a laboratori non coinvolti nello studio stesso). La validità interna è necessaria ma non garantisce la validità esterna, ed è facile da ottenere. La validità esterna richiede il controllo esterno della qualità delle misurazioni, e valutazioni sul grado fino al quale i risultati di uno studio possono essere estrapolati. Ciò non implica che il campione di studio sia rappresentativo della popolazione di riferimento. Per esempio, l'evidenza che l'effetto della diminuzione del colesterolo nel sangue degli uomini sia anche rilevante per le donne, richiede un giudizio sulla validità esterna degli studi sugli uomini. Un aiuto alla validità esterna viene fornito da disegni di studi che prendano in esame ipotesi formulate chiaramente in popolazioni ben definite.

Problemi etici

Le linee guida sulla condotta generale della ricerca biomedica sono contenute nella Dichiarazione di Helsinki e nell'*Ethics and epidemiology: international guidelines* pubblicate dal Council for International Organizations of Medical Sciences (Bankowski et al. 1991). La applicazione pratica dell'epidemiologia richiede fedeltà ai principi di base dell'etica biomedica e comporta obblighi speciali per gli individui e le comunità, non solo per coloro che partecipano allo studio ma anche per gli altri la cui salute può essere tutelata o migliorata dall'applicazione dei risultati. Le persone che sono state esposte a un rischio per la loro salute dovrebbero capire che gli studi epidemiologici condotti su di loro possono anche non migliorare la loro situazione personale, ma possono aiutare a tutelare migliaia di altre persone.

Si deve ottenere dai partecipanti allo studio un consenso informato libero e volontario, ed essi devono mantenere il diritto di ritirarsi in qualsiasi momento.

Può essere tuttavia impossibile che venga concesso il consenso informato per accedere a documenti medici di routine. Gli epidemiologi devono rispettare la privacy personale e la riservatezza in ogni momento. Essi sono obbligati a dire alle comunità quello che stanno facendo e perché, e a comunicare i risultati degli studi, e il loro significato, alle comunità coinvolte. Tutte le proposte di studi epidemiologici dovrebbero essere sottomesse a comitati etici opportunamente costituiti nell'ambito di istituzioni prima che il lavoro incominci.

-
- 3.1 Quali sono le applicazioni e gli svantaggi dei più importanti disegni degli studi epidemiologici?
 - 3.2 Descrivi il disegno di uno studio caso-controllo e di uno studio di coorte per esaminare l'associazione di una dieta ricca di grassi con il cancro dell'intestino.
 - 3.3 Che cosa è l'errore casuale e come può essere ridotto?
 - 3.4 Quali sono i principali tipi di errore sistematico negli studi epidemiologici e come si possono ridurre i loro effetti?

**Domande
di verifica**

La statistica è la scienza che riassume e analizza i dati che sono soggetti a variazione casuale (Last 1988). Il termine viene applicato anche ai dati stessi e alle misure riassuntive che si basano su di essi. Chiaramente, la statistica è uno strumento importante in epidemiologia. Questo capitolo fornisce un breve resoconto di alcune tecniche e concetti statistici di base. Il lettore che desidera programmare e condurre uno studio epidemiologico dovrà effettuare ulteriori studi (per esempio Colton 1974; Dixon e Massey 1969; Lwanga e Tye 1986).

I metodi di presentazione dei dati dipendono in parte dal tipo di dati raccolti. Esistono quattro grandi categorie di scale di misura: 1) le scale nominali, nelle quali le osservazioni sono classificate in categorie (per esempio, classificazione di malattia, genere); 2) le scale ordinali, che assegnano un ordine di posizione alle categorie (per esempio, lieve, moderato e grave); 3) le scale di intervallo, nelle quali si definisce la distanza tra due misure (per esempio, la temperatura, i punteggi nei test di intelligenza); 4) le scale di rapporto, nelle quali sono definite la distanza e il rapporto tra due misure (per esempio, la lunghezza, l'incidenza di malattia, il numero di bambini). Sia nelle scale di rapporto sia in quelle di intervallo è possibile specificare di quanto una misura è più grande di un'altra (per esempio 70 °C esprime un calore di 35 gradi superiore rispetto a 35 °C, un metro è di 50 centimetri più

**Distribuzioni
e misure
riassuntive**

Distribuzioni

lungo di 50 cm). Tuttavia la scala di rapporto ha una ulteriore possibilità: quella di specificare il rapporto tra due misure (per esempio un metro è due volte la lunghezza di 50 cm).

Le scale di misura sono chiamate *continue* se possono essere continuamente perfezionate per effettuare misurazioni più precise. Per esempio, indipendentemente da quanto accuratamente viene misurata la lunghezza, è sempre possibile fare una misurazione più precisa suddividendo ulteriormente lo strumento di misura. Le misure sono *discrete* se non sono possibili ulteriori suddivisioni di tal tipo. Per esempio, non è possibile perfezionare continuamente la misura del numero di bambini, perché non esistono valori possibili tra 0 e 1, tra 1 e 2, e così via.

I dati possono essere rappresentati in forme diverse, fra cui le tavole di frequenza, gli istogrammi, i grafici a barre, le tabelle di contingenza e i diagrammi areali (*pie-charts*).

Una distribuzione di frequenza può spesso essere presentata come una tabella che illustra il numero di volte in cui, in una serie di dati (*data set*), si presentano dati con particolari caratteristiche (Lwanga e Tye 1986). La distribuzione dice quante volte, o con quale proporzione nel gruppo, si presenta ogni valore o fascia di valori tra tutti i valori possibili (tabella 4.1). Una tavola di frequenza può essere utilizzata per ogni tipo di scala di misura. Se è necessario i dati possono essere raggruppati come nella tabella 4.1.

Una distribuzione di frequenza può essere rappresentata da un grafico a barre per dati discreti o da un istogramma per i dati continui. In un grafico a barre le frequenze vengono elencate lungo un asse, generalmente quello verticale, e le categorie lungo l'altro asse, di solito quello orizzontale. La frequenza di ogni gruppo è rappresentata dalla lunghezza della barra corrispon-

Tabella 4.1

Distribuzione delle concentrazioni di mercurio nei capelli di 300 studenti di scuola superiore

Concentrazione di mercurio ($\mu\text{g/g}$)	Numero di bambini
0-0,49	95
0,5-0,99	91
1,0-1,49	47
1,5-1,99	30
2,0-2,49	16
2,5-2,99	8
3,0-3,49	9
3,5-3,99	4

Adattata da Kjellström et al., 1982

dente (figura 4.1 per un esempio di grafico a barre). L'istogramma è simile, tranne nel fatto che si utilizzano gli intervalli al posto delle categorie. La figura 4.2 è un istogramma della distribuzione di frequenza nella tabella 4.1.

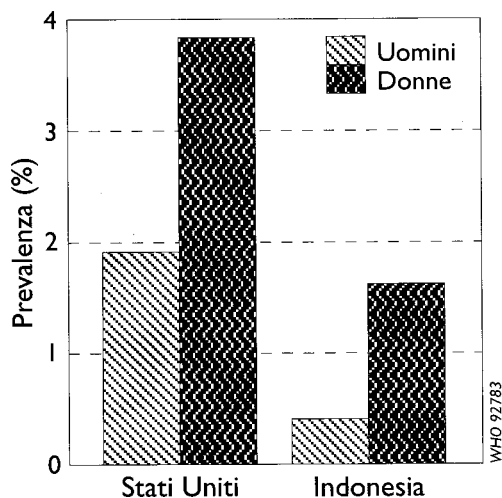
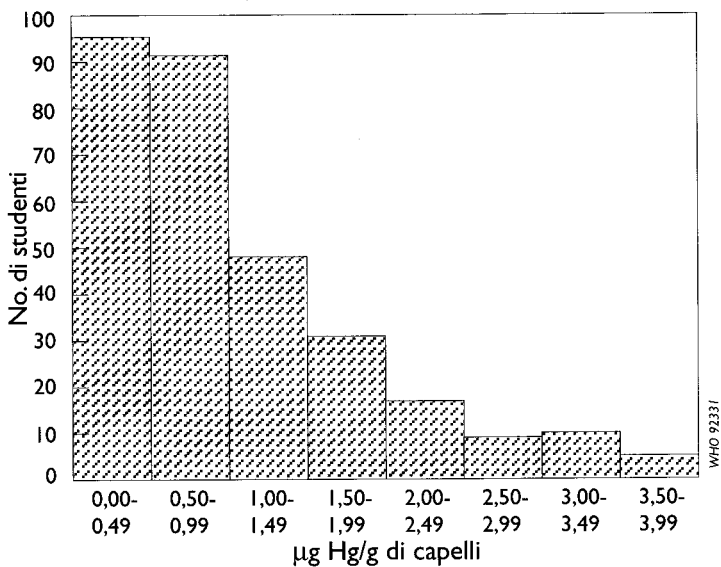


Grafico a barre che evidenzia la prevalenza di artrite reumatoide tra gli uomini e le donne di oltre 55 anni di età negli Stati Uniti e in Indonesia **Figura 4.1**

Fonte: Darmawan, 1988



Istogramma delle concentrazioni di mercurio nei capelli di 300 studenti di scuola superiore **Figura 4.2**

Fonte: Kjellström et al., 1982. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

In un istogramma la dimensione degli intervalli scelti può variare. Più piccoli sono gli intervalli, più l'istogramma è dettagliato. Man mano che l'intervallo diventa più piccolo, e quindi le barre più numerose, la forma dell'istogramma diventa sempre più simile a una curva continua. La figura 4.3 mostra una curva continua che rappresenta la distribuzione della figura 4.2. Le distribuzioni di frequenza per le misure continue vengono spesso rappresentate sotto forma di una curva continua.

Le due caratteristiche di base che possono essere utilizzate per riassumere le distribuzioni per i dati in scala di rapporto e di intervallo sono le misure della tendenza centrale (anche chiamate di posizione centrale; indicano il centro della distribuzione) e le misure di variabilità (che indicano l'ampiezza dei valori).

Misure della tendenza centrale

La media, la mediana e la moda sono le misure di tendenza centrale di una distribuzione.

La media (o valore medio) viene indicata con \bar{x} e può essere calcolata dalla distribuzione di frequenza sommando i valori di tutte le osservazioni (x_i) e dividendo la somma per il numero delle osservazioni (n).

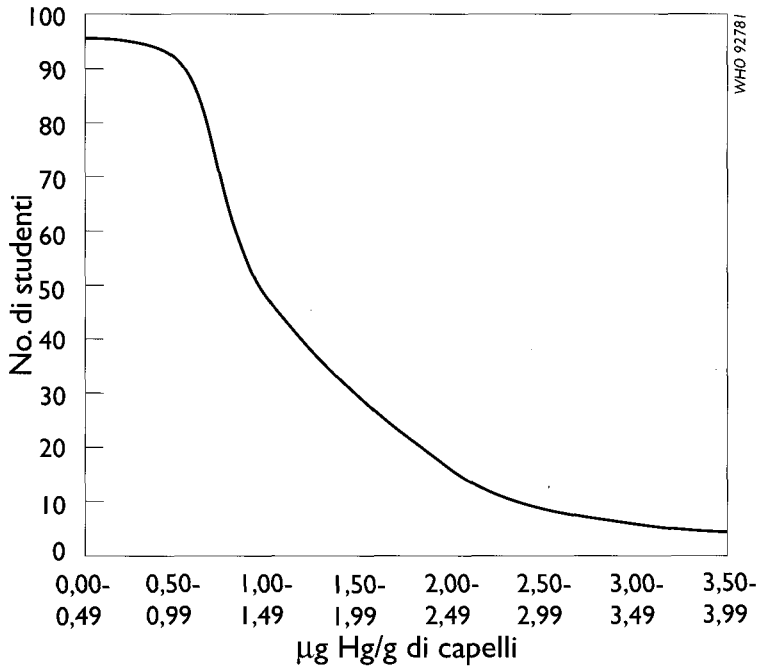


Figura 4.3

Curva continua secondo i dati riportati nella figura 4.2

Il valore mediano (o valore di mezzo) è il valore sulla scala che divide la distribuzione in due parti uguali. Metà delle osservazioni ha un valore minore o uguale alla mediana, e l'altra metà ha un valore maggiore o uguale alla mediana. Per calcolare la mediana di una serie di osservazioni per prima cosa occorre porre le osservazioni in ordine a seconda del loro valore sulla scala di misura. Se n è un numero dispari, la mediana sarà il valore corrispondente alla osservazione di mezzo. Nel caso in cui le osservazioni siano in numero pari, la mediana è la media delle due osservazioni di mezzo. Per esempio, per trovare la mediana dei numeri 3, 8, 2, 4, 7, 8, occorre prima sistamarli in ordine di grandezza in questo modo: 2, 3, 4, 7, 8, 8. La mediana è quindi la media delle due osservazioni di mezzo, 4 e 7, cioè 5,5.

La moda è il valore che ricorre più di frequente in una serie di osservazioni. Nell'esempio precedente la moda è 8.

Anche se le misure della tendenza centrale sono molto utili nel riassumere una distribuzione di frequenza, esse non mettono in evidenza la dispersione dei valori, e curve con forme differenti possono avere la stessa tendenza centrale. È quindi necessario fornire informazioni sulla variabilità, in aggiunta alle misure della tendenza centrale, per dare una idea più chiara della forma della distribuzione.

Misure di variabilità

Il *range*, il *range* semiquartile e la deviazione standard sono misure comunemente utilizzate di variabilità o dispersione. Il *range* indica la distanza tra i valori più alti e quelli più bassi. Il *range* semiquartile si basa sui quantili, che sono divisioni di una distribuzione in sottogruppi uguali e ordinati: i decili sono decimi; i quartili, quarti; i quintili, quinti; i terzili, terzi; e i centili, centesimi. Il *range* semiquartile è il *range* dei due quartili di mezzo; esso fornisce la distanza tra i limiti superiore e inferiore della parte centrale della distribuzione.

La deviazione standard è la radice quadrata della varianza. Per calcolare la varianza, si sommano i quadrati delle differenze dalla media delle osservazioni individuali, e la somma risultante dei quadrati viene divisa per il numero di osservazioni meno una. Le abbreviazioni s^2 e s o SD sono spesso utilizzate per riferirsi rispettivamente alla varianza e alla deviazione standard.

$$\text{Quindi } s^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)$$

La deviazione standard è utile specialmente quando la distribuzione di base è approssimativamente normale (Gaussiana), cioè a forma di campana

Distribuzioni normali e lognormali

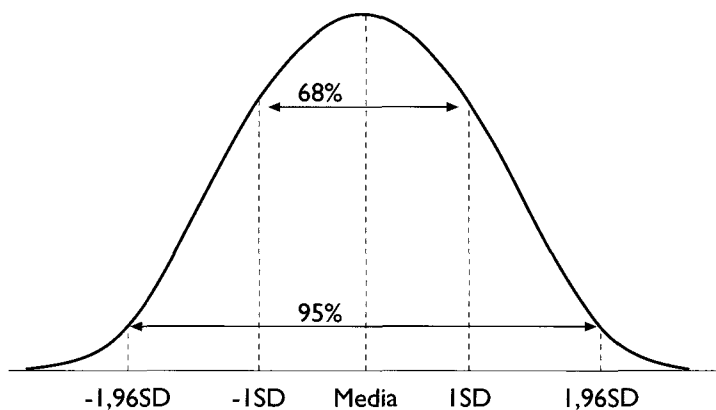
simmetrica (figura 4.4). Si presume che questo sia il caso di molte caratteristiche biologiche, tra le quali l'altezza, il peso e la pressione sanguigna.

La distribuzione normale ha caratteristiche estremamente utili. Se le osservazioni seguono una distribuzione normale si possono utilizzare un ampio numero di test e di calcoli statistici. Inoltre, circa i due terzi dei valori sotto una curva di distribuzione normale cadono entro una deviazione standard dalla media, e approssimativamente il 95% cade entro due deviazioni standard dalla media.

Anche una distribuzione log normale viene spesso utilizzata in epidemiologia. Questa distribuzione è altamente asimmetrica, ma i logaritmi dei valori sono distribuiti normalmente. I livelli delle sostanze chimiche nel sangue delle persone che sono state esposte a inquinamento hanno spesso distribuzioni log normali (capitolo 9). Utilizzando i logaritmi delle misure dei valori ematici si possono analizzare i dati utilizzando tutte le caratteristiche di una distribuzione normale. La media dei logaritmi può essere ritrasformata calcolando l'anti-log per ottenere la media geometrica dei dati. Nelle distribuzioni asimmetriche che sono vicine alla distribuzione log normale, tale media sarà vicina alla mediana. Ritrasformando la deviazione standard dei logaritmi si calcola la deviazione standard geometrica dei valori misurati.

Stima Popolazioni e campioni

Generalmente non è possibile studiare l'intera popolazione che interessa. È quindi necessario considerare un campione e mettere in relazione le caratteristiche di quest'ultimo con la popolazione totale. Idealmente, ogni individuo della popolazione dalla quale si estrae il campione dovrebbe avere



WHO 92332

Figura 4.4

La curva normale di distribuzione

una probabilità nota di essere incluso nel campione. Un campione casuale semplice è quello in cui ogni individuo della popolazione ha la stessa probabilità di essere incluso. Un modo comune per selezionare un campione casuale semplice è quello di utilizzare tabelle di numeri casuali, che sono disponibili in molti manuali di statistica elementare (per esempio Dixon e Massey, 1969). Il primo passo è quello di assegnare un unico numero a ogni persona della popolazione. In secondo luogo si sceglie un punto di partenza nella tabella dei numeri casuali (si può iniziare in qualsiasi punto della tabella). Si legge il numero da dove si inizia; se quel numero corrisponde a un numero nel campione, si deve scegliere la persona con il numero corrispondente. Si ripete il processo con il numero successivo preso dalla tabella dei numeri casuali, continuando fino a che non è stato estratto il numero di osservazioni necessario per quel campione.

I numeri casuali riportati in molti manuali hanno generalmente sei o otto cifre. Se la dimensione della popolazione di interesse è solo di due o tre cifre, come in genere si verifica, sarebbe più efficiente prendere in considerazione solo le prime cifre dei numeri casuali.

Alcuni programmi per computer e alcuni calcolatori manuali possono produrre numeri casuali di qualsiasi lunghezza, che possono essere utilizzati al posto delle tavole dei numeri casuali.

Se dalla stessa popolazione vengono estratti campioni ripetuti, le misure statistiche della tendenza centrale e di variabilità, come la media, la mediana e la deviazione standard, variano a seconda dei campioni. Il grado di variazione dipende sia dalla grandezza della variabilità della popolazione, sia dalla dimensione dei campioni. Una delle regole più importanti in statistica è la seguente: anche se la popolazione di base non è distribuita normalmente, le medie dei campioni saranno distribuite in modo approssimativamente normale se le dimensioni del campione sono sufficientemente ampie. La deviazione standard delle medie del campione viene chiamata errore standard della media; essa viene calcolata dividendo la deviazione standard del campione per la radice quadrata della dimensione del campione:

$$ES = s / \sqrt{n}$$

L'errore standard della media è a volte utilizzato in modo non corretto per riassumere i dati. A differenza della deviazione standard, questa misura non riassume la variabilità nelle osservazioni né dà informazioni sul loro *range*. L'errore standard della media è sempre minore della deviazione standard del campione.

*Intervalli di
confidenza*

Quando si è scelto il campione, lo si può utilizzare per stimare le caratteristiche della popolazione di base. Poiché le stime variano da campione a campione, è importante conoscere con che probabilità la stima che deriva da ogni campione è vicina al valore della popolazione di base. Un modo per scoprire questo consiste nel creare un intervallo di confidenza attorno alla stima, vale a dire creare attorno alla stima una gamma di valori che hanno una probabilità specifica di includere i veri valori della popolazione. La probabilità così specificata viene chiamata il livello di confidenza, e gli estremi dell'intervallo di confidenza sono i limiti di confidenza.

Per calcolare i limiti di confidenza attorno alla media stimata di una popolazione è necessario avere misure 1) della variazione come la deviazione standard σ della popolazione, 2) la media stimata (\bar{x}), 3) la dimensione del campione (n), e 4) la probabilità specificata di includere il vero valore della popolazione. Se supponiamo che la popolazione di base sia distribuita normalmente, con una deviazione standard conosciuta σ , la formula per calcolare i limiti di un intervallo di confidenza del 95% attorno alla media sarà la seguente:

$$\text{limite inferiore} = \bar{x} - \frac{1,96\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$\text{limite superiore} = \bar{x} + \frac{1,96\sigma}{\sqrt{n}}$$

(Per un intervallo di confidenza del 90% si deve sostituire 1,96 con 1,67).

Per chiarire, supponiamo che in un campione casuale di 100 operai in una fabbrica la media (\bar{x}) della concentrazione del piombo nel sangue fosse 90 $\mu\text{g/l}$. Supponiamo inoltre che il livello di concentrazione del piombo fosse distribuito normalmente con una deviazione standard di 10 (cioè, $\sigma = 10$). A questo punto i limiti dell'intervallo di confidenza al 95% attorno alla stima possono essere calcolati in questo modo:

$$\text{limite inferiore} = 90 - \frac{1,96 \times 10}{\sqrt{100}} = 88,04$$

$$\text{limite superiore} = 90 + \frac{1,96 \times 10}{\sqrt{100}} = 91,96$$

L'intervallo di confidenza varia quindi da 88,04 a 91,96.

Una stima del campione di solito viene presentata con il proprio intervallo di confidenza. È importante capire che la dimensione dell'intervallo di confidenza è collegata alla dimensione del campione: più ampio è il campio-

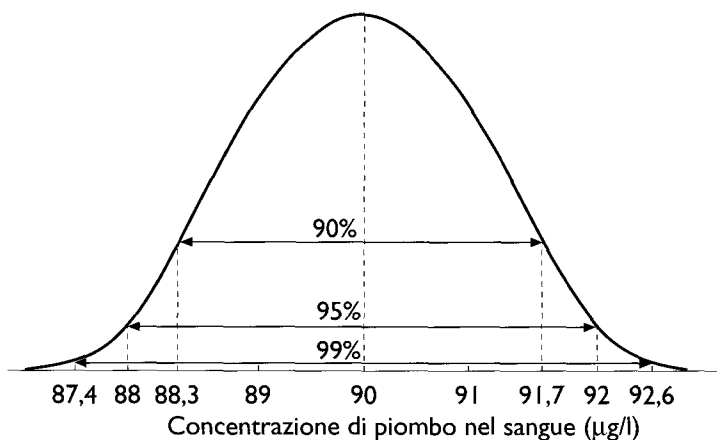
ne, minore è l'intervallo di confidenza per un dato livello di confidenza. La dimensione di un intervallo di confidenza è anche collegata al livello di confidenza specificato. Per una certa serie di dati, più alto è il livello di confidenza specificato, più ampio è l'intervallo di confidenza. Ciò può essere chiaramente rilevato nella figura 4.5, che presenta gli intervalli di confidenza associati ai diversi livelli di confidenza per gli stessi dati.

La verifica delle ipotesi è un metodo utilizzato da statistici e da epidemiologi per determinare la probabilità che le differenze osservate nei dati siano interamente dovute a errore di campionamento, piuttosto che a differenze della sottostante popolazione di riferimento. In questo processo è utile il concetto di ipotesi nulla: essa afferma che tutte le differenze osservate sono interamente dovute a errori di campionamento (cioè al caso).

Inferenza statistica

Verifica delle ipotesi

Per calcolare la probabilità che differenze, ampie almeno quanto quelle riscontrate nei dati osservati, si siano verificate per caso, si utilizza una formula statistica (basata sulle ipotesi di distribuzione dei dati nella popolazione di riferimento). Questa probabilità è conosciuta come il valore di *P*. Se il valore di *P* è basso, questo significa che differenze ampie almeno quanto quelle osservate si verificano per caso solo in una piccola proporzione di tutti i campioni possibili (della stessa dimensione). Viene assunto come evidenza il fatto che è improbabile (anche se ancora possibile) che i risultati osservati siano derivati solamente dal caso. Se il valore di *P* è alto, questo indica che differenze ampie come quelle osservate si verificherebbero per caso in una alta proporzione di possibili campioni, anche se non ci fossero "differenze" nella popolazione di riferimento.



WHO 92782

Intervalli di confidenza associati a diversi livelli di confidenza

Figura 4.5

Nella verifica delle ipotesi l'ipotesi nulla viene accettata o rifiutata, a seconda se il valore di P si trova sopra o sotto un punto di soglia (*cut-off*) predeterminato, noto come il livello di significatività del test. Se il valore di P è minore del punto di *cut-off*, si rifiuta l'ipotesi nulla. Se il valore di P è maggiore o uguale al punto di *cut-off*, l'ipotesi nulla viene accettata. In generale si sceglie tra 0,05 (5%) o 0,01 (1%) come livelli di significatività per valutare l'ipotesi nulla.

Si supponga per esempio che sia noto che in un particolare paese il peso alla nascita dei bambini maschi sia distribuito normalmente con una media di 3,3 kg e la deviazione standard sia di 0,5. Supponiamo inoltre che si sia ritrovato che un campione casuale di 100 bambini maschi, nati in un particolare sottogruppo etnico, presenta un peso medio alla nascita di 3,2 kg. Desideriamo determinare se il peso medio alla nascita nel sottogruppo etnico è diverso dal peso alla nascita nell'intero paese. L'ipotesi nulla affermerebbe che il peso medio alla nascita del sottogruppo etnico è 3,3 kg.

In questo esempio, il test statistico appropriato è:

$$z = \frac{\bar{x} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}}$$

dove

\bar{x} = la media del campione,

μ = la media conosciuta del paese,

σ = deviazione standard conosciuta,

n = dimensione del campione.

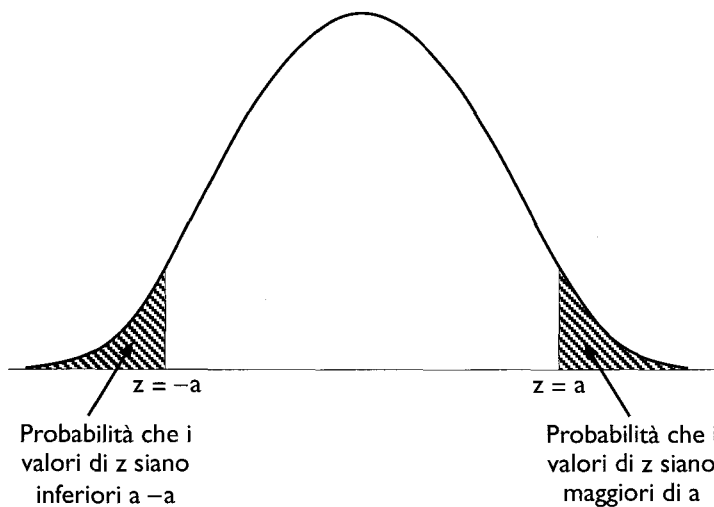
Per l'esempio citato:

$$z = \frac{3,2 - 3,3}{0,5/\sqrt{100}} = -2$$

La statistica z è stata formulata in modo tale che se l'ipotesi nulla fosse vera (cioè i pesi alla nascita nella popolazione campione fossero distribuiti normalmente con una media μ e una deviazione standard σ), la distribuzione di z su tutti i possibili campioni di dimensione n sarebbe vicina a quella di una distribuzione normale con media 0 e deviazione standard 1. Una caratteristica importante di questa distribuzione è che l'area sotto la curva normale a destra della linea $z = a$ (figura 4.6) può essere interpretata come la probabilità che hanno i valori di z di essere maggiori di a . Allo stesso modo, l'area sotto la curva a sinistra della linea $z = -a$ fornisce la probabilità che i valori di z siano minori di $-a$. Di conseguenza, il valore di P associato a un particolare valore $z = a$ è uguale all'area sotto la curva normale a destra di $z = a$, più l'area sotto la curva a sinistra di $z = -a$.

Nell'esempio riportato sopra, la consultazione delle appropriate tavole della distribuzione normale, reperibili in molti manuali di statistica (che danno i valori P per le aree sotto la curva normale associati a ogni valore di z), indica che l'area sotto la curva a sinistra di $z = -2$ è $0,023$. Allo stesso modo l'area sotto la curva a destra di $z = 2$ è $0,023$. Di conseguenza il valore di P associato con questo valore di z è $0,046$. Ciò può essere interpretato ammettendo che, se l'ipotesi nulla fosse vera (cioè che i pesi alla nascita nel sottogruppo etnico siano distribuiti normalmente con una media di $3,3$ e con una deviazione standard $0,5$), solamente il $4,6\%$ di tutti i possibili campioni di 100 bambini avrebbe pesi medi alla nascita che differiscono da $3,3$ kg per 100 grammi o più.

Se avessimo deciso di accettare un livello di significatività del 5% per il test statistico, rifiuteremmo l'ipotesi nulla e accetteremmo l'alternativa in base alla quale la media della popolazione non è uguale a $3,3$. Tuttavia, se avessimo deciso come livello di significatività il valore dell' 1% , l'ipotesi nulla sarebbe stata accettata. La frase "statisticamente significativo" viene utilizzata per indicare che il risultato ha portato a un rifiuto dell'ipotesi nulla. È importante tenere a mente che l'ipotesi nulla non è mai confermata come esatta o errata, ma viene solamente accettata o rifiutata a un livello dato di significatività. Il valore di P è influenzato sia dalla forza della associazione, sia dalla dimensione del campione. Un valore piccolo di P può essere compatibile con una associazione debole, e una differenza tra due gruppi può non essere statisticamente significativa se la dimensione del campione non è abbastanza ampia (pagina 55).



WHO 92334

Aree sotto la curva normale

Figura 4.6

Molti test statistici riguardano il confronto di due quantità (nell'esempio riportato sopra, la media del campione era confrontata con la media conosciuta del paese). Generalmente il test statistico dà la possibilità di rilevare differenze in entrambe le direzioni (ogni quantità può essere maggiore dell'altra; la media del paese può essere stata maggiore della media del campione o minore di essa). Questo test è noto come test bilaterale o a due code. Come nell'esempio riportato sopra, il valore di P viene calcolato sulla base delle probabilità di entrambe le estremità della distribuzione campionaria. (Nell'esempio precedente, quindi, P era la somma della probabilità di $z > +2$ e $z < -2$).

Esistono tuttavia alcune situazioni nelle quali si rivolge l'attenzione a una differenza in una sola direzione. Per esempio si può voler valutare se un trattamento specifico sia meglio di un placebo (il caso in cui il trattamento sia peggiore del placebo non interessa). In questo caso sarebbe adatto utilizzare un test "unilaterale" o un test "a una coda". Il calcolo del valore statistico per un test unilaterale è identico a quello del test bilaterale; la differenza tra i due tipi di test sta nel calcolo del valore di P . Un test unilaterale si basa sulle probabilità derivanti da una distribuzione campionaria unilaterale o a una coda, mentre un test bilaterale unisce le probabilità derivanti dalle due code della distribuzione. Di conseguenza il valore di P associato al test unilaterale è uguale alla metà del valore di P del test bilaterale.

Esistono altre situazioni nelle quali si potrebbe sicuramente pensare che una quantità sia più ampia dell'altra. Per esempio, in uno studio sugli effetti di una situazione che comporta un rischio ambientale, i dati derivati dagli esperimenti sugli animali, o la descrizione di serie di casi, possono avere già messo in evidenza le probabili conseguenze dell'esposizione. Si è dimostrato come l'esposizione prenatale al metilmercurio possa causare un danno al sistema nervoso centrale e alterazioni dello sviluppo negli animali. Uno studio sulla paralisi cerebrale in Minamata, in Giappone, ha indicato che tale sindrome si era verificata frequentemente nei bambini di donne che avevano mangiato pesce contenente alti livelli di metilmercurio durante la gravidanza (OMS 1990). I prossimi studi epidemiologici sugli effetti sul sistema nervoso centrale dell'esposizione prenatale a metilmercurio potranno quindi essere basati sull'ipotesi che tale esposizione non darà certamente un beneficio ai bambini, e sarebbero adatti test statistici a una coda.

Il vantaggio del test a una coda consiste nel fatto che la dimensione del campione richiesta è minore di quella necessaria per avere la stessa precisione in un test a due code. Tuttavia i test a una coda dovrebbero essere utilizzati solamente se risultano interessanti le differenze in una singola direzione, o se è noto in anticipo che le differenze si verificano in una sola direzione.

Qualsiasi approccio alla valutazione della significatività si utilizzi, i metodi e le misure dovrebbero essere chiaramente spiegati nel progettare lo studio e nel diffonderne i risultati.

Un'altra serie di utili test statistici è nota come t -test, ed è particolarmente importante per campioni piccoli. Per esempio, si può valutare l'ipotesi che la media della popolazione sia uguale a un valore predeterminato, μ , quando la deviazione standard della popolazione di base è sconosciuta, ma è nota la deviazione standard del campione. La formula adatta è:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

dove

s è la deviazione standard del campione
e t ha $n-1$ gradi di libertà.

Questo è simile al test z descritto precedentemente; tuttavia la statistica z viene utilizzata quando la deviazione standard della popolazione è nota, mentre la statistica t viene utilizzata quando la deviazione standard della popolazione è sconosciuta, e viene stimata dalla deviazione standard del campione.

La distribuzione di t può anche essere utilizzata per valutare se le medie di due campioni indipendenti sono significativamente diverse. Questo test presume che entrambi i campioni siano stati estratti da una singola popolazione, o da due popolazioni con uguale varianza. Il test statistico risulta quindi:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_p \sqrt{(1/n_1) + (1/n_2)}}$$

dove

\bar{x}_1 = media del primo campione,
 \bar{x}_2 = media del secondo campione,
 n_1 = dimensione del primo campione,
 n_2 = dimensione del secondo campione,
 s_1 = deviazione standard del primo campione,
 s_2 = deviazione standard del secondo campione,

$$s_p^2 = \frac{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Altri usi della distribuzione di t includono il verificare se la regressione lineare e i coefficienti di correlazione sono significativi.

*Errore di tipo I
e di tipo II*

In base a quanto esposto in precedenza, nell'analisi statistica una ipotesi non è mai provata come vera o falsa, ma si accetta o si rifiuta sulla base dei test statistici. Due tipi di errore sono legati a questa decisione: rifiutare l'ipotesi nulla quando essa è vera (ciò è chiamato errore di tipo I o errore alfa), e accettare l'ipotesi nulla quando è falsa (ciò si chiama errore di tipo II o errore beta). La probabilità di fare un errore di tipo I è il livello di significatività del test statistico, che dovrebbe sempre venire espresso quando si presentano i risultati.

Per esempio, i trial clinici randomizzati sull'efficacia dei farmaci possono portare sia a errori di tipo I che a errori di tipo II. A volte si può concludere, sulla base dei risultati, che un nuovo trattamento sia efficace quando in realtà non è migliore del trattamento standard. Questo tipo di errore, che porta a una conclusione falsamente positiva relativamente all'efficacia del trattamento, è un errore di tipo I. Dall'altro lato, un nuovo trattamento che è veramente efficace può venir considerato inefficace. Questa conclusione falsamente negativa è un errore di tipo II.

La probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla quando è falsa è conosciuta come la potenza di un test statistico ed è uguale a uno meno la probabilità di un errore di tipo II. La potenza di un test dipende dalla dimensione del campione; più ampio è il campione, più alta è la potenza, anche se tutto il resto è uguale. La potenza di un test dipende anche dal livello di significatività scelto. Per ogni dimensione del campione, più alto è il livello di significatività (cioè più bassa è la probabilità di un errore di tipo I), più bassa è la potenza (più è probabile che venga commesso un errore di tipo II). È comune agli studi mirare a una potenza di 0,8 a un livello di significatività di 0,05. Questo significa che la probabilità di un errore di tipo II (0,2) è quattro volte la probabilità di un errore di tipo I (0,05): questa situazione riflette il fatto che, nella maggior parte degli studi, un errore di tipo I è considerato molto più grave di un errore di tipo II. Quando viene riportato un risultato negativo dovrebbe essere indicata anche la potenza dello studio.

La potenza di un test è una considerazione importante nella progettazione di uno studio epidemiologico, poiché essa indica la probabilità che il test abbia un risultato statisticamente significativo in circostanze diverse.

*Differenze tra la
significatività
statistica, clinica
e di salute
pubblica*

I metodi statistici forniscono una stima sulla probabilità che le differenze osservate tra i gruppi siano casuali. La significatività in campo clinico e per la salute pubblica, d'altro lato, si riferisce all'importanza che i risultati ottenuti possono presentare nei confronti della pratica clinica o della salute pubblica. Poiché la significatività statistica dipende in parte dalla dimensione del

campione, è possibile che differenze piccole e clinicamente non importanti possano raggiungere una significatività statistica. Dall'altro lato, un risultato che sia importante dal punto di vista della salute pubblica può non essere rilevato perché il campione dello studio non è sufficientemente ampio da avere una significatività statistica; ciò significa che lo studio è troppo piccolo perché si possano trarre conclusioni sicure. Quando gli epidemiologi giudicano o interpretano dati, essi devono sempre tenere presente la significatività di tali dati sia dal punto di vista clinico sia da quello della salute pubblica.

Gli studi epidemiologici spesso riguardano la valutazione della relazione tra due variabili. Dopo avere osservato la distribuzione di ogni variabile separatamente, è utile fare una tavola di contingenza dei dati, nella quale le frequenze di entrambe le variabili sono presentate in forma tabulata. La tabella 3.4 (pagina 45) è un esempio di tabella di contingenza di due variabili nominali (presenza di enterite necrotizzante e ingestione di carne). Anche le variabili intervallari possono essere disposte in una tabella di contingenza utilizzando sottogruppi di intervallo.

Ci sono molti modi di valutare la associazione tra due variabili. Tre tra i metodi più comunemente utilizzati vengono descritti di seguito.

Quando due variabili sono categoriche, il test del chi-quadrato (χ^2) viene comunemente utilizzato per esaminare l'ipotesi nulla, nella quale le distribuzioni delle variabili sono indipendenti l'una dall'altra (quando tutte le categorie della variabile B mostrano la stessa frequenza nel rientrare in una particolare categoria della variabile A). La tabella 4.2 mostra la distribuzione delle due variabili, A e B, e l'equazione necessaria per calcolare il valore statistico del χ^2 più adatto per esaminare una associazione tra variabili.

Relazione tra due variabili

Il test del chi quadrato

		Variabile A		Totale
		Presente	Assente	
Variabile B	Presente	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
	Assente	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
	Totale	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>n</i>

Tabella 4.2
Calcolo della statistica χ^2

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc - n/2)^2 n}{(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)}$$

Per i dati nella tabella 3.4 l'ipotesi nulla sarebbe quella relativa al fatto che le due variabili, recente ingestione di carne ed enterite necrotizzante, fossero indipendenti. Per un livello di significatività di 0,05, il limite per il valore di χ^2 per una tabella 2 x 2 è 3,84 (le tabelle del χ^2 si possono trovare nei libri di statistica elementare). Se il valore calcolato di χ^2 è maggiore di 3,84, l'ipotesi nulla dovrebbe essere rifiutata al livello del 5% di significatività.

Sostituendo i valori dalla tabella 3.4, troviamo un $\chi^2 = 32,57$. Di conseguenza noi rifiutiamo l'ipotesi nulla e accettiamo l'ipotesi alternativa sulla esistenza di una associazione tra la recente ingestione di carne e l'enterite necrotizzante.

Correlazione

Si può pensare alla correlazione come il grado con cui due variabili variano contemporaneamente: questa situazione viene misurata attraverso il coefficiente di correlazione. Negli studi epidemiologici vengono frequentemente utilizzati diversi coefficienti di correlazione. Essi hanno tutti un *range* di valori tra +1 e -1: il valore 0 indica la assenza della correlazione, e i valori +1 e -1 indicano rispettivamente la correlazione perfetta positiva e perfetta negativa. Il coefficiente di correlazione prodotto-momento di Pearson (r) misura il grado di relazione lineare tra due variabili. Se esiste una correlazione perfetta lineare tra le due variabili, ciò significa che tutti i valori osservati stanno su una linea retta e $r = 1,0$ o $-1,0$.

La formula per il coefficiente di correlazione prodotto-momento di Pearson r per le variabili x e y è:

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

È importante sottolineare che il coefficiente di correlazione di Pearson misura solo il grado di relazione lineare, e che due variabili possono essere strettamente correlate in un modo non lineare e avere un coefficiente di correlazione molto basso.

Due altri coefficienti di correlazione spesso utilizzati in epidemiologia sono il coefficiente di correlazione dei ranghi di Spearman (r_s) e il coefficiente di correlazione dei ranghi di Kendall (τ). Entrambi questi coefficienti possono essere applicati ai dati ordinati in ranghi. Per un trattamento approfondito di questi coefficienti i lettori possono consultare Siegel e Casterllan, 1988.

Regressione

Si può pensare alla analisi della regressione come alla ricerca del miglior modello matematico per predire una variabile da un'altra. Una variabile è

considerata dipendente quando il suo valore varia a seconda di una o più variabili indipendenti. La forma più comune di regressione è la regressione lineare, nella quale il modello matematico è una linea retta; l'equazione della regressione è l'equazione della linea retta che meglio si adatta ai dati.

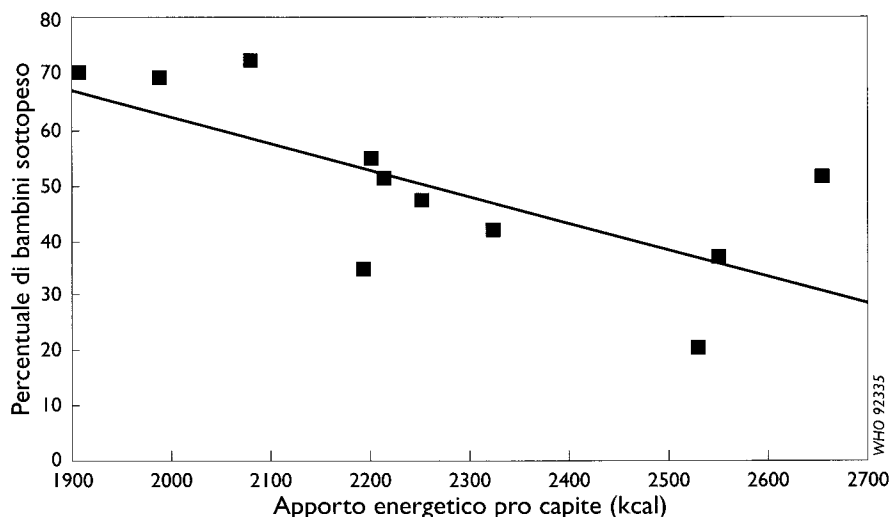
La linea di regressione nella figura 4.7 si basa sui dati che riguardano la prevalenza dei bambini sottopeso e l'apporto energetico pro capite in 11 paesi asiatici. I dati indicano che esiste una relazione negativa lineare tra queste due variabili, ma come si può vedere dal diagramma di dispersione, la relazione è lontana dall'essere perfetta.

La linea di regressione per questo esempio è: $y = 162,5 - 0,05x$

dove y = prevalenza dei bambini sottopeso (%)
 x = apporto energetico giornaliero (kcal).

Sebbene l'esempio dato implichi solo una variabile indipendente, le regressioni spesso prendono in considerazione più variabili; questo approccio è chiamato regressione multipla.

Altri modelli di regressione prendono in considerazione la relazione non lineare tra le variabili: in questa categoria sono comprese la regressione polinomiale, la regressione logistica e i modelli dei rischi proporzionali.



Regressione della prevalenza dei bambini sottopeso in relazione all'apporto energetico pro capite per 11 paesi asiatici

Figura 4.7

**Domande
di verifica**

- 4.1 Fate una stima della media e della mediana dei dati della tabella 4.1. Perché la media e la mediana hanno valori diversi?
- 4.2 In uno studio che indagava gli effetti terapeutici delle dosi alte e basse di un farmaco antidepressivo, i pazienti furono assegnati a caso a un regime ad alto o a basso dosaggio. Essi furono valutati all'inizio dello studio e dopo 14 e 28 giorni, utilizzando scale di punteggio standardizzate. Confrontando i due gruppi di dosaggi dovrebbe essere utilizzato un test a una coda o a due code? Spiegate i motivi.
- 4.3 Fate un esempio di una situazione nella quale sarebbe più utile esaminare la mediana di una distribuzione piuttosto che la media.

Uno degli scopi principali dell'epidemiologia è quello di collaborare alla prevenzione e al controllo della malattia e alla promozione della salute scoprendo le cause della malattia e le modalità con cui esse possono essere modificate. In effetti, come è stato detto nel primo capitolo, questa disciplina ha registrato in tal senso notevoli successi. Il presente capitolo descrive l'approccio epidemiologico alla causalità.

Comprendere le cause della malattia è importante in campo sanitario non solo ai fini della prevenzione ma anche nella diagnosi e nella applicazione di un trattamento corretto. Il concetto di causa è oggetto di controversia in epidemiologia, così come in altre discipline scientifiche. La filosofia della scienza continua a dare contributi utili a comprendere il processo per il quale si giunge all'inferenza causale, come per esempio le spiegazioni che collegano le cause ipotizzate alle loro conseguenze. Il concetto di causa ha diversi significati a seconda del contesto, e non esiste una definizione univoca che possa essere utilizzata in tutte le scienze.

Il concetto di causa

Un fattore causale di una malattia è un evento, una condizione, una caratteristica o una combinazione di tutti questi fattori che svolge un ruolo importante nel produrre la malattia. Logicamente la causa deve precedere la malattia. Si chiama causa sufficiente quella che inevitabilmente provoca o dà

inizio alla malattia, causa necessaria invece quella senza la cui presenza la malattia non può svilupparsi.

Una causa sufficiente normalmente non è rappresentata da un singolo fattore, ma comprende spesso numerosi componenti. Generalmente non è necessario identificare tutti i componenti di una causa sufficiente prima di impostare un'efficace azione preventiva, perché la rimozione di un solo componente può interferire con l'azione degli altri e prevenire così la malattia. Per esempio, il fumo è parte dell'insieme di fattori causali sufficienti a provocare il cancro del polmone: il fumo da solo non è sufficiente a determinare la malattia. Alcune persone fumano per 50 anni senza mai sviluppare il cancro polmonare; devono entrare in gioco altri fattori, per lo più non noti. Smettere di fumare, tuttavia, riduce il numero dei casi di cancro polmonare anche quando le altre componenti causali non vengono alterate.

Ogni causa sufficiente ha, fra le componenti, una causa necessaria. Per esempio, in uno studio su di un focolaio epidemico di un'infezione di origine alimentare si può ritenere che sia l'insalata di pollo sia il dessert alla crema possano essere stati entrambi cause sufficienti di diarrea da salmonella; la presenza di salmonelle è a sua volta una causa necessaria per questa malattia. Allo stesso modo vi sono diverse componenti nella causalità di tubercolosi, ma il bacillo della tubercolosi è una causa necessaria (figura 5.1). Un fattore causale da solo spesso non è né necessario né sufficiente, per esempio il fumo come fattore che determina l'ictus.

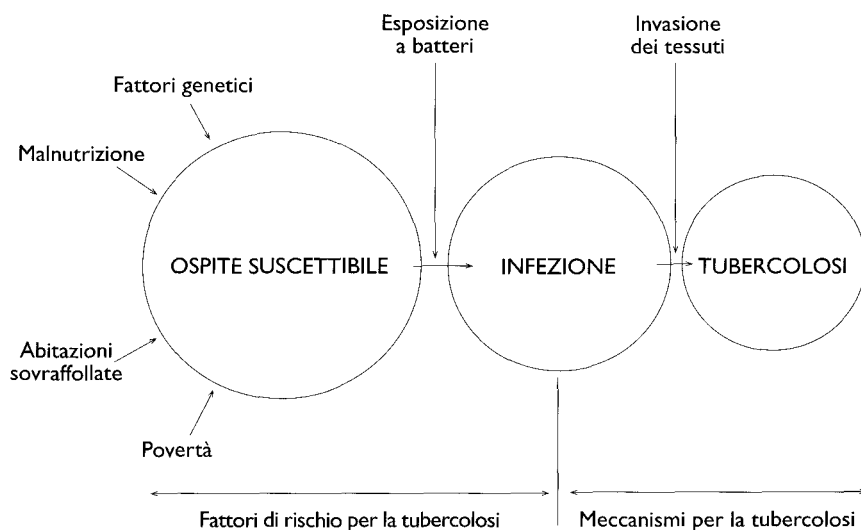


Figura 5.1

Cause di tubercolosi

Il normale approccio epidemiologico consiste nell'iniziare dalla malattia e ricercarne le cause, sebbene sia anche possibile iniziare da una causa potenziale (per esempio l'inquinamento atmosferico) e ricercarne gli effetti. L'epidemiologia abbraccia un'intera gamma di rapporti: la classe sociale, per esempio, è associata a tutta una serie di problemi relativi alla salute. Le classi sociali basse, classificate in base al reddito, all'educazione, all'abitazione e al lavoro, sembrano portare a una generale predisposizione a uno stato di salute precario piuttosto che a un effetto specifico. Una serie di cause specifiche di malattia potrebbe spiegare il perché la salute delle persone povere è spesso mediocre, basti pensare all'eccessiva esposizione agli agenti infettivi dovuta ad abitazioni sovraffollate, a scarsità di cibo e a condizioni lavorative pericolose.

Gli epidemiologi sono stati criticati, soprattutto dai ricercatori di laboratorio, perché non utilizzano il concetto di causa nel senso di unica condizione necessaria per la genesi della malattia. Un'idea così restrittiva di causalità, tuttavia, non prende in considerazione la comune causalità multifattoriale di malattia e la necessità di focalizzare le strategie di prevenzione su quei fattori che possono esserne influenzati. I ricercatori di laboratorio potrebbero suggerire, per esempio, che la causa di base della coronaropatia sia legata ai meccanismi cellulari coinvolti nella proliferazione del tessuto delle pareti arteriose. La ricerca intesa a determinare le relazioni patogenetiche è ovviamente importante, ma il concetto di causalità dovrebbe essere applicato in modo più ampio.

Spesso è possibile ottenere notevoli progressi nel campo della prevenzione trattando solamente le cause ambientali più remote. Nella prevenzione del colera si dimostrarono efficaci alcune modificazioni ambientali ancora prima che fosse stato identificato l'organismo responsabile, e tanto meno i suoi meccanismi d'azione (figura 5.2). Tuttavia è interessante notare che già nel 1854 Snow riteneva che fosse un organismo vivente il responsabile della malattia (pagina 1).

Le ricerche di Pasteur sui microrganismi portarono alla formulazione, prima da parte di Henle e poi di Koch, delle seguenti regole per determinare se uno specifico organismo vivente causa una malattia particolare:

Cause singole e multiple

- l'organismo deve essere presente in tutti i casi di malattia;
- si deve poter isolare l'organismo e farlo crescere in coltura pura;
- l'organismo deve causare quella malattia quando inoculato in un animale suscettibile;
- l'organismo deve essere poi recuperato dall'animale e identificato.

L'antrace fu la prima malattia che risultò corrispondere a queste regole, che si sono dimostrate valide anche per altre malattie infettive.

Tuttavia per la maggior parte delle malattie, sia infettive sia non infettive, le regole di Koch per determinare la causalità sono inadeguate. Sono molte le cause che, di solito, agiscono, e un singolo fattore, per esempio il fumo di sigaretta, può essere causa di molte malattie. Oltre a ciò l'organismo causale può scomparire quando la malattia si è sviluppata, rendendo così impossibile dimostrare la presenza dell'organismo stesso nella persona malata. Le regole come quelle di Koch sono valide solo quando la causa specifica è un agente infettivo molto forte, situazione peraltro non comune; prima che la malattia si manifesti clinicamente è necessario che vi sia una condizione predisponente dovuta ad altri fattori e una quantità sufficiente dell'agente (la "dose infettante").

Fattori coinvolti nella causalità

Quattro tipi di fattori intervengono nella causalità della malattia. Tutti possono essere necessari, ma raramente sono sufficienti a causare una particolare malattia o stato morboso.

- *Fattori predisponenti*, come l'età, il sesso e una precedente condizione morbosa possono creare una situazione di suscettibilità all'agente patogeno.

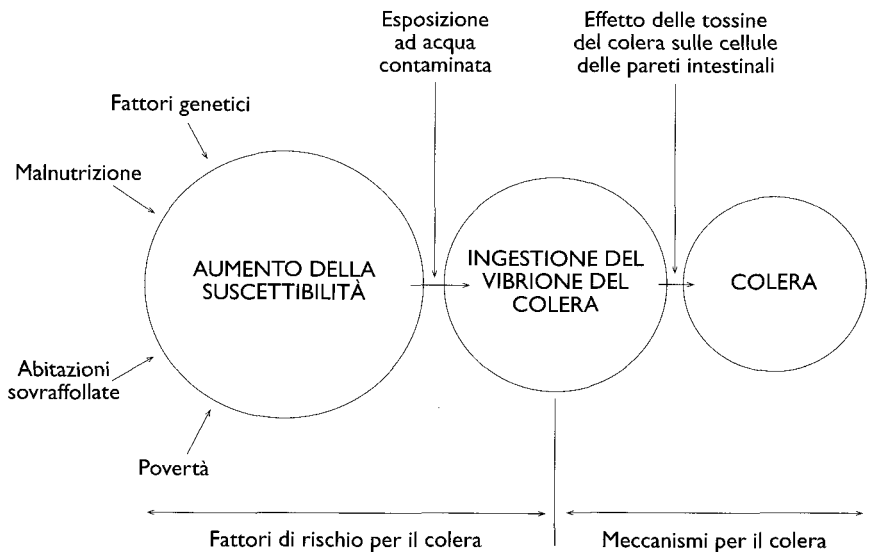


Figura 5.2

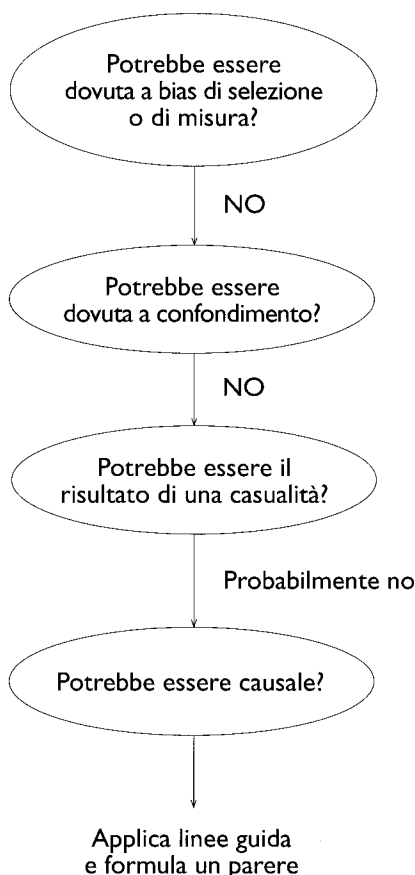
Cause del colera

Un approccio sistematico alla determinazione della natura di una associazione è stato utilizzato dall'United States Surgeon General per accertare che il fumo di sigaretta causava il cancro del polmone (United States Public Health Service 1964). Questo approccio è stato ulteriormente elaborato da Hill (1965). Sulla base di questi concetti è stata preparata una serie di "linee guida per la causalità". Nella tabella 5.1 vengono elencati questi concetti, secondo la sequenza che l'epidemiologo dovrebbe seguire per raggiungere una conclusione circa una causa di malattia.

Relazione temporale

La relazione temporale è cruciale: la causa deve precedere l'effetto. Normalmente questo è ovvio in sé, anche se possono sorgere difficoltà in studi caso-controllo e trasversali quando le misurazioni della possibile causa e

ASSOCIAZIONE OSSERVATA



WHO 92338

Figura 5.3

Valutare la relazione tra una possibile causa e un risultato

- *Fattori attivanti*, quali basso reddito, stato nutrizionale scadente, condizioni abitative disagiate e assistenza medica inadeguata, possono favorire lo sviluppo di malattia. Di contro, le circostanze che aiutano a guarire da una condizione morbosa o a mantenere uno stato di buona salute possono anch'esse essere chiamate fattori attivanti.
- *Fattori precipitanti* come l'esposizione a uno specifico agente patogeno o a un agente nocivo possono essere associati all'insorgenza di una malattia o di una condizione morbosa.
- *Fattori rinforzanti* come una esposizione ripetuta e un lavoro eccessivamente faticoso possono aggravare una malattia o una condizione morbosa.

Il termine “fattore di rischio” viene comunemente utilizzato per descrivere fattori che sono associati positivamente con il rischio di sviluppare una malattia, ma che non sono sufficienti a determinarla. Il concetto si è dimostrato utile nella realizzazione pratica di un certo numero di programmi di prevenzione (per esempio Chigan 1988). Alcuni fattori di rischio (come il fumo di tabacco) sono associati a diverse malattie, e alcune malattie (per esempio la coronaropatia) sono associate a diversi fattori di rischio. Gli studi epidemiologici possono misurare il contributo relativo di ciascun fattore al manifestarsi della malattia e alla potenziale riduzione di malattia che deriva dall'eliminazione di ciascun fattore di rischio.

L'effetto di due o più cause che interagiscono tra loro è spesso superiore a quello che ci si aspetterebbe sommando i singoli effetti. Un esempio di questo fenomeno, detto interazione, è rappresentato dal rischio particolarmente elevato di cancro del polmone in persone che fumano e che sono contemporaneamente esposte a polvere di asbesto (tabella 1.3); il rischio di cancro del polmone in questo gruppo è molto più alto di quanto risulterebbe se si sommasse semplicemente il rischio del fumo al rischio dell'esposizione a polvere di asbesto.

Interazione

Inferenza causale è il termine utilizzato per definire il processo con il quale si determina la probabilità che associazioni osservate siano causali; in questo processo è compreso anche l'utilizzo di linee guida e la formulazione di pareri. Prima di valutare se un'associazione può essere causale, devono essere escluse altre spiegazioni, come il caso, l'errore sistematico e il confondimento. Nei capitoli 3 e 4 si è descritto come questi fattori debbono essere valutati. I vari stadi nella valutazione del tipo di rapporto tra una possibile causa e un effetto sono presentati nella figura 5.3.

Determinare le cause di una malattia

dell'effetto vengono compiute nello stesso tempo e l'effetto può, in realtà, alterare l'esposizione (pagine 42-45). Nei casi in cui la causa è rappresentata da un'esposizione che può sussistere a diversi livelli, perché esista vera relazione temporale è essenziale che si raggiunga un livello abbastanza elevato prima che la malattia si manifesti. Misurazioni ripetute dell'esposizione in più momenti e in diversi luoghi possono rafforzare l'evidenza.

La figura 5.4 è un esempio di una serie temporale di misurazioni di esposizione e di effetto. Essa illustra un aumento improvviso in Gran Bretagna dell'uso, da parte dei guidatori, delle cinture di sicurezza dopo che queste furono rese obbligatorie nel gennaio 1983. L'incidenza degli infortuni diminuì immediatamente. Poiché le cifre riguardano gli infortuni nel loro complesso, includendo cioè guidatori e passeggeri, esse possono sottostimare la riduzione dell'incidenza degli infortuni stradali tra i guidatori. Gli andamenti temporali sono fortemente indicativi di un effetto protettivo delle cinture di sicurezza. Uno studio di coorte impostato prima del 1983 avrebbe potuto misurare l'effetto dell'uso delle cinture di sicurezza in modo più accurato.

Un'associazione è plausibile, e pertanto più facilmente causale, se è coerente con altre conoscenze. Per esempio esperimenti di laboratorio possono chiarire con quale meccanismo l'esposizione a un particolare fattore potrebbe indurre quelle modificazioni associate all'effetto misurato. Tuttavia, la plausibilità biologica è un concetto relativo, e associazioni apparentemente non plausibili possono, alla fine, dimostrarsi causali. Per esempio, negli anni '30 dello scorso secolo l'idea predominante sulla causa del colera era quella

Plausibilità

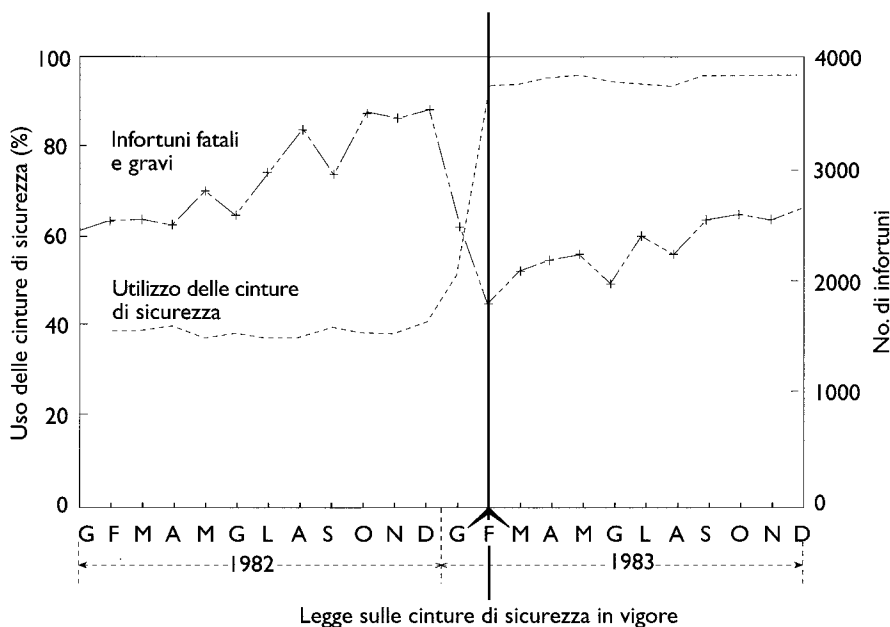
Relazione temporale	La causa precede l'effetto? (Essenziale)
Plausibilità	L'associazione è coerente con altre conoscenze? (Meccanismo di azione; evidenza proveniente da animali da esperimento)
Coerenza	Simili risultati si sono visti in altri studi?
Forza	Qual è la forza dell'associazione tra la causa e l'effetto? (Rischio relativo)
Relazione dose-risposta	L'aumento dell'esposizione alla possibile causa è associato all'aumento dell'effetto?
Reversibilità	Il rimuovere una possibile causa porta alla riduzione del rischio di malattia?
Disegno dello studio	L'evidenza è basata su un valido disegno dello studio?
Giudicare l'evidenza	Quante linee di evidenza portano alla conclusione?

Tabella 5.1

Linee guida per la causalità

del “miasma” piuttosto che del contagio. L'ipotesi del contagio non era sostenuta dall'evidenza sino a quando non venne pubblicato il lavoro di Snow; solo molto più tardi Pasteur e i suoi colleghi identificarono l'agente causale. La mancanza di plausibilità può semplicemente riflettere la mancanza di conoscenze mediche. Lo scetticismo che ancora esiste sugli effetti terapeutici dell'agopuntura e sulla omeopatia può essere almeno in parte attribuibile alla mancanza di informazioni su di un plausibile meccanismo biologico.

Esempio di situazione opposta è rappresentato dallo studio delle conseguenze sulla salute di una esposizione al piombo a bassi livelli. Esperimenti sugli animali indicano un effetto del piombo sul sistema nervoso centrale; sono pertanto plausibili effetti simili in uno studio epidemiologico su bambini, anche se, a causa di potenziali fattori confondenti e di difficoltà di misurazione, gli studi epidemiologici hanno mostrato risultati contrastanti. Tuttavia la valutazione di tutti i dati epidemiologici disponibili porta alla conclusione che si verificano veramente effetti sui bambini a un livello basso di esposizione al piombo (Mushak et al. 1989).



WHO 92339

Figura 5.4

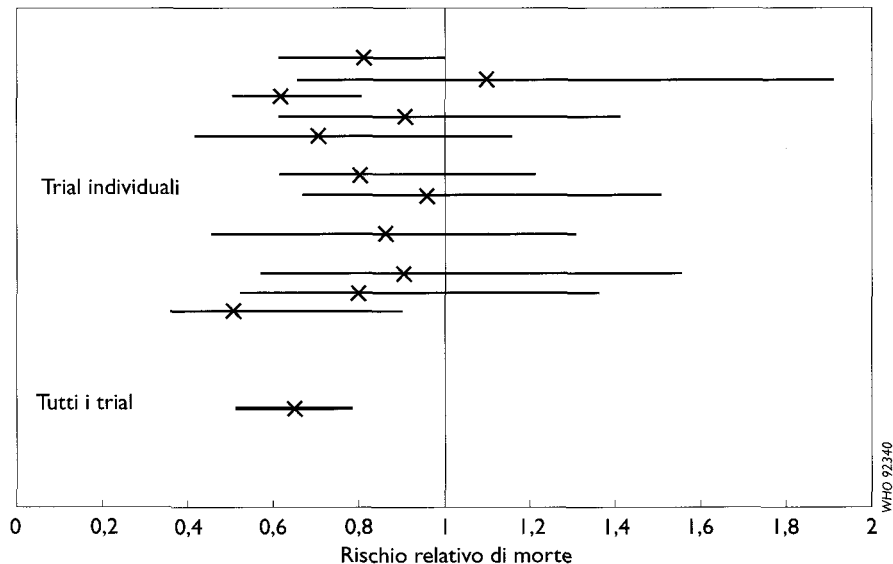
Frequenza dell'utilizzo di cinture di sicurezza e numero di casi di infortunio in Gran Bretagna

Fonte: United Kingdom Statistical Service, 1984. Riprodotta in *The Quarterly Journal*, 6 (3): 10 (1984)

L'esistenza di coerenza viene dimostrata quando diversi studi offrono gli stessi risultati. L'applicazione di questo criterio è particolarmente importante quando in situazioni diverse viene utilizzata una certa variabilità nei disegni degli studi, poiché la probabilità che tutti gli studi stiano commettendo lo stesso errore viene in questo modo ridotta al minimo. Tuttavia, una mancanza di coerenza non esclude un'associazione causale, perché in certi studi diversi livelli di esposizione e altre condizioni possono ridurre l'impatto del fattore causale. Inoltre, quando occorre interpretare i risultati di diversi studi, bisogna dare maggiore importanza a quelli progettati meglio.

Sono disponibili tecniche per accorpare i risultati di un certo numero di studi che abbiano preso in esame lo stesso problema, in modo particolare i trial randomizzati controllati. Questa tecnica, detta meta-analisi, combina i risultati di un numero di trial ben progettati, ognuno dei quali può riguardare un campione relativamente piccolo, al fine di ottenere una migliore valutazione globale dell'effetto (Sacks et al. 1987).

La figura 5.5 illustra i risultati di 11 trial sull'uso dei β -bloccanti per la prevenzione della morte dopo infarto miocardico. Una ragione importante per l'apparente incoerenza dei risultati risiede nel fatto che alcuni tra i primi studi sull'argomento furono condotti su piccoli campioni. Il rischio relativo



WHO 92340

Meta-analisi di trial selezionati randomizzati di β -bloccanti nella prevenzione delle morti successive a infarto miocardico

Figura 5.5

Fonte: Yusuf et al., 1985. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

stimato in ciascuno studio è indicato da una croce; le linee orizzontali indicano gli intervalli di confidenza del 95%. Per i dati aggregati che provengono da tutti i trial e che coprono un vasto numero di eventi l'intervallo di confidenza del 95% è molto ristretto. Globalmente è stato messo in evidenza che il trattamento con β -bloccanti dopo infarto miocardico riduce il tasso di mortalità in media di circa il 35%; l'intervallo di confidenza del 95% dimostra che la riduzione del tasso di mortalità è almeno del 20% e potrebbe arrivare al 50%.

Forza dell'associazione

Una forte associazione tra una possibile causa e un effetto, così come risulta dalla misura delle dimensioni del rapporto di rischio (rischio relativo, pagine 35-36), è più probabile che sia causale che non una associazione debole, che potrebbe risentire dell'influenza di confondimento o di bias. Rischi relativi maggiori di due possono essere considerati forti. I fumatori di sigaretta, per esempio, hanno un aumento di circa due volte del rischio di infarto miocardico acuto rispetto ai non fumatori. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio di cancro del polmone nei fumatori rispetto ai non fumatori aumenta da quattro a venti volte. Tuttavia, tali associazioni molto forti sono rare in epidemiologia.

Il fatto che un'associazione sia debole non esclude che possa essere causale; la forza di un'associazione dipende dalla prevalenza relativa di altre possibili cause. Per esempio, in studi osservazionali sono state trovate deboli associazioni tra la dieta e il rischio di cardiopatia coronarica; sebbene siano stati condotti studi sperimentali su popolazioni selezionate, nessun trial pienamente soddisfacente è stato completato su questo argomento. Nonostante ciò generalmente si pensa che la dieta sia un importante fattore causale dell'alto tasso di coronaropatia in molti paesi sviluppati.

La più probabile ragione che spiega la difficoltà di identificare la dieta come un fattore di rischio di coronaropatia risiede nel fatto che le diete sono piuttosto omogenee all'interno delle popolazioni, e che la variazione nel tempo per un singolo individuo è maggiore di quella tra un soggetto e l'altro della popolazione. Se ogni persona segue più o meno la stessa dieta non è possibile identificare la dieta come un fattore di rischio. Di conseguenza acquista importanza l'evidenza ecologica. Questa particolare situazione è stata definita come quella degli individui malati e delle popolazioni malate (Rose 1985), definizione che sta a significare come in molti paesi sviluppati intere popolazioni siano a rischio per un fattore dannoso.

Relazione dose-risposta

Una relazione dose-risposta si ha quando cambiamenti nel livello di una possibile causa sono associati a cambiamenti nella prevalenza o incidenza

dell'effetto (pagine 19-23). La tabella 5.2 descrive il rapporto dose-risposta tra livello di rumore e perdita dell'udito: la prevalenza della perdita dell'udito aumenta con il livello di rumore e con il tempo di esposizione.

La dimostrazione di un chiaro rapporto dose-risposta in studi privi di bias offre una forte evidenza di rapporto causale tra l'esposizione o la dose (pagina 138) e la malattia.

Quando la rimozione di una possibile causa ottiene come risultato una riduzione del rischio di malattia, la probabilità che l'associazione sia causale viene rafforzata. Smettere di fumare sigarette, per esempio, è associato alla riduzione del rischio di cancro polmonare rispetto al rischio proprio delle persone che continuano a fumare. Questa constatazione accresce la probabilità che il fumo di sigaretta causi cancro polmonare. Se la causa porta rapidamente a cambiamenti irreversibili che successivamente generano malattia, sia in presenza sia in assenza di esposizione continuativa (come nel caso di infezione da HIV), allora la reversibilità non può essere tenuta in considerazione come una condizione per la causalità.

Reversibilità

La capacità di un disegno di studio di provare la causalità rappresenta una delle considerazioni più importanti (tabella 5.3). La migliore evidenza viene offerta da trial randomizzati controllati ben disegnati e condotti da esperti (pagina 50). Raramente comunque questi tipi di studio offrono evidenze, e di solito esse riguardano solo gli effetti di un trattamento e di campagne di prevenzione. Altri studi sperimentali, come trial sul campo e trial di comunità, sono utilizzati raramente per studiare la causalità. L'evidenza proviene per lo

Disegno dello studio

Livello medio di rumore durante una giornata lavorativa di 8 ore (decibel)	Periodo di esposizione (anni)		
	5	10	40
<80	0	0	0
85	1	3	10
90	4	10	21
95	7	17	29
100	12	29	41
105	18	42	54
110	26	55	62
115	36	71	64

Tabella 5.2
Percentuale di persone con perdita dell'udito

più da studi osservazionali (pagina 38); quasi tutta l'evidenza sulle conseguenze del fumo sulla salute deriva da studi osservazionali.

Dopo i trial randomizzati controllati gli studi di coorte rappresentano il miglior tipo di disegno, dato che, se ben condotti, il bias viene ridotto al minimo; anch'essi, però, non sono sempre fattibili. Sebbene gli studi caso-controllo siano soggetti a diverse forme di bias, i risultati di vaste indagini di questo tipo, ben disegnate, forniscono una valida evidenza della natura causale di un'associazione; spesso è necessario esprimere valutazioni in assenza di dati provenienti da altri tipi di studio. Gli studi trasversali hanno minore possibilità di provare la causalità, poiché essi non forniscono evidenza diretta sulla sequenza temporale degli avvenimenti.

Gli studi ecologici forniscono il tipo meno soddisfacente di evidenza sulla causalità, dato il pericolo di estrapolare agli individui, in modo non corretto, dati ottenuti a livello di regioni o di nazioni (pagina 41). Tuttavia, per certe esposizioni che normalmente non possono essere misurate individualmente (quali inquinamento atmosferico, residui di pesticidi nel cibo, fluoro nell'acqua potabile), l'evidenza proveniente da studi ecologici è molto importante; solo molto raramente, però, è stata considerata adeguata per stabilire la causalità. Nel 1968 in Inghilterra e nel Galles la vendita di broncodilatatori senza ricetta fu bloccata perché si era notato che l'aumento delle morti per asma, registrato nel periodo 1959-66, coincideva con un aumento nella vendita dei broncodilatatori. Sebbene l'evidenza che collegava l'uso dei broncodilatatori con la morte degli asmatici fosse molto limitata, l'evidenza ecologica fu giudicata sufficiente; vent'anni dopo questo rapporto è ancora oggetto di discussione e ha attinenza con il recente aumento delle morti per asma tra i giovani in Nuova Zelanda (Crane et al. 1989).

Giudicare l'evidenza

Purtroppo non esistono criteri del tutto affidabili per determinare se un'associazione è causale o no. L'inferenza causale è di solito un tentativo sperimentale e i pareri devono essere espressi sulla base dell'evidenza disponibile: l'incertezza rimane sempre. L'evidenza è spesso conflittuale: quando

Tabella 5.3

Capacità relativa di diversi tipi di studio di "provare" la causalità

Tipo di studio	Capacità di "provare" la causalità
Trial randomizzati controllati	Forte
Studi di coorte	Moderata
Studi caso-controllo	Moderata
Studi trasversali	Debole
Studi ecologici	Debole

debbono essere prese decisioni bisogna dare ai diversi tipi di evidenza il giusto peso. Nel giudicare i diversi aspetti della causalità di cui si è detto sopra, la corretta relazione temporale è essenziale; una volta stabilita, il peso maggiore può essere dato alla plausibilità, alla coerenza e alla relazione dose-risposta. La probabilità di un'associazione causale aumenta quando molti e diversi tipi di evidenza portano alla stessa conclusione. L'evidenza che proviene da studi ben disegnati è particolarmente importante, soprattutto se questi sono condotti in una varietà di luoghi diversi.

5.1 Che cos'è l'inferenza causale?

5.2 Commenta l'affermazione: "L'epidemiologia è l'unica disciplina scientifica essenziale per l'inferenza causale".

5.3 Elenca i criteri comunemente utilizzati per valutare la natura causale delle associazioni osservate.

5.4 In uno studio caso-controllo è stata dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra l'uso di un farmaco contro l'asma e il rischio di morte per asma nei giovani. Sulla base di questo risultato, raccomanderesti il ritiro del farmaco?

5.5 Durante un episodio epidemico di una malattia neurologica grave dalle cause sconosciute, le famiglie dei pazienti suggeriscono che la causa possa essere l'olio per cucinare adulterato di una particolare marca. Sulla base dei criteri di causalità riportati nella tabella 5.1, che cosa proveresti a dimostrare per prima cosa? Quale tipo di studio sarebbe adatto? A quale stadio si dovrebbe intervenire se si raccogliessero evidenti prove del fatto che proprio l'olio possa essere la causa?

**Domande
di verifica**

Le finalità della prevenzione

Il declino nel tasso di mortalità che si verificò durante il XIX secolo in Gran Bretagna fu da attribuire principalmente alla diminuzione delle morti per malattie infettive. Un simile declino si sta osservando ora in molti paesi in via di sviluppo, principalmente come risultato di un generale miglioramento nelle condizioni di vita, soprattutto nel campo della nutrizione e delle misure igieniche. È stato raggiunto un significativo grado di controllo per certe malattie grazie a specifiche misure preventive (per esempio, la immunizzazione contro la poliomielite), mentre, in generale, il ruolo di specifiche terapie mediche è stato limitato.

La figura 6.1 evidenzia i tassi di mortalità per tubercolosi in Inghilterra e nel Galles nel periodo 1840-1968, e indica i momenti in cui sono state introdotte specifiche misure preventive e terapeutiche. La maggior parte della diminuzione nella mortalità si registrò prima di questi interventi, e venne attribuita a miglioramenti nel tipo di alimentazione e nelle condizioni igienico-sanitarie. Rimangono ancora oggetto di discussione i contributi sia della prevenzione, sia degli interventi medici e chirurgici nel recente declino della mortalità per malattie cardiovascolari in diversi paesi sviluppati; nonostante ciò vi è una forte evidenza che suggerisce come la prevenzione abbia avuto un'influenza preminente.

Nella figura 6.2 vengono evidenziati i diversi contributi delle condizioni croniche e infettive alla mortalità complessiva negli Stati Uniti nel periodo 1900-1973. Nel 1900 circa il 40% dei decessi veniva attribuito a 11 malattie infettive, il 19% a 3 condizioni croniche (coronaropatia, ictus e cancro), il 4% a incidenti e il resto (37%) a tutte le altre cause. Entro i primi anni '70 solo il 6% delle morti veniva attribuito alle stesse 11 malattie infettive, il 59% alle stesse 3 condizioni croniche, l'8% a incidenti e il 27% ad altre cause.

Le mutazioni nel tempo, tuttavia, vengono influenzate dalle modificazioni nella struttura per età della popolazione, così come dall'incremento e dalla diminuzione delle malattie epidemiche. Le modificazioni nel corso del tempo dei tassi di mortalità nei paesi sviluppati sono state particolarmente evidenti tra i gruppi di età più giovane, tra i quali infatti le malattie infettive risultavano responsabili della maggior parte della mortalità; gli incidenti stradali sono ora la causa principale di morte tra i bambini in molti paesi sviluppati. L'aumento nella mortalità proporzionale dovuto a cardiopatia, cancro e ictus, come si osserva nella figura 6.2, è in parte spiegato dall'aumento del numero di persone anziane nella popolazione. Per valutare in modo corretto gli andamenti è necessario condurre un'analisi dei dati specifici per età, o standardizzati secondo l'età.

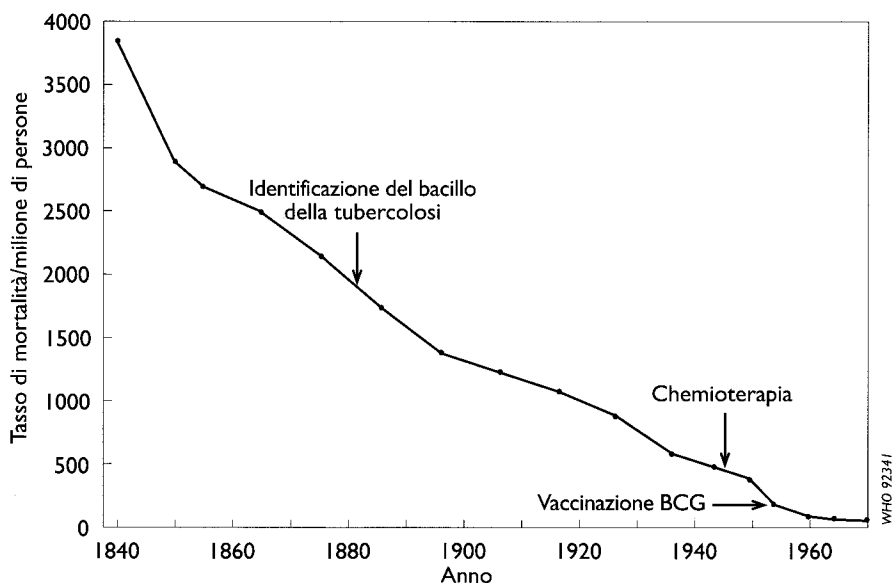


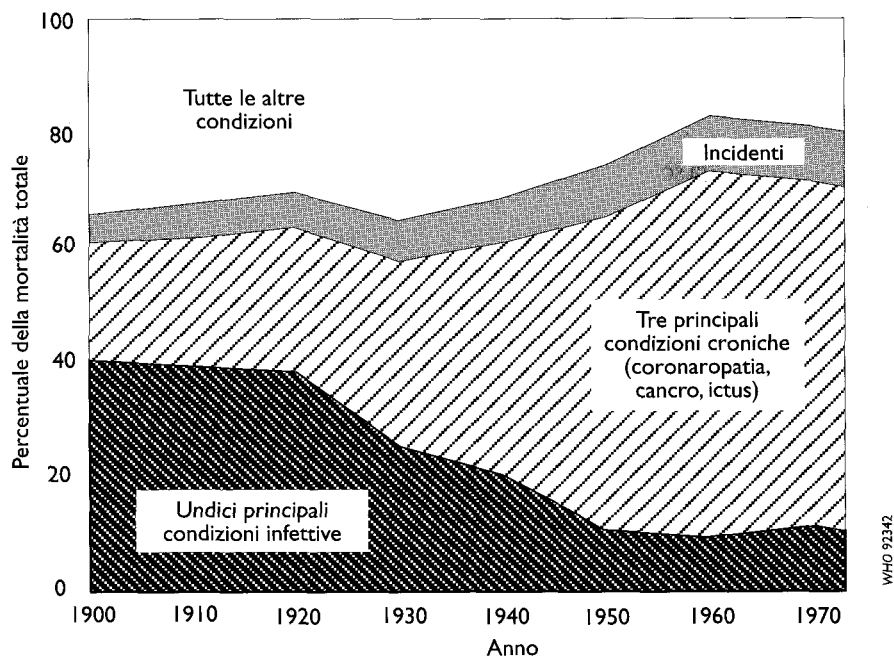
Figura 6.1

Tassi di mortalità per tubercolosi standardizzati secondo l'età in Inghilterra e nel Galles, 1840-1968

Fonte: McKeown, 1976. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Le continue modificazioni nel tempo degli andamenti di mortalità e morbosità nei vari paesi stanno a indicare che le cause più importanti di malattia possono essere prevenute. Un'altra prova di ciò è data dalla diversa distribuzione geografica nella frequenza di malattia all'interno di un paese e tra un paese e l'altro, e dall'osservazione del fatto che gli emigranti lentamente fanno propri i modelli di malattia tipici della popolazione ospite. Per esempio i tassi di cancro dello stomaco nelle persone nate alle Hawaii da genitori giapponesi è inferiore a quella registrata in Giappone (Haenszel et al. 1972). Il fatto che debba trascorrere una generazione prima che i tassi diminuiscano suggerisce l'importanza che riveste un'esposizione come la dieta già nei primi anni di vita.

L'epidemiologia, identificando le cause modificabili di malattia, può giocare un ruolo centrale nei confronti della prevenzione. I numerosi studi epidemiologici sulla coronaropatia condotti nel corso degli ultimi 40 anni hanno identificato le dimensioni del problema, le cause più importanti e le strategie più appropriate per la sua prevenzione e il suo controllo, contribuendo così a far diminuire la mortalità in diversi paesi. Analogamente l'epidemiologia ha aiutato a ridurre l'incidenza delle malattie professionali, delle malattie di origine alimentare e delle lesioni come conseguenza di incidenti stradali.



WHO 92342

Cambiamenti nel contributo di condizioni croniche e infettive alla mortalità totale negli Stati Uniti, 1900-1973

Figura 6.2

Fonte: McKinlay et al. 1989. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Oltre agli epidemiologi altri specialisti sono impegnati nella prevenzione, e tra questi gli ingegneri sanitari, gli esperti del controllo dell'inquinamento, i chimici ambientali, il personale di assistenza sanitaria, i sociologi medici, gli psicologi e gli economisti sanitari. La necessità di programmi di prevenzione è ormai riconosciuta e accettata in tutti i paesi, dal momento che i limiti della medicina moderna nel guarire le malattie stanno diventando sempre più evidenti e i costi delle cure mediche sono in continuo aumento.

Livelli di prevenzione

Si possono identificare quattro livelli di prevenzione, corrispondenti a diverse fasi nello sviluppo di malattia (tabella 6.1):

- primordiale
- primario
- secondario
- terziario.

Tutti sono importanti e complementari, sebbene la prevenzione primordiale e quella primaria contribuiscano maggiormente alla salute e al benessere dell'intera popolazione.

Prevenzione primordiale

Questo livello di prevenzione, che è stato riconosciuto in tempi più recenti, fu identificato come il risultato dell'espandersi delle conoscenze nell'epidemiologia delle malattie cardiovascolari. È noto come la cardiopatia coronarica si verifichi su larga scala solo se è presente la causa fondamentale di base, e cioè una dieta ricca in grassi animali saturi.

Nei paesi in cui questo fattore causale è largamente assente, come in Cina e Giappone, la coronaropatia rimane una causa rara di mortalità e morbosità nonostante l'alta frequenza di altri importanti fattori di rischio come il fumo di sigaretta e l'ipertensione (Blackburn 1979). Nonostante ciò il cancro

Tabella 6.1
Livelli di prevenzione

Livello di prevenzione	Fase della malattia	Popolazione-obiettivo
Primordiale	Condizioni di base che portano alla causalità	Popolazione totale e gruppi selezionati
Primario	Fattori causali specifici	Popolazione totale, gruppi selezionati e individui sani
Secondario	Stadio precoce della malattia	Pazienti
Terziario	Stadio avanzato della malattia (trattamento, riabilitazione)	Pazienti

polmonare legato al fumo sta aumentando, e i casi di ictus dovuti a pressione alta sono numerosi in Cina e in Giappone.

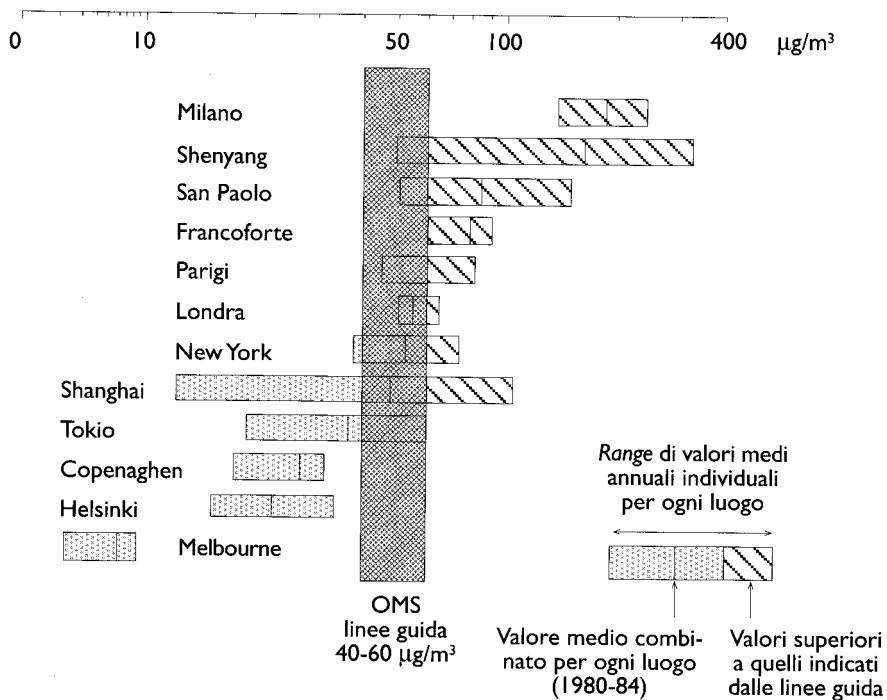
Lo scopo della prevenzione primordiale è quello di evitare l'emergere e lo stabilizzarsi di quei modelli di vita sociali, economici e culturali che notoriamente contribuiscono a un elevato rischio di malattia. La mortalità per malattie infettive sta diminuendo in molti paesi in via di sviluppo e l'aspettativa di vita sta aumentando. Di conseguenza, condizioni morbose non contagiose, e in particolare lesioni non intenzionali, cancro e coronaropatia, acquistano un'importanza relativa maggiore come problemi di sanità pubblica anche prima che le malattie infettive e parassitarie siano state poste completamente sotto controllo.

In alcuni paesi in via di sviluppo la coronaropatia sta assumendo importanza in quei gruppi di popolazione urbana con reddito medio ed elevato che hanno già acquisito un comportamento ad alto rischio. Contemporaneamente allo sviluppo socioeconomico ci si può attendere che i fattori di rischio si diffondano sempre di più, portando a un aumento considerevole nelle malattie cardiovascolari.

La prevenzione primordiale è necessaria anche per quanto riguarda gli effetti globali dell'inquinamento dell'aria (effetto serra, pioggia acida, diminuzione dello strato dell'ozono) e gli effetti sulla salute dello smog urbano (malattie polmonari e cardiache). Per esempio la concentrazione di biossido di zolfo nell'atmosfera in molte grandi città supera la soglia massima stabilita dall'OMS (figura 6.3). Per salvaguardare la salute nella maggior parte dei paesi sono necessari programmi politici pubblici diretti a eliminare le cause di base per lo sviluppo di questi rischi.

Purtroppo l'importanza della prevenzione primordiale in molti casi è stata compresa troppo tardi. In molti paesi le cause di base all'origine di specifiche malattie sono già presenti, anche se le epidemie che ne risultano possano ancora essere in fase di sviluppo. Il fumo di sigaretta sta aumentando rapidamente in molti paesi in via di sviluppo, mentre il consumo complessivo di sigarette in molti paesi sviluppati sta diminuendo (figura 6.4). Una epidemia di cancro polmonare può svilupparsi nel giro di trent'anni in quei paesi nei quali solo recentemente è stata pubblicizzata la vendita di sigarette. Si calcola che in Cina, entro il 2010, le morti per malattie legate al fumo saranno oltre due milioni l'anno, se non verranno presi importanti provvedimenti per ridurre il fumo (Crofton 1987).

Una prevenzione primordiale che sia efficace in questo campo richiede una forte azione governativa, sia di regolamentazione sia fiscale, per fermare



WHO 92487

Figura 6.3

Schema riassuntivo dei livelli annuali di biossido di zolfo in città selezionate
Fonte: OMS/UNEP, 1988

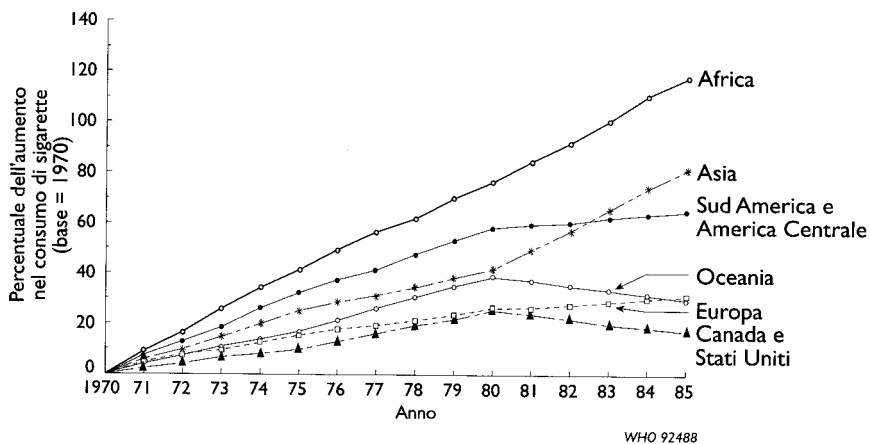


Figura 6.4

Modificazione nel consumo totale di sigarette prodotte in 6 aree, 1970-1985
Fonte: Masironi e Rothwell, 1988

la promozione commerciale delle sigarette e l'instaurarsi dell'abitudine al fumo. Pochissimi governi hanno dimostrato la volontà politica di agire a favore della prevenzione delle epidemie causate dal fumo. Tutti i paesi devono evitare la diffusione di abitudini di vita e di modelli di consumi malsani prima che questi entrino a far parte della loro società e della loro cultura. Quanto più tempestivi saranno gli interventi tanto più favorevole sarà il rapporto costo/efficacia (Manton 1988).

La prevenzione primordiale per la coronaropatia dovrebbe comprendere: politiche nazionali e programmi sulla nutrizione che coinvolgano il settore dell'agricoltura, l'industria alimentare, e il settore import/export degli alimenti, politiche di ampio respiro intese a dissuadere dal fumo, programmi per la prevenzione dell'ipertensione e programmi per promuovere una regolare attività fisica. L'esempio del fumo dimostra la necessità di un forte impegno governativo per una prevenzione primordiale efficace.

Lo scopo della prevenzione primaria è quello di limitare l'incidenza di malattia controllando le cause e i fattori di rischio. L'alta incidenza delle coronaropatie nella maggior parte dei paesi sviluppati è dovuta agli alti livelli dei fattori di rischio nella popolazione presa nel suo complesso e non a problemi di una minoranza. Il rapporto tra il colesterolo sierico e il rischio di coronaropatia è evidenziato nella figura 6.5. La distribuzione del colesterolo è leggermente deviata verso destra. Solo una piccola minoranza della popolazione ha un livello di colesterolo sierico superiore a 8 mmol/l ed è cioè a rischio molto alto di coronaropatia. La maggior parte delle morti attribuibili a coronaropatia si verifica tra soggetti con tasso di colesterolo su livelli intermedi, quali quelli della maggior parte della popolazione. In questo caso la prevenzione primaria dipende dalla diffusione dei cambiamenti che riducono il rischio medio nell'intera popolazione. La possibilità più concreta di fare ciò è spostare l'intera distribuzione a un livello inferiore. Questo tipo di approccio viene confermato dal confronto tra la distribuzione del colesterolo sierico in Giappone e in Finlandia (figura 6.6). Le due distribuzioni si sovrappongono in piccola parte: persone con alti livelli di colesterolo in Giappone, in Finlandia sarebbero considerate a basso livello. Il tasso di mortalità per coronaropatia in Giappone è circa un decimo del tasso in Finlandia. Sono stati proposti obiettivi concreti circa il livello medio di colesterolo da raggiungere ai fini di una prevenzione primaria (figura 6.7).

*Prevenzione
primaria*

Un altro esempio di prevenzione primaria rivolta virtualmente a tutta la popolazione è la riduzione dell'inquinamento atmosferico delle città attraverso la limitazione del biossido di zolfo e di altri gas di scarico provenienti da automobili, industrie e riscaldamento domestico. È stata proposta una serie di

linee guida sulla qualità dell'aria (OMS 1987d) che, una volta applicate, dovrebbero condurre a una prevenzione primaria. In molte città i valori segnalati dalle linee guida vengono superati (figura 6.3).

Un approccio simile può essere applicato nell'industria, dove prevenzione primaria significa riduzione dell'esposizione fino a raggiungere livelli che non danneggiano la salute. Idealmente i rischi dovrebbero essere eliminati completamente; per esempio il benzene, un solvente che provoca il cancro, è stato proibito nell'industria in molti paesi. Se ciò non è possibile possono essere fissati limiti di massima esposizione professionale, e in effetti così è avvenuto nella maggior parte dei paesi.

Ulteriori esempi di prevenzione primaria sono l'uso del preservativo per prevenire l'infezione da HIV e il diffondersi presso i tossicodipendenti dell'abitudine di cambiare l'ago per prevenire il diffondersi dell'epatite B e dell'infezione da HIV. Programmi educativi che rendano le persone consapevoli delle modalità di trasmissione dell'HIV e che indichino quali siano i comportamenti corretti per evitarne la diffusione rappresentano una parte essenziale della prevenzione primaria di questa malattia. Un altro metodo

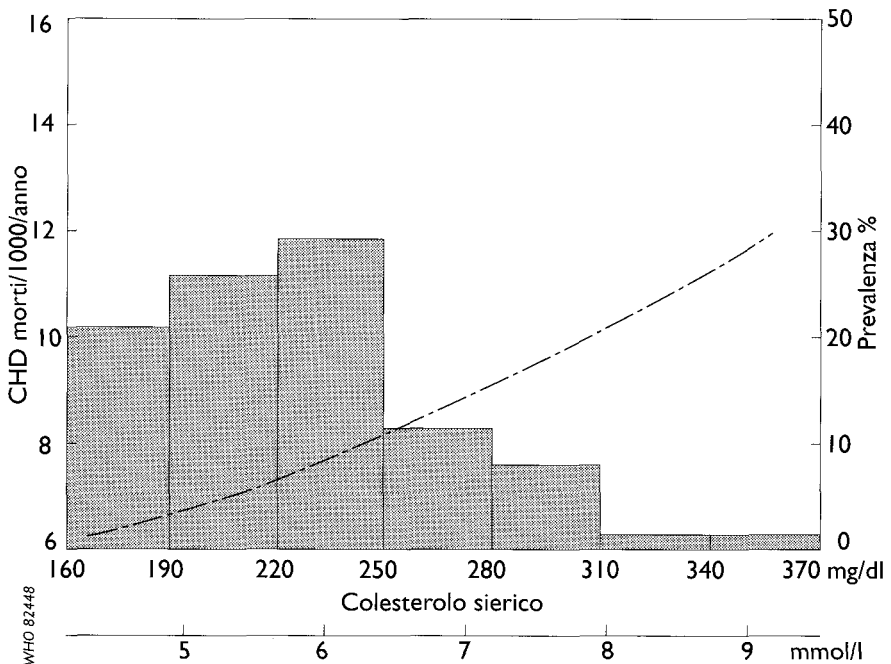
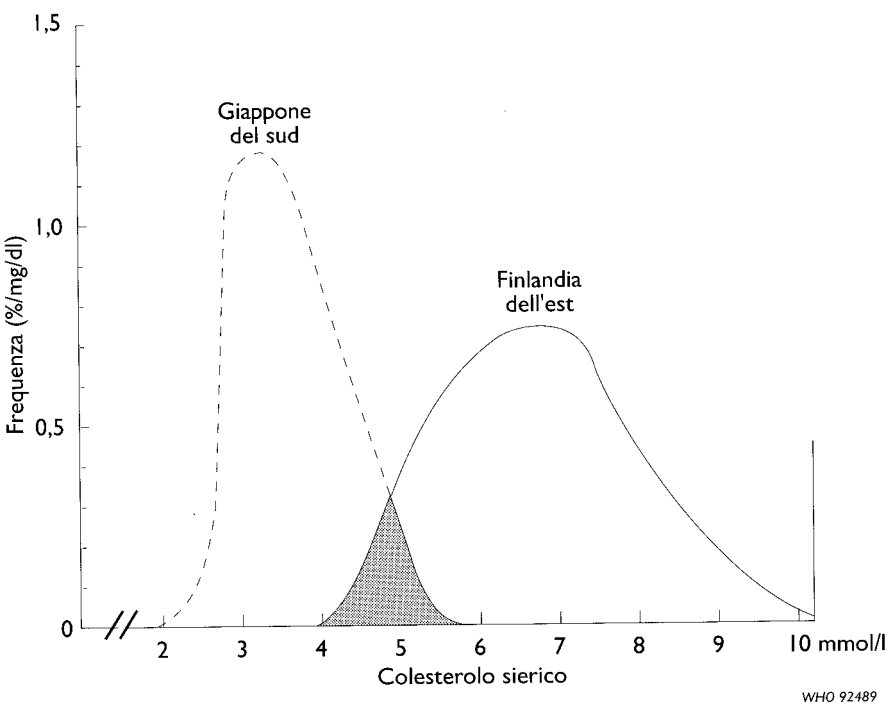


Figura 6.5

Rapporto tra colesterolo sierico (istogramma) e mortalità per coronaropatia (linea spezzata) in uomini tra i 55 e i 64 anni

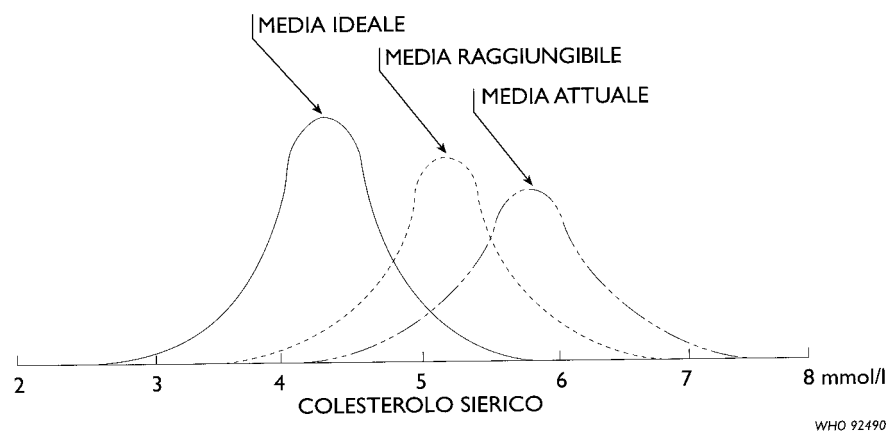
Fonte: OMS, 1982



Distribuzione dei livelli di colesterolo in Giappone e in Finlandia

Fonte: OMS, 1982

Figura 6.6



Obiettivi per i livelli medi di colesterolo sierico nella popolazione

Fonte: OMS, 1982

Figura 6.7

importante per evitare malattie infettive trasmissibili è l'uso dell'immunizzazione sistematica, come è avvenuto per l'eradicazione del vaiolo.

La prevenzione primaria comporta due strategie che spesso sono complementari e che riflettono due diversi punti di vista relativamente all'eziologia. La prima strategia si focalizza sulla popolazione intera con lo scopo di ridurre il rischio medio (strategia "di popolazione"), la seconda è incentrata solo sulle persone ad alto rischio legato a una particolare esposizione (strategia individuale "ad alto rischio"). Studi epidemiologici hanno dimostrato che, sebbene la strategia individuale "ad alto rischio", che mira a proteggere gli individui più esposti, sia efficiente soprattutto per quelle persone a maggior rischio di una malattia specifica, queste persone possono contribuire solo in misura ridotta al peso complessivo della malattia nella popolazione. In questo caso dovrebbero essere applicate la strategia di popolazione o una combinazione di entrambe le strategie. I vantaggi e gli svantaggi delle due strategie sono riassunti nella tabella 6.2.

Il principale vantaggio della strategia di popolazione è rappresentato dal fatto che essa non richiede l'identificazione del gruppo ad alto rischio. Il suo principale svantaggio è dato dal fatto che essa offre poco beneficio agli individui, perché il rischio assoluto di malattia per ognuno di loro è abbastanza basso. Per esempio la maggior parte delle persone utilizzerà la cintura di sicurezza, quando guida, per tutta la vita senza mai essere coinvolta in un incidente. L'utilizzo ormai diffuso delle cinture di sicurezza ha portato benefici a molte società, ma poco beneficio evidente alla maggior parte degli

Tabella 6.2

Vantaggi e svantaggi delle strategie di prevenzione primaria

Strategia di popolazione	Strategia per individui ad alto rischio
<i>Vantaggi</i>	
Radicale	Adatta all'approccio individuale
Ampia potenzialità per l'intera popolazione	Soggetto motivato
Appropriata dal punto di vista comportamentale	Medico motivato
	Rapporto rischio/beneficio favorevole
<i>Svantaggi</i>	
Scarso beneficio per gli individui	Difficoltà nell'identificare individui ad alto rischio
Scarsa motivazione del soggetto	Effetto temporaneo
Scarsa motivazione del medico	Effetto limitato
Il rapporto rischio/beneficio può essere basso	Non appropriata dal punto di vista comportamentale

Adattata da Rose, 1985

individui. Questo fenomeno è stato chiamato il paradosso della prevenzione (Rose 1985).

Per quanto riguarda la strategia ad alto rischio, sono molto indicati programmi per smettere di fumare, dal momento che la maggior parte dei fumatori desidera abbandonare questa abitudine e sia i singoli fumatori sia i medici interessati sono normalmente fortemente motivati. È probabile che i benefici di un intervento diretto agli individui ad alto rischio superino gli svantaggi, quali gli effetti a breve termine della sospensione della nicotina. Se la strategia ad alto rischio ha successo, essa risulta vantaggiosa anche per i non fumatori perché riduce il fumo passivo. Lo svantaggio della strategia ad alto rischio è che normalmente essa richiede un programma di screening per identificare il gruppo ad alto rischio, cosa che spesso è difficile e costosa.

La prevenzione secondaria mira a guarire i pazienti e a ridurre le conseguenze più serie di malattia mediante una diagnosi e un trattamento precoci. Essa comprende tutte quelle misure disponibili sia agli individui, sia alle popolazioni, per riconoscere immediatamente la malattia e intervenire in modo rapido ed efficace; è indirizzata al periodo compreso tra l'inizio della malattia e il normale tempo di diagnosi e ha lo scopo di ridurre la prevalenza della malattia. La prevenzione secondaria può essere applicata solo a quelle malattie la cui storia naturale include un primo periodo in cui queste malattie vengono facilmente identificate e trattate, così da poter fermare la progressione verso uno stadio più grave. I due requisiti principali per un utile programma di prevenzione secondaria sono la possibilità di disporre di un metodo sicuro e accurato per il riconoscimento della malattia, preferibilmente a livello preclinico, e la disponibilità di metodi efficaci di intervento.

*Prevenzione
secondaria*

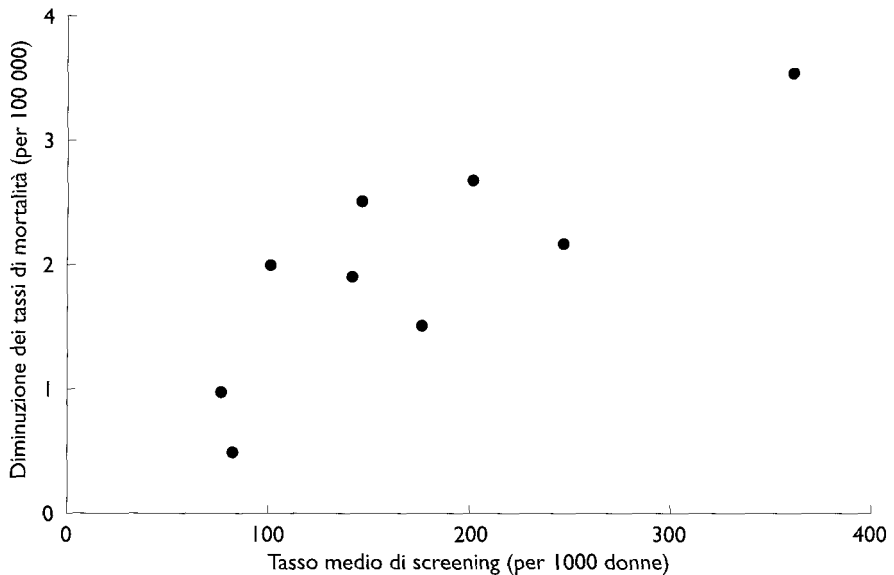
Il cancro cervicale offre un esempio dell'importanza della prevenzione secondaria e illustra anche le difficoltà nella valutazione dei programmi di prevenzione. La figura 6.8 mostra un'associazione tra il tasso di screening e la riduzione del tasso di mortalità per cancro cervicale. Questi risultati, tuttavia, sono stati posti in discussione perché i tassi di mortalità per cancro della cervice uterina stavano già diminuendo prima che iniziassero programmi organizzati di screening. Altri studi sostengono il valore di tali programmi di screening che attualmente sono diffusi in molti paesi.

Un altro esempio è dato dallo screening per fenilchetonuria nei bambini appena nati. Se i bambini affetti da questa condizione vengono identificati alla nascita, si può prescrivere loro una dieta speciale che permetterà di svilupparsi normalmente. Se invece questi bambini non seguono questa dieta, manifesteranno una condizione di ritardo mentale che li porterà ad avere bisogno di

assistenza particolare per tutta la vita. Nonostante il basso tasso di incidenza di questa malattia metabolica (2-4/100 000 nascite), il rapporto costo/efficacia di questi programmi di screening di prevenzione secondaria è alto. Altri esempi di misure di prevenzione secondaria ampiamente utilizzate sono: misurazioni della pressione del sangue e trattamento dell'ipertensione nelle persone di mezza età e in quelle anziane; accertamenti per verificare la perdita dell'udito e indicazioni ai lavoratori delle industrie per proteggersi dall'inquinamento acustico; esami dermatologici e radiografie del torace per la diagnosi di tubercolosi e successivo trattamento.

Prevenzione terziaria

La prevenzione terziaria ha lo scopo di ridurre il progredire o il complicarsi di malattie conclamate e rappresenta un importante aspetto della medicina terapeutica e riabilitativa. Questo tipo di prevenzione consiste in misure intese a ridurre le invalidità e le menomazioni, a diminuire la sofferenza causata da condizioni di salute non buone e a favorire l'adattamento del paziente a condizioni non curabili. È spesso difficile separare la prevenzione terziaria dal trattamento, poiché il trattamento di malattia cronica vede come uno dei suoi scopi principali la prevenzione delle recidive.



WHO 92491

Figura 6.8

Rapporto tra la diminuzione dei tassi di mortalità per cancro della cervice negli anni 1960-62 e 1970-72 e i tassi di screening della popolazione in diverse provincie canadesi

Fonte: Boyes et al., 1977. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

La riabilitazione dei pazienti colpiti da poliomielite, ictus, traumi, cecità e così via è estremamente importante affinché queste persone siano messe in grado di vivere una vita normale. La prevenzione terziaria può significare un notevole miglioramento del benessere individuale e del reddito familiare sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo.

Lo screening è il processo attraverso il quale malattie o difetti non riconosciuti vengono identificati con test che possono essere applicati rapidamente su larga scala. I test di screening selezionano persone che sono chiaramente sane da quelle che potrebbero essere ammalate. Lo screening non è normalmente un accertamento diagnostico, e richiede un'indagine con un appropriato periodo di follow-up e un trattamento idoneo. Di fondamentale importanza è la sicurezza, dato che l'iniziativa di condurre uno screening deriva di solito dal servizio sanitario piuttosto che dalle persone che dovranno essere sottoposte a screening.

Screening

Esistono diversi tipi di screening, ognuno dei quali con un suo specifico scopo:

- *screening di massa*, che implica lo screening di una intera popolazione;
- *screening multiplo o multifasico*, che comprende l'uso contemporaneo di vari test di screening nella stessa occasione;
- *screening mirato a gruppi* con specifiche esposizioni, per esempio gli operai delle fonderie di piombo, spesso utilizzato nel campo della salute ambientale e occupazionale;
- *screening opportunistico*, o *ricerca dei casi*, che è limitato a pazienti che consultano il medico per qualche altro scopo.

I criteri da seguire prima che venga istituito un programma di screening sono stati descritti da Wilson e Jüngner (1968). I principali sono elencati nella tabella 6.3. Essi si riferiscono sia alle caratteristiche della malattia, sia al suo trattamento, sia al test di screening da utilizzare. La malattia dovrebbe essere tale da evolvere in modo grave se non tempestivamente diagnosticata; difetti metabolici congeniti, come la fenilchetonuria, e anche alcuni tipi di cancro, come per esempio il cancro della cervice, rispondono a questi criteri.

I costi di un programma di screening devono essere ponderati in rapporto, da un lato al numero di casi che si mettono in evidenza, dall'altro alle conseguenze della mancata utilizzazione dello screening. In generale dovrebbe essere elevata la prevalenza dello stadio preclinico della malattia nella popolazione sottoposta a screening, ma occasionalmente può essere utile ricorrere a screening anche per malattie di bassa prevalenza che provocano

gravi conseguenze come la fenilchetonuria. La malattia deve avere un tempo iniziale (*lead time*) ragionevolmente lungo, per esempio l'intervallo tra il momento in cui la malattia può essere per la prima volta diagnosticata attraverso lo screening e quello in cui è generalmente diagnosticata in pazienti che si presentano con i sintomi. L'ipertensione ha un tempo iniziale molto lungo, e così pure la perdita dell'udito dovuta al rumore; il cancro del pancreas di solito ha soltanto un tempo iniziale breve. Un tempo iniziale breve comporta una progressione rapida della malattia e il trattamento iniziato dopo lo screening è improbabile che sia più efficace di quello iniziato dopo le normali procedure diagnostiche.

Un trattamento tempestivo dovrebbe essere più efficace nel ridurre la mortalità o la morbosità che non un trattamento iniziato dopo lo sviluppo di una malattia in forma conclamata, come per esempio nel trattamento del cancro cervicale *in situ*. Un trattamento non deve essere soltanto efficace, ma anche ben accetto alle persone che sono asintomatiche e deve essere sicuro. Se il trattamento non è efficace, la diagnosi precoce aumenta solamente il periodo durante il quale il partecipante è consapevole della malattia; questo effetto è conosciuto come bias di lunghezza o bias lunghezza/tempo.

Quando si conduce uno screening mirato in gruppi con particolari esposizioni, i criteri per lo screening non sono necessariamente così rigidi come per lo screening della popolazione generale. Gli effetti sulla salute che vengono prevenuti possono essere minori (per esempio nausea o mal di testa), ma lo screening può avere una priorità elevata se l'effetto riduce la capacità lavorativa e il benessere del paziente. Questo tipo di screening è comune nei posti di lavoro. Oltre a ciò molti effetti sulla salute che derivano dall'esposizione a rischi ambientali sono graduati, e la prevenzione di un effetto minore può allo stesso tempo prevenire effetti più gravi. Lo screening mirato è un intervento richiesto dalla legislazione di molti paesi, per esempio per persone che lavorano con il piombo o l'asbesto, minatori, vittime di un

Tabella 6.3

Criteri per istituire un programma di screening

Malattia	Grave Alta prevalenza dello stadio preclinico Conoscenza della storia naturale Lungo periodo tra i primi segni e la malattia conclamata
Test diagnostico	Sensibile e specifico Semplice ed economico Sicuro e accettabile Affidabile
Diagnosi e trattamento	Presenza di adeguate strutture Disponibilità di un trattamento efficace, accettabile e sicuro

inquinamento ambientale elevato e altri gruppi. Dopo il processo iniziale di screening verranno poi utilizzati test più precisi a seconda del tipo di problema.

Il test di screening in se stesso deve essere poco costoso, di facile applicazione, accettabile per la popolazione, affidabile e valido. Un test è affidabile se fornisce risultati coerenti ed è valido se divide correttamente le persone nel gruppo con malattia e in quello senza malattia in base alle sue caratteristiche di sensibilità e specificità.

- *Sensibilità* è la proporzione di persone realmente malate nella popolazione sottoposta a screening che vengono identificate come tali dal test di screening.
- *Specificità* è la proporzione di persone realmente sane che vengono identificate come tali dal test di screening.

I metodi per calcolare queste misure e i valori predittivi positivi e negativi sono illustrati nella tabella 6.4.

	Stato della malattia		Totale
	Presente	Assente	
Test di screening			
Positivo	a	b	$a + b$
Negativo	c	d	$c + d$
Totale	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Tabella 6.4
Validità di un test di screening

a = No. veri positivi, b = No. falsi positivi
 c = No. falsi negativi, d = No. veri negativi

Sensibilità	= probabilità di un test positivo nelle persone affette dalla malattia = $a / (a + c)$
Specificità	= probabilità di un test negativo nelle persone non affette dalla malattia = $d / (b + d)$
Valore predittivo positivo	= probabilità di essere affetti dalla malattia quando il test è positivo = $a / (a + b)$
Valore predittivo negativo	= probabilità di non essere affetti dalla malattia quando il test è negativo = $d / (c + d)$

Sebbene ovviamente sarebbe auspicabile poter disporre di un test di screening che sia altamente sensibile e altamente specifico, deve essere trovato un equilibrio tra le due caratteristiche perché il valore-soglia (*cut-off*) tra una condizione normale e una anormale è spesso arbitrario. Se da un lato è desiderabile aumentare la sensibilità e includere tutti i veri positivi, dall'altro questo implica un aumento del numero dei falsi positivi, e cioè una diminuzione della specificità. Ridurre il rigore dei criteri per un test positivo aumenta la sensibilità, ma diminuisce la specificità. Aumentare la rigidità dei criteri aumenta la specificità ma diminuisce la sensibilità. Occorre anche tenere in considerazione il valore predittivo (pagina 130).

Le decisioni circa i criteri più appropriati per l'adozione di un test di screening dipendono dalle conseguenze che derivano dall'identificazione dei falsi negativi e dei falsi positivi. Nel caso di un problema grave nei bambini appena nati potrebbe essere preferibile avere una sensibilità alta e accettare l'aumento del costo che comporta un elevato numero di falsi positivi (ridotta specificità). Sarebbe poi necessario per identificare i veri positivi e i veri negativi un successivo follow-up.

Per stabilire quali siano i criteri più appropriati è necessaria una profonda conoscenza della storia naturale della malattia in questione e dei costi e benefici del trattamento. Devono esistere strutture adeguate per compiere gli accertamenti diagnostici formali, per eseguire il trattamento e per condurre il follow-up dei casi di nuova diagnosi che altrimenti potrebbero creare problemi di eccessiva afferenza ai servizi sanitari. Infine la linea politica e il programma di screening devono essere accettati da tutte le persone coinvolte: amministratori, professionisti sanitari e pubblico.

Il valore di un programma di screening è in definitiva determinato dal suo effetto sulla morbosità, mortalità e disabilità. Idealmente, dovrebbero essere disponibili informazioni sui tassi di malattia nelle persone la cui malattia è stata identificata tramite screening e in quelle la cui malattia è stata diagnosticata sulla base dei sintomi. Poiché è probabile che esistano differenze tra le persone che partecipano ai programmi di screening e quelle che invece non lo fanno, la migliore dimostrazione dell'efficacia dello screening deriva dai risultati di trial randomizzati controllati. Per esempio, a New York è stato messo in evidenza che lo screening mammografico era efficace nel ridurre la mortalità per cancro del seno in un trial randomizzato controllato durato 23 anni su oltre 60 000 donne assicurate tra i 40 e i 64 anni (tabella 6.5). Dieci anni dopo l'inizio dello studio la mortalità per cancro del seno risultò di circa il 29% più bassa tra le donne colpite che erano state sottoposte a screening che tra i controlli; a 18 anni la percentuale era di circa il 23% più bassa.

	No. di donne affette da cancro del seno	No. di morti (dall'inizio del follow-up)		
		5 anni	10 anni	18 anni
Gruppo sottoposto a screening	307	39	95	126
Gruppo di controllo	310	63	133	163
% differenza		38,1	28,6	22,7

Fonte: Shapiro, 1989

Tabella 6.5

Tassi di mortalità per cancro del seno in diversi momenti dall'inizio del follow-up tra donne sottoposte a screening (mammografia) e soggetti di controllo

- 6.1 Descrivi i quattro livelli di prevenzione. Fai esempi di intervento ad ogni livello che sarebbero appropriati come parte di un programma globale di prevenzione della tubercolosi.
- 6.2 Quali caratteristiche di una malattia la rendono adatta all'applicazione di un test di screening?
- 6.3 Quali disegni di studio epidemiologico possono essere utilizzati per valutare un programma di screening?

Domande di verifica

Introduzione

Una malattia trasmissibile o infettiva è una malattia causata dalla trasmissione di un agente infettivo specifico o dei suoi prodotti tossici da una persona o da un animale infetto a un ospite suscettibile, direttamente o indirettamente. Alcuni dei successi più importanti dell'epidemiologia si sono ottenuti nella prevenzione e nel controllo di malattie trasmissibili, come per esempio il lavoro di Snow sul colera e più recentemente l'eradicazione del vaiolo.

Le malattie trasmissibili continuano a rappresentare in tutti i paesi i più importanti problemi sanitari di tipo acuto. Nei paesi sviluppati le infezioni acute del tratto respiratorio superiore sono responsabili di un'elevata morbosità e di un gran numero di assenze dal lavoro, sebbene solo nei bambini, nelle persone anziane e nei malati esse siano responsabili di una mortalità significativa. Nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo le malattie trasmissibili sono ancora le cause più importanti sia di mortalità sia di morbosità.

Il più notevole fenomeno verificatosi di recente in questo campo è stata l'emergenza di nuove malattie. La febbre di Lassa, una malattia virale trasmessa dai roditori, fu riconosciuta per la prima volta in Nigeria nel 1969. La malattia dei legionari, causata da un bacillo gram-negativo, fu descritta per la

prima volta dopo un'epidemia di polmonite che seguì un congresso di legionari americani a Filadelfia nel 1976 e che venne fatta risalire alla contaminazione dell'impianto dell'aria condizionata. Delle nuove malattie infettive l'AIDS è certamente quella più devastante.

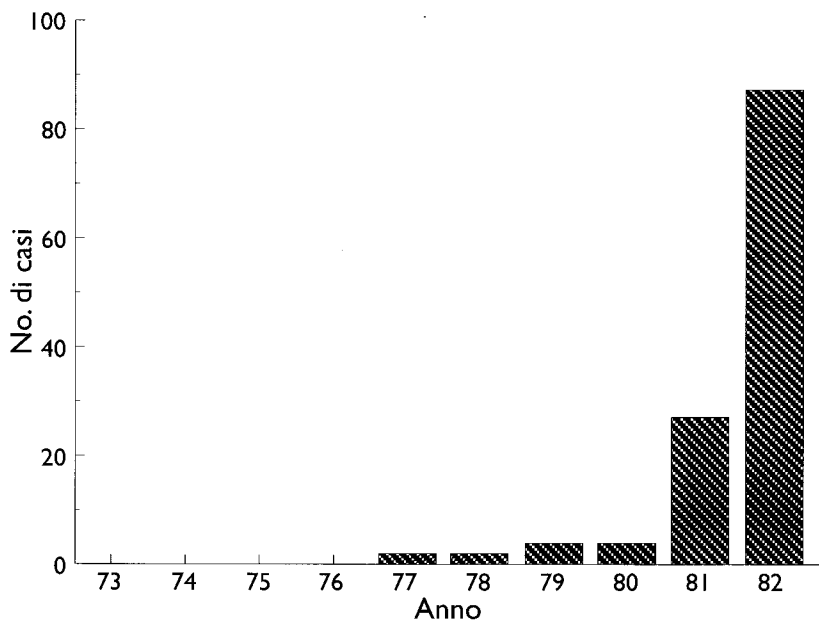
**Epidemie
e malattie
endemiche**

Un'epidemia consiste nel verificarsi in una comunità o in una regione di un numero di casi di una malattia inaspettatamente elevato o comunque inatteso per quella località o per quel periodo (Brès 1986). Quando si descrive un'epidemia è necessario specificare chiaramente il periodo di tempo, la regione geografica e le caratteristiche del gruppo nel quale questi casi si verificano.

Il numero dei casi che indicano la presenza di una epidemia varia a seconda dell'agente, delle dimensioni e del tipo di popolazione esposta, della precedente esperienza di esposizione alla malattia o dell'assenza della stessa esposizione, del tempo e del luogo in cui l'epidemia si manifesta. L'identificazione della presenza di un'epidemia dipende anche da quale è la normale frequenza di quella malattia in quell'area, tra quella specifica popolazione durante la stessa stagione dell'anno. Un numero molto basso di casi di una malattia non precedentemente riconosciuta come presente in un'area, associati nel tempo e nello spazio, può essere sufficiente a costituire una epidemia. Per esempio, il primo rapporto sulla sindrome che è divenuta nota con il nome di AIDS riguardava solo quattro casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* in giovani uomini omosessuali (Gottlieb et al. 1981). In precedenza la malattia si era manifestata solo in pazienti seriamente ammalati con compromissione del sistema immunitario. Il rapido sviluppo dell'epidemia di sarcoma di Kaposi, un'altra manifestazione dell'AIDS, a New York, è visualizzato nella figura 7.1: nel 1977 e nel 1978 si verificarono due casi ed entro l'anno 1982 i casi registrati furono 88.

Le epidemie di solito sono o da sorgente puntiforme o da contagio continuo. In un'epidemia da sorgente puntiforme gli individui suscettibili sono esposti più o meno simultaneamente a una sorgente di infezione. Questa situazione porta a un aumento molto rapido nel numero dei casi, spesso in poche ore. L'epidemia di colera descritta nel capitolo 1 è un esempio di epidemia da sorgente puntiforme (figura 7.2).

Di contro, in un'epidemia da contagio continuo la malattia viene trasmessa da persona a persona e l'aumento iniziale del numero di casi è più lento. Un esempio è rappresentato dal focolaio epidemico di morbillo che si verificò tra giovani scolari su di una piccola isola nel mare della Cina meridionale (figura 7.3). I bambini non erano stati protetti né dalla vaccinazione né da una

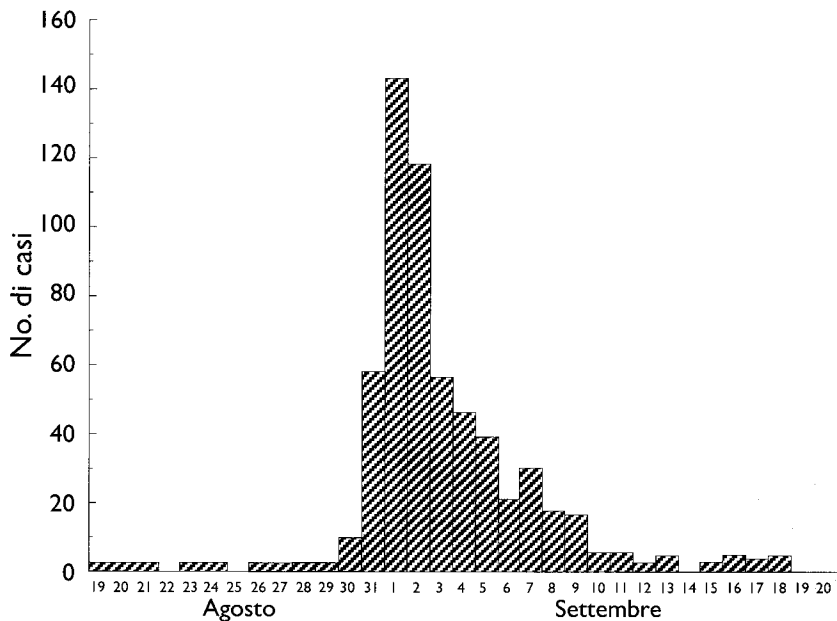


WHO 92492

Sarcoma di Kaposi a New York

Fonte: Biggar et al., 1988. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Figura 7.1



WHO 92493

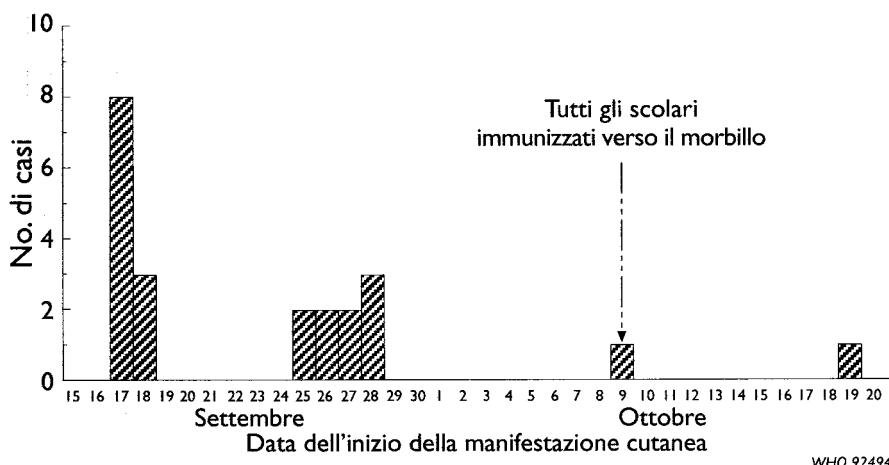
Epidemia di colera, Londra, agosto-settembre 1854

Fonte: Snow, 1855

Figura 7.2

precedente esposizione al morbillo. L'episodio epidemico fu di piccole dimensioni e senza complicazioni, e fu facilmente controllato grazie alla vaccinazione di tutti i bambini. Anche in questo caso, tuttavia, l'impatto economico fu considerevole.

Una malattia endemica è una malattia normalmente presente in una data area geografica, o in un dato gruppo di popolazione, a tassi di prevalenza e di incidenza relativamente alti in confronto ad altre aree o popolazioni. Malattie endemiche come la malaria rientrano tra i più gravi problemi sanitari nei paesi in via di sviluppo. Se cambiano alcune condizioni, o nell'ospite o nell'ambiente, una malattia endemica può diventare epidemica. Per esempio in Europa la tendenza alla riduzione nell'incidenza di vaiolo raggiunta nei primi anni del '900 venne invertita durante la Prima Guerra Mondiale (tabella 7.1).



WHO 92494

Figura 7.3

Epidemia di morbillo in bambini in una piccola isola

Fonte: Gao e Malison, 1988. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Tabella 7.1

Decessi per vaiolo in paesi europei selezionati, 1900-1919

	Popolazione nel 1918 (milioni)	Numero di decessi riportati			
		1900-04	1905-09	1910-14	1915-19
Finlandia	3	295	155	182	1 605
Germania	65	165	231	136	1 323
Italia	34	18 590	2 149	8 773	17 453
Russia	134	218 000	221 000	200 000	535 000 ^a

Fonte: Fenner et al., 1988

^aInclude casi non mortali

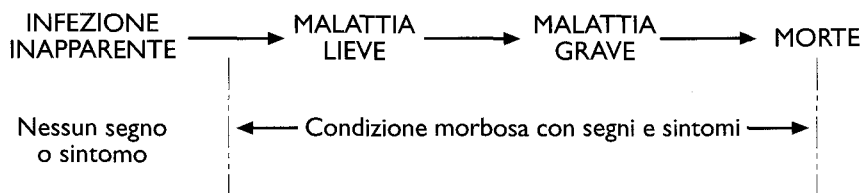
Catena di infezione

Le malattie infettive sono il risultato dell'interazione dell'agente, del processo di trasmissione e dell'ospite. Il controllo di tali malattie può comportare una modificazione di uno o più di questi componenti, tutti influenzati dall'ambiente. Queste malattie possono avere un'ampia gamma di esiti, dall'infezione inapparente alla malattia grave fino alla morte (figura 7.4).

L'obiettivo più importante dell'epidemiologia delle malattie trasmissibili è quello di chiarire i processi dell'infezione al fine di sviluppare, mettere in atto e valutare appropriate misure di controllo. Può essere necessario conoscere ciascun fattore che fa parte di una catena di infezione prima che possa avere luogo un intervento efficace. Ciò, tuttavia, non è sempre necessario; è possibile controllare una malattia anche solo con una limitata conoscenza della sua specifica catena di infezione. Per esempio, il miglioramento dell'approvvigionamento idrico a Londra evitò nuove epidemie di colera 30 anni prima che l'agente responsabile venisse identificato. La sola conoscenza, però, non è sufficiente a impedire una epidemia, e il colera rimane ancora un'importante causa di morte e di malattia in molte parti del mondo.

Un ampio numero di microrganismi causa malattie nell'uomo. Infezione significa ingresso e sviluppo o moltiplicazione di un agente infettivo nell'ospite. Infezione non è equivalente a malattia. Alcune infezioni non provocano malattie clinicamente manifeste. Nel determinare la natura dell'infezione sono importanti le caratteristiche specifiche di ciascun agente, per esempio i tipi di tossina prodotti dall'agente e la sua struttura fisica. Il risultato finale di un'infezione è determinato da molti fattori che coinvolgono tutti gli stadi della catena di infezione. La *patogenicità* dell'agente, cioè la sua capacità di generare malattia, è misurata dal rapporto tra il numero di persone che sviluppano malattia clinica e il numero di persone esposte all'infezione. La *virulenza*, una misura della gravità della malattia, può variare da molto bassa a molto alta. Quando un virus viene attenuato in laboratorio, e diviene di bassa virulenza, può essere utilizzato per l'immunizzazione, come il virus della

L'agente infettivo



WHO 92495

Lo spettro di eventi morbosi associati a malattia trasmissibile

Figura 7.4

poliomielite. L'infettività è la capacità dell'agente di invadere e di produrre l'infezione nell'ospite. La *dose infettante* di un agente è la quantità necessaria per provocare l'infezione in soggetti suscettibili.

L'habitat naturale di un agente infettivo è detto *serbatoio* (*reservoir*) e può includere uomini, animali e substrati ambientali. La *sorgente* di infezione è la persona o l'oggetto dal quale l'ospite acquisisce l'agente. È necessario conoscere sia il serbatoio, sia la sorgente se si vogliono impostare misure di controllo efficaci. Un'importante sorgente di infezione può essere un portatore, cioè una persona infettata che non evidenzia segni di malattia clinica. La durata dello stato di portatore varia a seconda degli agenti. I portatori possono essere asintomatici per tutto il corso dell'infezione, oppure la condizione di portatore può essere limitata a una particolare fase della malattia. I portatori hanno giocato un ruolo importante nella diffusione mondiale del virus della immunodeficienza umana: nel Nord America alcuni dei primi casi furono fatti risalire a un assistente di volo che ovviamente viaggiava molto (Schilts 1988).

Trasmissione

Secondo anello della catena dell'infezione, la trasmissione è il diffondersi di un agente infettivo nell'ambiente o a un'altra persona. La trasmissione può essere diretta o indiretta (tabella 7.2).

La trasmissione diretta è il passaggio immediato dell'agente infettivo da un ospite infetto o da un serbatoio verso un idoneo punto di ingresso attraverso il quale può avere luogo l'infezione umana. Questa trasmissione può avvenire mediante un contatto diretto come un contatto fisico, il bacio o il rapporto sessuale, o tramite diffusione diretta di goccioline emesse starnutando o tossendo. Le trasfusioni di sangue e l'infezione transplacentare dalla madre al feto possono rappresentare altri importanti mezzi di trasmissione.

Tabella 7.2

Metodi di trasmissione di un agente infettivo

Trasmissione diretta

Contatto
Bacio
Rapporto sessuale
Altro contatto (per es. nascita, procedure mediche, iniezione di farmaci, allattamento al seno)
Per via aerea, a breve distanza (tramite goccioline, tosse, starnuti)
Trasfusione (sangue)
Transplacentare

Trasmissione indiretta

Attraverso veicolo (cibo, acqua, asciugamani, attrezzi agricoli, etc.)
Attraverso vettore (insetti, animali)
Per via aerea, a lunga distanza (polvere, goccioline)
Parenterale (iniezioni con siringhe contaminate)

La trasmissione indiretta può avvenire tramite veicolo, tramite vettore o attraverso l'aria. La trasmissione per veicolo si verifica attraverso materiale contaminato come cibo, indumenti, biancheria da letto, utensili da cucina. La trasmissione per vettore si verifica quando l'agente viene trasportato da un insetto o da un animale (il vettore) a un ospite suscettibile; l'agente può moltiplicarsi o meno nel vettore. Si verifica trasmissione per via aerea a lunga distanza quando vi è disseminazione di piccole goccioline nelle adiacenze di un idoneo punto d'ingresso, di solito le vie respiratorie. Anche le particelle di polvere facilitano la trasmissione aerea, per esempio di spore fungine.

È importante tener presente la distinzione tra i diversi tipi di trasmissione quando si debbono scegliere i metodi per il controllo di malattie trasmissibili. La trasmissione diretta può essere interrotta da un trattamento appropriato della sorgente; la trasmissione indiretta richiede approcci differenti, come l'utilizzo di zanzariere, un'adeguata ventilazione, la conservazione al freddo delle derrate alimentari, la riduzione del sovraffollamento e la disponibilità di siringhe e aghi sterili a perdere.

L'ospite è il terzo anello nella catena dell'infezione ed è definito come la persona o l'animale che offre una sede adatta alla crescita e al moltiplicarsi dell'agente infettivo in condizioni naturali. I punti di ingresso nell'organismo ospite variano a seconda dell'agente e includono la pelle, le mucose e i tratti respiratorio e gastrointestinale.

L'organismo ospite

La reazione dell'ospite all'infezione è estremamente variabile, essendo determinata dall'interazione dell'ospite, dell'agente e dei fattori di trasmissione. L'infezione può essere inapparente o clinicamente manifesta, lieve o grave. Il periodo di incubazione – l'intervallo di tempo compreso tra l'ingresso dell'agente infettivo e la comparsa del primo segno o sintomo della malattia – può variare da pochi giorni (per esempio nell'infezione di origine alimentare da salmonella) fino ad anni (come nell'AIDS).

Un determinante importante dell'esito di una infezione è il grado di resistenza, naturale o indotta da vaccino, o di immunità dell'ospite. L'immunità si sviluppa dopo un'infezione, dopo immunizzazione o mediante trasmissione di anticorpi materni attraverso la placenta. L'*immunizzazione* consiste nel proteggere individui suscettibili a una malattia trasmissibile attraverso la somministrazione di un agente infettivo vivo modificato (come per la febbre gialla), di una sospensione di organismi uccisi (come per la pertosse) o di un agente inattivo (come per il tetano).

L'ambiente

L'ambiente gioca un ruolo decisivo nello svilupparsi di malattie infettive trasmissibili. Le condizioni igienico sanitarie generali, la temperatura, l'inquinamento dell'aria e la qualità dell'acqua sono tra i fattori che influenzano tutti gli stadi della catena di infezione. Inoltre sono estremamente importanti i fattori socioeconomici, come la densità di popolazione, il sovraffollamento e la povertà.

Indagine e controllo delle epidemie di malattie trasmissibili

Indagine

Lo scopo dell'indagine su di un'epidemia è quello di identificare la causa dell'epidemia stessa e gli strumenti migliori per controllarla. Ciò richiede un lavoro epidemiologico dettagliato e sistematico. L'indagine implica le seguenti fasi principali: indagine preliminare; identificazione dei casi; raccolta e analisi dei dati; attuazione di misure di controllo; diffusione dei risultati e follow-up. Un'indagine spesso svolge alcune di queste fasi contemporaneamente.

Nello stadio iniziale di indagine debbono essere verificate le diagnosi dei casi sospetti e confermare così che è in atto un'epidemia. L'indagine preliminare porta anche alla formulazione di ipotesi sulla sorgente e sulla diffusione della malattia e questo, a sua volta, può portare a immediate misure di controllo. Le prime segnalazioni di una possibile epidemia possono essere basate su di osservazioni condotte da un piccolo numero di operatori sanitari oppure possono riportare cifre dedotte dal sistema ufficiale di notifica delle malattie trasmissibili che è in vigore nella maggior parte dei paesi. Talvolta sono necessarie segnalazioni provenienti da più distretti sanitari: il numero dei casi in una sola area può essere troppo piccolo per attirare l'attenzione verso un'epidemia.

La sorveglianza è parte essenziale del controllo della malattia. Esistono diversi modi per impostare un sistema di sorveglianza per il controllo di una malattia trasmissibile; il più importante di questi è un sistema routinario che registra i casi all'interno del sistema sanitario. Questo sistema richiede una continua analisi di tutti gli aspetti relativi alla manifestazione e alla diffusione della malattia, utilizzando di solito metodi dotati soprattutto di facilità di esecuzione, uniformità e frequentemente rapidità di esecuzione piuttosto che di completa accuratezza. L'analisi dei dati provenienti da un sistema di sorveglianza indica se si è verificato un aumento significativo nel numero di casi riportati. Sfortunatamente in molti paesi i sistemi di sorveglianza sono inadeguati, soprattutto se dipendono da notificazione volontaria.

Sistemi sentinella di informazione sanitaria, nei quali un numero limitato di medici di base riporta dati relativi a una lista definita di argomenti scelti attentamente e che possono di volta in volta venire modificati, sono sempre

più utilizzati per fornire informazioni supplementari utili alla sorveglianza sia delle malattie trasmissibili sia di quelle non trasmissibili. Una rete sentinella tiene sotto osservazione un campione di popolazione fornendo rapporti regolari e standardizzati su specifiche malattie e su particolari procedure mediche che vengono fornite nei servizi sanitari primari. Si verifica così un feedback regolare di informazioni, e i partecipanti hanno di solito un legame permanente con i ricercatori.

L'indagine su di una sospetta epidemia richiede che i nuovi casi vengano sistematicamente identificati, e questo significa che tutte le caratteristiche di un caso debbono essere chiaramente definite. Spesso è necessario raccogliere informazioni dettagliate su almeno un campione dei casi. I casi riportati all'inizio di una epidemia sono spesso solamente una piccola proporzione del totale; è necessaria una enumerazione completa di tutti i casi per ottenere una descrizione esauriente delle dimensioni dell'epidemia. Non appena l'epidemia viene confermata la priorità assoluta va al controllo. In epidemie di malattie contagiose gravi è spesso necessario effettuare un follow-up dei contatti dei casi riportati, per assicurare l'identificazione di tutti i casi e limitare il diffondersi della malattia.

La gestione di un'epidemia implica il trattamento dei casi, la prevenzione di un'ulteriore propagazione della malattia e il monitoraggio degli effetti delle misure di controllo. Il tipo di trattamento è ben definito, fatta eccezione per le epidemie su larga scala, soprattutto quando si manifestano come risultato di sconvolgimenti sociali o ambientali, dove possono essere necessarie risorse esterne. Gli interventi di sanità pubblica richiesti in condizioni di emergenza causate da epidemie di svariate malattie sono stati descritti in dettaglio (Brès 1986).

Gestione e controllo

Le misure di controllo possono essere dirette nei confronti della sorgente e della diffusione dell'infezione, e anche verso la protezione delle persone a essa esposte. Di solito sono richiesti tutti questi approcci. In alcuni casi, tuttavia, il rimuovere la sorgente dell'infezione può bastare, come avviene quando un cibo contaminato viene ritirato dal mercato. Una componente essenziale delle misure di controllo consiste nell'informare gli operatori sanitari e il pubblico delle probabili cause, del rischio di contrarre la malattia e delle fasi essenziali di controllo. Questa informazione è particolarmente importante nel caso in cui le persone esposte debbano essere protette attraverso immunizzazione o chemioterapia, per esempio per contenere un focolaio epidemico di meningite meningococcica.

Non appena messe in atto le misure di controllo, la sorveglianza deve continuare per garantirne l'accettabilità e l'efficacia. Ciò può essere relativamente facile in epidemie acute a breve termine, ma difficile quando si tratta di epidemie a più lungo termine, come per esempio quelle di meningite meningococcica, che richiedono programmi di immunizzazione su larga scala. In questi casi può essere indicato impostare un follow-up con studi epidemiologici e di laboratorio. Pertanto in programmi di immunizzazione a bassa dose (e quindi relativamente economici) verso l'epatite B può essere necessario condurre indagini a lungo termine prima di affermarne l'efficacia.

Programmi di immunizzazione sistematica possono essere molto efficaci. Per esempio sulla base del successo ottenuto in molti paesi sviluppati, l'OMS al momento chiede un impegno verso l'eradicazione globale della poliomielite entro l'anno 2000 (OMS 1989b). L'applicazione di metodi epidemiologici all'indagine e al controllo delle epidemie di malattie trasmissibili rappresenta ancora una sfida per gli operatori sanitari. L'indagine deve essere intrapresa velocemente e spesso con risorse limitate. Le conseguenze di un'indagine riuscita sono gratificanti, ma l'insuccesso nel mettere in pratica un'azione efficace può essere dannoso. La storia dell'epidemia di AIDS negli Stati Uniti illustra sia la validità sia le limitazioni dell'epidemiologia in questo contesto. Alla fine del 1982, un anno dopo la pubblicazione del primo documento scientifico sulla nuova malattia, gli epidemiologi dei Centers for Disease Control negli Stati Uniti avevano una chiara immagine della natura dell'epidemia e delle più adatte misure di controllo, anche se molti dettagli dovevano essere ancora studiati. Da allora sono stati messi in pratica notevoli sforzi per controllare l'AIDS sia a livello nazionale, sia a livello mondiale; i programmi educativi sono essenziali perché l'AIDS può essere controllato solo se ciascun individuo si attiene alle misure di prevenzione. L'epidemiologia ha pertanto contribuito notevolmente alla comprensione della pandemia di AIDS; tuttavia la sola conoscenza non garantisce che vengano adottate le misure di prevenzione più appropriate.

**Domande
di verifica**

- 7.1 Il contributo delle malattie infettive alla mortalità totale negli Stati Uniti tra il 1900 e il 1973 si può osservare nella figura 6.2. Che cosa può spiegare il cambiamento osservato?
- 7.2 Se tu fossi il responsabile sanitario di un distretto come controlleresti il manifestarsi del morbillo e come individueresti un'epidemia nel tuo distretto?
- 7.3 Descrivi la catena di infezione per una malattia di origine alimentare causata da salmonella.

Introduzione

L'epidemiologia clinica è l'applicazione dei principi e dei metodi epidemiologici alla pratica della medicina clinica. Di origine relativamente recente, questa disciplina sta ancora affinando i metodi sviluppati originariamente in epidemiologia e li sta integrando con la scienza della medicina clinica. L'epidemiologia clinica è una delle scienze mediche di base, anche se nella maggior parte delle scuole mediche non è ancora riconosciuta come tale. Essa include i metodi utilizzati dai medici per verificare i processi e i risultati del loro lavoro.

Secondo alcuni l'espressione "epidemiologia clinica" è una contraddizione in termini: il campo di interesse dell'epidemiologia è rappresentato dalla popolazione intera mentre la medicina clinica si occupa dei singoli individui. Questo apparente conflitto viene risolto nel momento in cui ci si rende conto che l'epidemiologia clinica prende in esame una determinata popolazione di pazienti piuttosto che la popolazione generale che vive in comunità. Non vi è alcun dubbio che l'epidemiologia gioca un ruolo importante nel migliorare l'attività clinica pratica dei medici di base, del personale infermieristico, dei fisioterapisti e di molti altri operatori sanitari. I motivi a favore dell'affermazione di questa disciplina derivano dal fatto che le decisioni operative (*decision making*) in campo clinico dovrebbero basarsi su solidi principi scientifici; ciò

richiede, tra l'altro, la possibilità di disporre da parte della ricerca di adeguati contributi che abbiano una solida base epidemiologica.

I principali campi di interesse dell'epidemiologia clinica sono: definizioni di normalità e anormalità; accuratezza dei test diagnostici; storia naturale e prognosi della malattia; efficacia del trattamento; prevenzione nella pratica clinica.

Definizioni di normalità e anormalità

In tutte le consultazioni cliniche è essenziale determinare innanzitutto se i sintomi, i segni o i risultati dei test diagnostici del paziente sono normali o anormali. Ciò è necessario prima che venga intrapresa qualunque altra azione, sia essa un'indagine, il trattamento o l'osservazione. La definizione di normalità o anormalità sarebbe facile se vi fosse sempre una chiara distinzione tra le distribuzioni di frequenza delle osservazioni su persone normali e quelle su persone anormali. Purtroppo questo si verifica raramente, fatta eccezione per i disordini genetici determinati da un singolo gene dominante. Talvolta le distribuzioni di frequenza si sovrappongono, ma più spesso vi è una sola distribuzione e i soggetti cosiddetti anormali si collocano all'estremità della distribuzione normale. In questa situazione sono stati utilizzati tre tipi di criteri per aiutare i clinici a prendere decisioni pratiche.

Normale in quanto comune

Il criterio normalmente utilizzato nella pratica clinica è quello di considerare come normali i valori che si presentano di frequente e come anormali quelli che invece non si manifestano frequentemente. Si assume come limite di normalità un valore-soglia (*cut-off*) arbitrario sulla distribuzione di frequenza (spesso due deviazioni standard sopra o sotto la media); tutti i valori oltre questo punto sono considerati anormali. Questo criterio corrisponde a una definizione operativa della anormalità. Se la distribuzione è in effetti gaussiana (normale in senso statistico) il valore-soglia identificherebbe il 2,5% della popolazione come anormale. Un approccio alternativo, che non presume che una distribuzione sia statisticamente normale, consiste nell'utilizzare i percentili: il valore che corrisponde al 95° percentile è comunemente considerato come la linea di divisione tra valori normali e valori anormali, identificando così il 5% della popolazione come anormale.

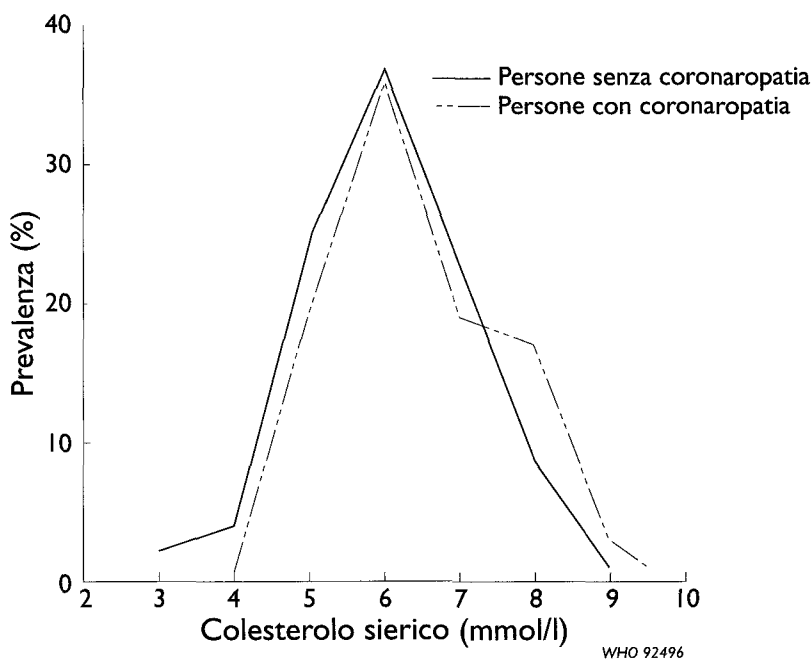
Un limite notevole di questo criterio di normalità consiste nel fatto che per la maggior parte delle variabili non esiste alcuna base biologica che giustifichi l'adozione di un arbitrario valore-soglia come indicatore di anormalità. Questo è il caso del colesterolo sierico o della pressione sanguigna, dove esiste un rischio di malattia cardiovascolare che aumenta all'aumentare dei livelli. Anche nell'ambito di valori normali, così come risultano dalla determinazio-

ne statistica, esiste un aumento del rischio di malattia se confrontato con il rischio per livelli più bassi. La maggior parte delle morti dovute a coronaropatia si verifica a livelli di colesterolo sierico che sono usuali; solo una piccola proporzione di casi avviene tra soggetti con valori estremamente elevati (figura 6.5 pagina 104).

Un secondo criterio è basato sulla distribuzione delle osservazioni per le persone sia sane sia ammalate, e sui tentativi di definire un valore-soglia che separi chiaramente i due gruppi. Un confronto tra le due distribuzioni di frequenza spesso evidenzia una notevole sovrapposizione, come si può osservare dalle distribuzioni di colesterolo sierico nei soggetti con o senza coronaropatia; la scelta di un valore-soglia che separi decisamente i casi dai non-casi è chiaramente impossibile (figura 8.1). Vi saranno sempre persone sane nella zona anormale del valore-soglia e alcuni veri casi di malattia nella zona normale.

Anormalità associata alla malattia

Questi due tipi di errore di classificazione possono essere espressi quantitativamente in termini di sensibilità e specificità di un test, come discusso a pagina 111. La sensibilità è la proporzione delle persone veramente ammalate



Distribuzione della percentuale dei livelli di colesterolo sierico (mmol/l) in uomini di 50-62 anni che successivamente svilupparono o non svilupparono coronaropatia
Fonte: Rose, 1985. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Figura 8.1

che vengono classificate come anormali dal test. La specificità è la proporzione delle persone veramente normali classificate come tali dal test; ci deve essere sempre equilibrio tra sensibilità e specificità; l'aumento dell'una significa ridurre l'altra.

*Anormale in
quanto trattabile*

Le difficoltà nel distinguere tra normale e anormale mediante i suddetti criteri hanno portato all'uso di criteri determinati dall'evidenza che proviene da trial randomizzati controllati che indicano il livello in cui il trattamento reca più beneficio che danno. Sfortunatamente questa informazione solo raramente è disponibile nella pratica clinica.

Il trattamento della alta pressione sanguigna fornisce un buon esempio sia dei vantaggi sia delle limitazioni di questo tipo di criterio (Collins et al. 1990). I primi trial clinici hanno fornito un'evidenza sicura del fatto che il trattare una pressione diastolica molto alta (≥ 120 mmHg) era di beneficio per il paziente. Trial successivi hanno dimostrato che i benefici del trattamento superano gli effetti negativi anche a livelli più bassi, forse a valori di 95 mmHg, livello che in molti paesi è ora quello raccomandato per il trattamento. Questo approccio, tuttavia, non prende in considerazione i costi economici e di altro tipo del trattamento, ed è pertanto ancora piuttosto semplicistico. Con lo sviluppo e l'applicazione di sofisticate analisi del rapporto costo-efficacia è possibile introdurre nelle decisioni cliniche la dimensione costo. Si potranno ben presto determinare i livelli di pressione sanguigna per uomini e donne in specifici gruppi di età, nei quali il trattamento abbia un significato positivo sia economico sia medico. Il trattamento di una giovane donna con una pressione sanguigna diastolica di 90 mmHg, a basso rischio di malattie cardiovascolari, presenta un rapporto costo-efficacia molto meno favorevole rispetto al trattamento di un uomo più vecchio, con una pressione sanguigna diastolica di 105 mmHg che presenta un rischio molto più elevato di malattie cardiovascolari.

Ciò che è considerato trattabile cambia con il tempo; un esempio di questo è rappresentato dalla variabilità della definizione dei livelli trattabili della pressione sanguigna (figura 8.2). Man mano che si raccoglieranno nuove evidenze da trial clinici ben condotti, i livelli raccomandati per il trattamento continueranno a cambiare. Ogni nuovo valore-soglia proposto ha tuttavia importanti implicazioni logistiche e di costo che devono essere tenute in considerazione. I risultati del più recente trial del Medical Research Council in Gran Bretagna hanno suggerito che si può verificare un eccesso di trattamento ed esiste ora una tendenza a spostare il livello di trattamento a valori superiori (Medical Research Council Working Party 1985).

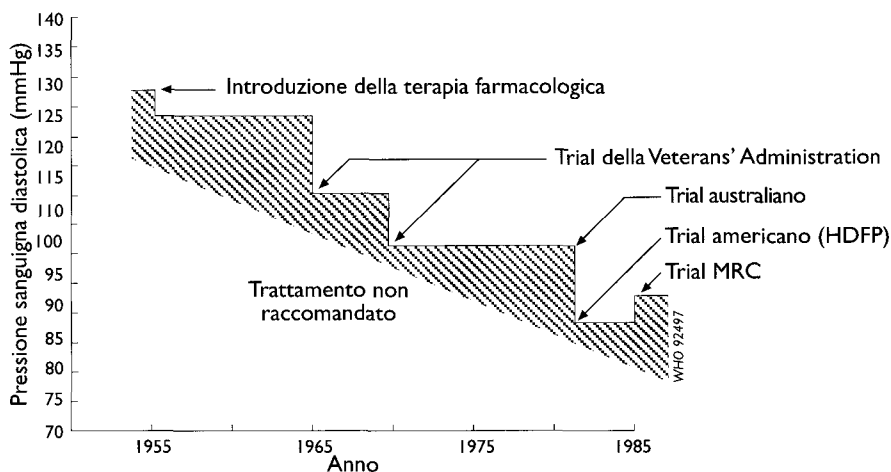
Test diagnostici

Il primo obiettivo da perseguire in una situazione clinica è diagnosticare tutte le malattie trattabili che si presentano. Lo scopo di un test diagnostico è quello di aiutare nel confermare le possibili diagnosi che vengono suggerite, per esempio, dalle caratteristiche demografiche e dai sintomi del paziente. In questo senso la diagnosi è, o dovrebbe essere, un processo scientifico, sebbene non sia sempre chiaro se il clinico stia cercando di verificare o di confutare un'ipotesi. I test diagnostici di solito implicano indagini di laboratorio (microbiologiche, biochimiche, fisiologiche o anatomiche): i principi che aiutano a determinare il valore di questi test dovrebbero essere applicati anche alla definizione del valore diagnostico dei sintomi e dei segni.

Una malattia può essere o presente o assente e un test risultare o positivo o negativo. Esistono pertanto quattro possibili combinazioni di stato di malattia e risultato di un test, come risulta nella figura 8.3 e come è già stato descritto in relazione ai test di screening a pagina 112.

Valore di un test

In due di queste combinazioni il test ha dato risposte corrette (veri positivi e veri negativi) e nelle altre due situazioni ha dato risposte sbagliate (falsi positivi e falsi negativi). Questa classificazione può essere fatta solo quando sia disponibile un metodo assolutamente accurato per determinare la presenza o l'assenza della malattia, metodo in rapporto al quale può essere determinata l'accuratezza di altri test. Raramente un tale metodo è disponibile, soprattutto quando si tratta di malattie non trasmissibili. Per questo motivo, e anche perché test assolutamente accurati è probabile che siano costosi e invasivi,



Trattamento dell'ipertensione: il cambiamento nel tempo della definizione del livello di trattamento raccomandato

Figura 8.2

nella pratica routinaria clinica vengono utilizzati test più semplici e meno costosi. È comunque fondamentale che vengano determinate la validità, l'accuratezza e la precisione di questi test di uso quotidiano.

La conoscenza di altre caratteristiche dei test è importante anche nel determinare la loro utilità pratica. Di particolare rilevanza sono il valore predittivo positivo e quello negativo di un test: il primo rappresenta la probabilità di malattia in un paziente con un risultato anormale del test, mentre il valore predittivo negativo è la probabilità di un paziente di non avere una malattia quando il risultato del test è negativo.

Il valore predittivo dipende dalla sensibilità e specificità del test e, ancora più importante, dalla prevalenza della malattia nella popolazione testata. Se la prevalenza è bassa, anche con una sensibilità e una specificità elevate il valore positivo predittivo può essere molto basso. Data l'ampia variabilità nella prevalenza, quest'ultima è un determinante del valore di un test più importante della sensibilità e specificità.

Storia naturale e prognosi

Il termine storia naturale si riferisce agli stadi di una malattia che includono:

- l'insorgenza patologica;
- lo stadio presintomatico dall'inizio dei cambiamenti patologici alla prima manifestazione di sintomi o segni;
- lo stadio in cui la malattia è clinicamente manifesta e può essere soggetta a remissioni e recidive, a regressione spontanea o a progressione fino alla morte.

		MALATTIA	
		Presente	Assente
TEST	Positivo	Vero positivo	Falso positivo
	Negativo	Falso negativo	Vero negativo

WHO 92498

Figura 8.3

Relazione tra il risultato di un test diagnostico e la presenza della malattia

L'identificazione e il trattamento a ogni stadio possono alterare la storia naturale di una malattia, ma gli effetti del trattamento possono essere determinati solo se la storia naturale della malattia in assenza di trattamento è nota.

La prognosi consiste nel predire il decorso di una malattia ed è espressa come la probabilità che un particolare evento accadrà in futuro. Le predizioni sono basate su gruppi definiti di pazienti e il risultato può essere completamente differente per i singoli pazienti. Tuttavia la conoscenza della prognosi più probabile aiuta a determinare il trattamento più utile. I fattori prognostici sono le caratteristiche associate all'esito in pazienti con la malattia in questione. Per esempio, in un paziente con infarto miocardico acuto la prognosi è in rapporto diretto con la funzione muscolare cardiaca.

Le informazioni epidemiologiche sono necessarie per fornire previsioni valide sulla prognosi e sull'esito. L'esperienza clinica da sola è insufficiente per questo scopo, dal momento che spesso è basata su di un limitato gruppo di pazienti e su di un insufficiente follow-up. Per esempio, i pazienti che vengono visitati da un medico non sono necessariamente rappresentativi di tutti i pazienti con una particolare malattia. I pazienti possono essere selezionati secondo la gravità o in base ad altri aspetti della loro malattia, o sulla base di caratteristiche demografiche, sociali o personali dei pazienti stessi. Inoltre, poiché molti medici non seguono sistematicamente i loro pazienti, essi hanno una visione della prognosi della malattia limitata e spesso eccessivamente pessimistica. Per questi motivi sono necessari studi epidemiologici per descrivere accuratamente la storia naturale e la prognosi della malattia.

Idealmente, la valutazione della prognosi dovrebbe includere la misurazione di tutti gli esiti importanti dal punto di vista clinico, non solo la morte, dal momento che i pazienti sono di solito interessati alla qualità della vita così come alla sua durata. Negli studi finalizzati a determinare la storia naturale e la prognosi il gruppo dei pazienti dovrebbe essere selezionato in modo randomizzato, altrimenti il bias di selezione potrebbe influenzare gravemente l'informazione ottenuta. Per esempio, la prognosi di pazienti con dolore toracico ammessi in ospedale è probabile che sia peggiore di quella dei pazienti con dolore toracico visitati da operatori sanitari nella comunità.

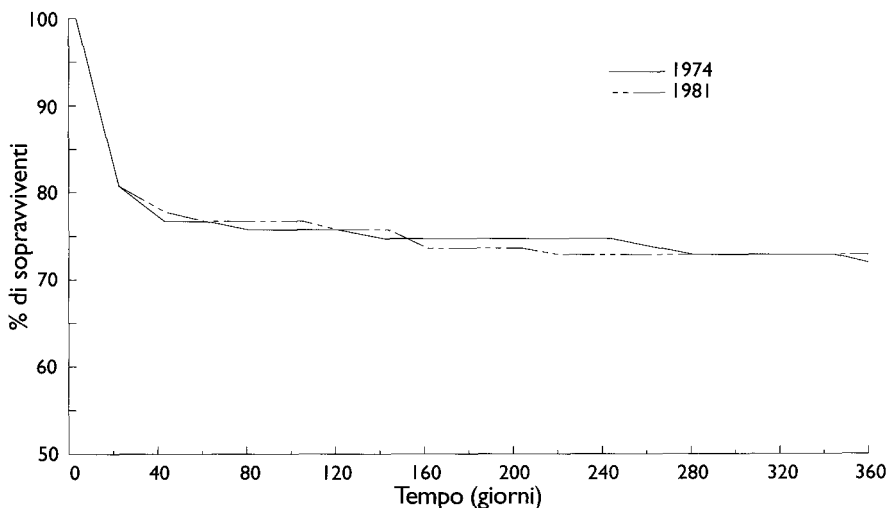
La prognosi in termini di mortalità è misurata come tasso di letalità o probabilità di sopravvivenza. Devono essere chiaramente specificate sia la data dell'insorgenza sia la durata del follow-up. L'analisi di sopravvivenza è un metodo semplice per definire la prognosi. L'andamento della sopravvivenza successiva all'infarto miocardico acuto è mostrato nella figura 8.4. Circa il 70% dei pazienti era vivo alla fine del primo anno, dal momento che la maggior

parte delle morti si era verificata subito dopo l'infarto. Non vi era alcuna differenza rilevante nella sopravvivenza tra i gruppi studiati nel 1974 e quelli studiati nel 1981, nonostante gli sforzi diretti alla prevenzione secondaria della coronaropatia.

L'analisi delle tavole di mortalità è un metodo più sofisticato che cerca di predire l'insorgenza di eventi nel tempo sulla base di modelli precedenti per tutti i pazienti a rischio. Nel follow-up di coorti di pazienti per i quali deve essere determinata la prognosi, l'errore sistematico può nascere dal metodo di assemblaggio della coorte e da un follow-up incompleto. Per esempio nella coorte brasiliana di neonati descritta a pagina 47 la completezza del follow-up variava a seconda del livello di reddito della madre.

L'efficacia del trattamento

Alcuni trattamenti sono così chiaramente vantaggiosi da non richiedere alcuna valutazione formale; è il caso dell'uso di antibiotici per polmonite e della necessità di chirurgia per traumi gravi. Questa situazione, tuttavia, è relativamente rara nella medicina clinica. Di solito gli effetti del trattamento sono molto meno ovvi e la maggior parte degli interventi richiede una ricerca *ad hoc* per stabilirne il valore. Non solo deve essere dimostrato che interventi specifici sono più benefici che dannosi tra i pazienti che li utilizzano (sono cioè teoricamente efficaci), ma essi dovrebbero anche recare più beneficio che danno in pazienti ai quali sono offerti (dovrebbero cioè essere praticamente efficaci).



WHO 92500

Figura 8.4

Sopravvivenza dopo infarto del miocardio, Auckland, 1974 e 1981

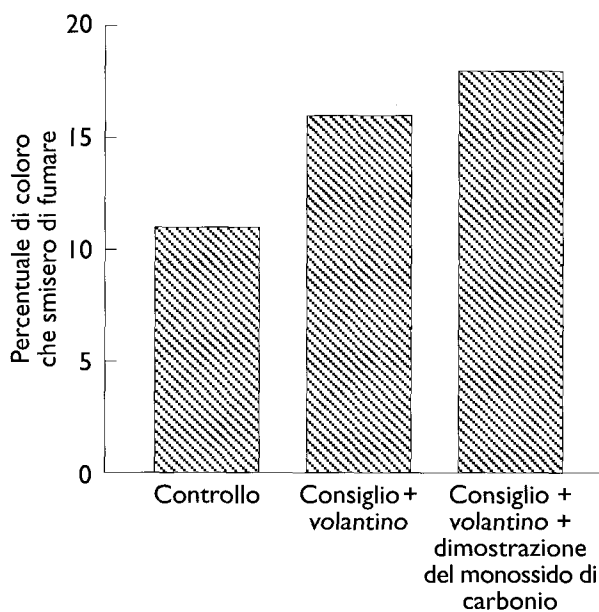
Fonte: Stewart et al., 1984. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Negli studi sull'efficacia teorica è vantaggioso includere solo i pazienti che è più probabile che aderiscano allo studio. La adesione allo studio (*compliance*) è la misura in cui i pazienti seguono i consigli medici. L'efficacia pratica è determinata dallo studio degli esiti in un gruppo di persone alle quali è stato offerto il trattamento; tra queste solo alcune aderiranno allo studio. Da un punto di vista operativo l'efficacia pratica è una misura più utile dell'efficacia teorica.

Il metodo migliore per misurare l'efficacia teorica e l'efficacia pratica è quello del trial clinico randomizzato controllato, come descritto alle pagine 50-52. Esistono comunque molte situazioni nelle quali questi trial non possono essere utilizzati, e solo una piccola parte degli interventi medici attuali è stata valutata su questa base.

Valide conoscenze epidemiologiche incoraggiano la pratica della prevenzione nel contesto della comune pratica clinica. Gran parte di questa prevenzione è di tipo secondario o terziario, ma anche la prevenzione primaria può essere effettuata su di una base routinaria (capitolo 6). I pediatri da lungo tempo sono stati consapevoli di questo e sono stati coinvolti in programmi di immunizzazione dei bambini, nello screening dei difetti metabolici congeniti

La prevenzione nella pratica clinica



WHO 92501

Self-reporting dello smettere di fumare dopo un anno di follow-up

Fonte: Jamrozik et al., 1984. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Figura 8.5

come la fenilchetonuria, nella pratica del pesare regolarmente i bambini e nell'uso di diagrammi standard di crescita. L'assistenza prenatale è un altro buon esempio dell'integrazione della prevenzione nella pratica clinica routinaria sia da parte del medico pratico sia da parte di altri operatori sanitari.

È stato dimostrato che gli operatori sanitari possono convincere almeno alcuni dei loro pazienti a smettere di fumare. Un trial controllato relativo a diversi interventi contro il fumo nella medicina generale ha dimostrato che i consigli dati routinariamente contro il fumo hanno un buon effetto e che la loro efficacia pratica può essere migliorata utilizzando una varietà di tecniche (figura 8.5). Se tutti gli operatori sanitari fossero capaci di raggiungere anche solo un piccolo successo nel ridurre il fumo l'impatto sulla salute della popolazione sarebbe notevole.

Domande di verifica

- 8.1 Perché del termine "epidemiologia clinica" si è detto che è una contraddizione in termini?
- 8.2 Una definizione comunemente usata di anormalità è basata sulla frequenza dei valori che si presentano in una popolazione. Quali sono le limitazioni di questa definizione?
- 8.3 Nella tabella che segue i risultati di un nuovo test diagnostico per il cancro sono confrontati con il completo pacchetto diagnostico attualmente in uso. Qual è la sensibilità e la specificità del nuovo test? Consigliaresti il suo utilizzo generale?

		Diagnosi completa (vera condizione di malattia)	
		Presenza di malattia	Assenza di malattia
Nuovo test	Positivo	8	1000
	Negativo	2	9000

- 8.4 Che cosa determina il valore predittivo positivo di un test di screening?

Ambiente e salute

L'ambiente umano è costituito da alcuni elementi fondamentali: l'aria che respiriamo, l'acqua che beviamo, il cibo che mangiamo, il clima che circonda le nostre persone fisiche e lo spazio disponibile per i nostri movimenti. Oltre a ciò noi viviamo in un ambiente sociale e spirituale che è di grande importanza per la nostra salute fisica e mentale.

La maggior parte delle malattie è causata o influenzata da fattori ambientali. Comprendere le modalità con cui fattori ambientali specifici possano interferire con la salute è pertanto di importanza cruciale per i programmi di prevenzione. L'epidemiologia ambientale offre una base scientifica per lo studio e l'interpretazione dei rapporti tra ambiente e salute nelle popolazioni, mentre l'epidemiologia occupazionale tratta in modo specifico i fattori ambientali nel luogo di lavoro. I fattori ambientali che possono causare malattia o contribuire a essa sono classificati nella figura 9.1.

In senso lato ogni malattia è causata o da fattori ambientali o da fattori genetici: questi ultimi includono il processo naturale di deterioramento a cui va incontro il nostro corpo all'avanzare dell'età. I contributi di ognuno dei diversi fattori alla morbosità e alla mortalità complessive in una comunità sono difficili da misurare, poiché la maggior parte delle malattie ha una causalità

multifattoriale. Sono state pubblicate varie stime per certi tipi di malattie e per certi fattori; si è calcolato, per esempio, che l'80% di tutti i tumori sia causato da fattori ambientali (incluso il fumo di tabacco e la dieta). L'interpretazione di questi tipi di valutazione deve tener conto della distribuzione per età delle malattie in esame; un tumore che colpisce una persona di 85 anni non ha lo stesso impatto sulla comunità e sul suo stato di salute di quello che colpisce una persona di 35 anni.

Negli studi epidemiologici sui fattori ambientali accade spesso che ciascun fattore venga preso in considerazione singolarmente. Si dovrebbe tuttavia ricordare che i fattori ambientali possono influenzare gli effetti l'uno dell'altro in molti modi diversi. Questa constatazione può spiegare le differenze tra i risultati di studi epidemiologici di tipo osservazionale condotti in luoghi diversi. L'effetto di un fattore ambientale su di un individuo dipende molto anche dalle caratteristiche individuali come l'età, il sesso e le condizioni fisiche (figura 9.2).

I metodi utilizzati negli studi sui fattori occupazionali e ambientali in genere sono gli stessi usati in altri settori dell'epidemiologia. Tuttavia una

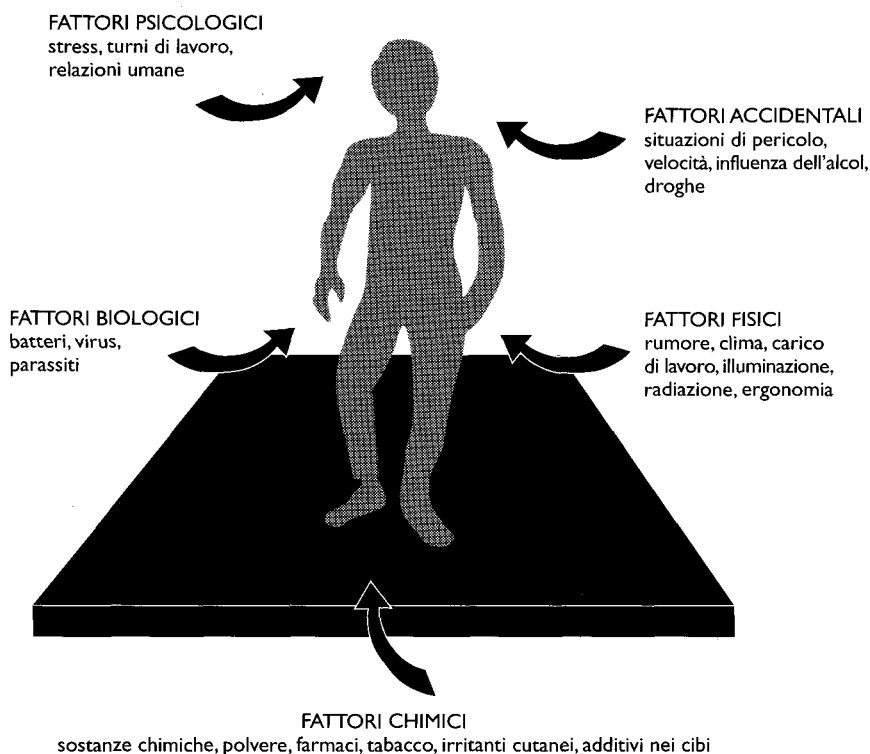


Figura 9.1

Fattori ambientali che possono incidere sulla salute

caratteristica importante della maggior parte degli studi di epidemiologia occupazionale consiste nel fatto che normalmente essa si occupa di una popolazione adulta giovane o di mezza età, spesso prevalentemente di sesso maschile. Inoltre nella epidemiologia occupazionale la maggior parte dei gruppi esposti comprende soggetti relativamente sani, almeno quando iniziano a lavorare. Ciò ha dato origine al termine “effetto del lavoratore sano”, che indica che la popolazione attiva ha una morbosità e una mortalità totale più basse rispetto alla popolazione nel suo complesso (pagina 57).

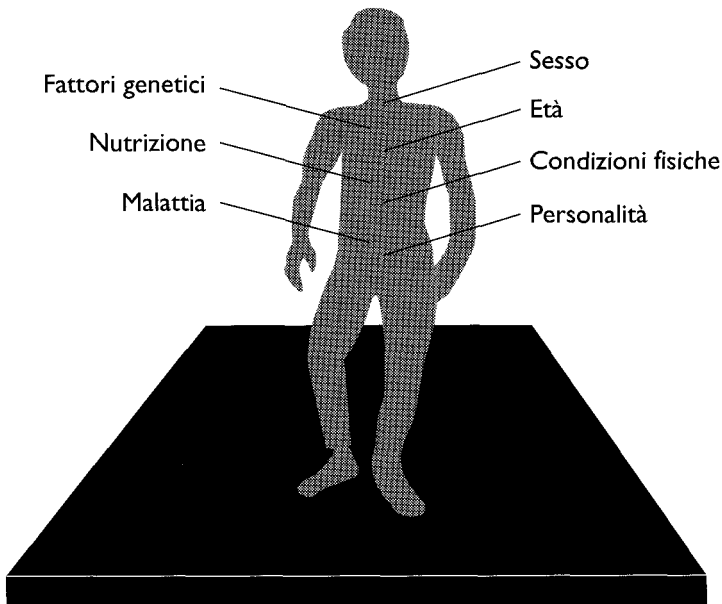
Effetto biochimico ^a	Intensità dell'effetto	Popolazione	Livello di piombo nel sangue (µg/l)
Inibizione di ALAD negli eritrociti	>70% di inibizione	adulti bambini	300 250-300
ALA nell'urina	>10 mg/l	adulti, bambini	500
FEP negli eritrociti	aumento percettibile	maschi adulti femmine adulte bambini	300 250 200

Tabella 9.1

Livelli ematici di piombo ai quali non più del 5% della popolazione mostrerà un effetto dell'intensità indicata

Fonte: OMS, 1977

^a ALAD = Acido aminolevulinico-deidrogenasi; ALA = Acido aminolevulinico; FEP = Protoporfirina eritrocitaria libera



Caratteristiche individuali che modificano l'effetto dei fattori ambientali

Figura 9.2

Di contro, studi epidemiologici sui fattori appartenenti all'ambiente generale dovrebbero di norma includere bambini, persone anziane e persone ammalate. Ciò è di grande importanza quando i risultati degli studi di epidemiologia occupazionale vengono utilizzati per fissare livelli standard di sicurezza per specifici rischi ambientali. È probabile che i soggetti esposti nella popolazione generale siano più sensibili rispetto ai lavoratori delle industrie. Per esempio, gli effetti dell'esposizione al piombo si verificano a livelli più bassi nei bambini e nelle donne adulte rispetto agli uomini adulti (tabella 9.1).

L'interesse principale dell'epidemiologia ambientale e occupazionale è stato rivolto agli studi sulle cause di malattia. Ora sta ricevendo sempre maggiore attenzione sia la valutazione di specifiche misure preventive volte a ridurre l'esposizione sia lo studio dell'impatto dei servizi sanitari occupazionali. Dato che l'esposizione a fattori di rischio ambientale è spesso il risultato di qualche attività industriale o agricola che porta beneficio economico alla comunità, potrebbe essere oneroso eliminare questi fattori. L'inquinamento ambientale, tuttavia, è spesso costoso in se stesso e potrebbe danneggiare sia l'attività agricola sia le imprese industriali, così come la salute delle persone. Le analisi epidemiologiche sono di supporto alle autorità sanitarie nella ricerca di un equilibrio accettabile tra i rischi per la salute e i costi economici della prevenzione.

L'epidemiologia ambientale affronterà nuove sfide nei decenni a venire che vedranno modifiche nell'ambiente globale. Saranno necessari studi sul potenziale impatto sulla salute dei cambiamenti della temperatura globale, della deplezione dello strato di ozono, delle radiazioni ultraviolette, delle precipitazioni acide e dei vari aspetti delle dinamiche di popolazione (McMichael 1991).

Esposizione e dose

Concetti generali

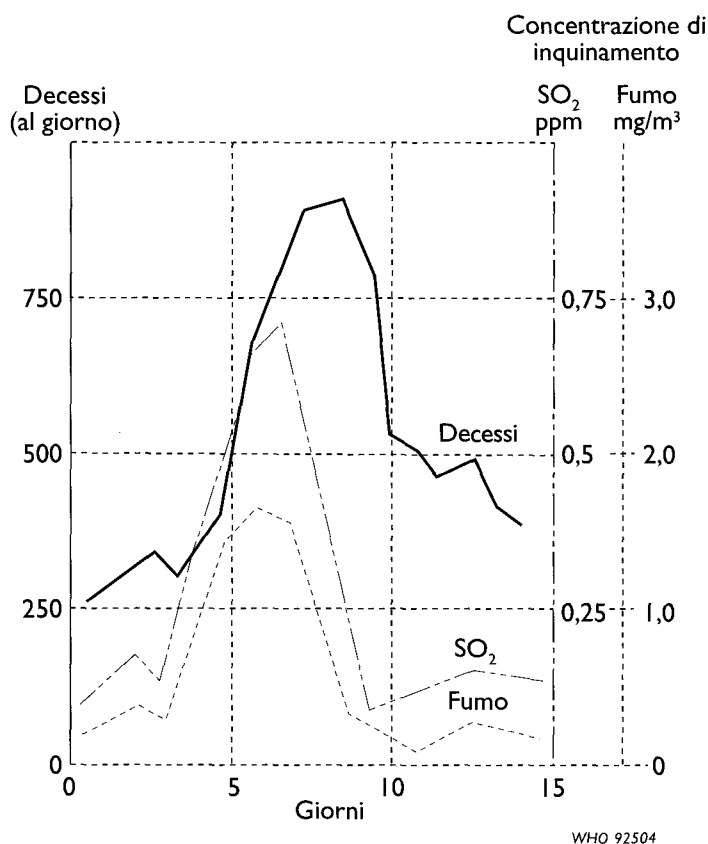
Gli studi epidemiologici sugli effetti di fattori ambientali si occupano spesso di fattori molto specifici che possono essere misurati quantitativamente. I concetti di esposizione e dose (pagine 92-93) sono perciò particolarmente importanti nell'epidemiologia ambientale e occupazionale.

L'esposizione ha due dimensioni: il livello e la durata. Per i fattori ambientali che causano effetti acuti più o meno immediatamente dopo l'inizio dell'esposizione, è il contemporaneo livello di esposizione che determina il verificarsi degli effetti (per esempio "l'epidemia di smog a Londra", epidemia di morti per malattie polmonari e cardiache, figura 9.3).

Molti fattori ambientali tuttavia producono effetti solo dopo un lungo periodo di esposizione. Questo è vero per le sostanze chimiche che si

accumulano nell'organismo (per esempio il cadmio) e per i rischi che hanno un effetto cumulativo (per esempio le radiazioni o il rumore). Per questi rischi i livelli dell'esposizione precedente e la durata dell'esposizione stessa sono più importanti del livello di esposizione del momento. L'esposizione totale (o dose esterna) deve essere misurata; essa è spesso valutata in modo approssimato moltiplicando la durata dell'esposizione per il livello della stessa.

Negli studi epidemiologici sono stati utilizzati tutti i tipi di valutazione dell'esposizione e della dose per quantificare il rapporto tra un fattore ambientale e lo stato di salute di una popolazione. Per esempio, nella figura 1.1 l'esposizione è espressa solo in termini di livello di esposizione (numero di sigarette fumate al giorno). La tabella 5.2 mostra l'effetto combinato della durata e del livello di esposizione sulla perdita dell'udito causata dal rumore. La dose esterna può essere espressa anche come una



WHO 92504

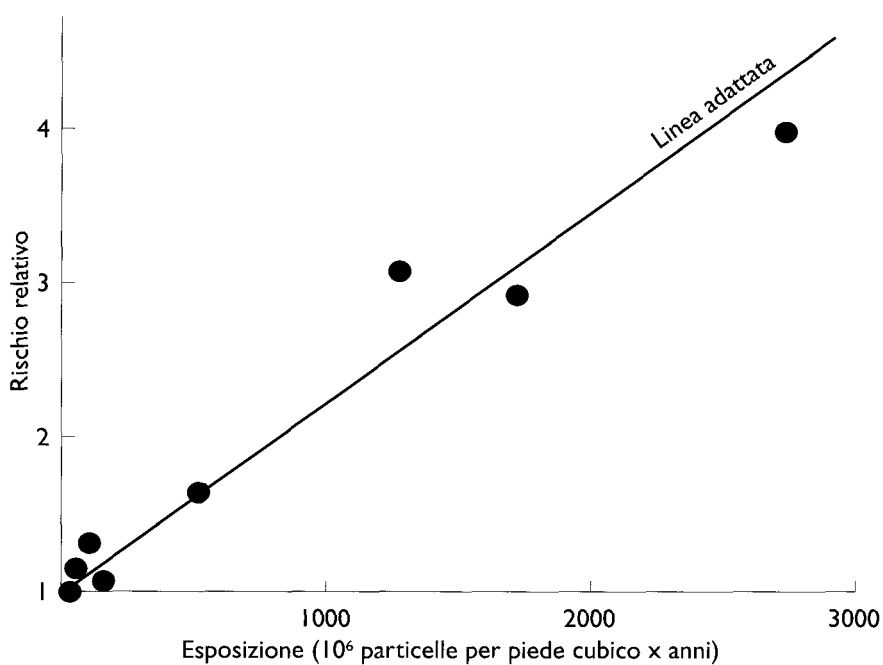
L'epidemia londinese da smog, dicembre 1952
 Fonte: United Kingdom Ministry of Health, 1954

Figura 9.3

misura combinata, per esempio numero di pacchetti/anni per il fumo e fibre/anni (o particelle/anni) per l'esposizione all'asbesto nei luoghi di lavoro (figura 9.4).

Monitoraggio biologico

Se il fattore ambientale preso in esame è una sostanza chimica, il livello di esposizione e la dose in certi casi possono essere valutati misurandone la concentrazione nei fluidi o nei tessuti corporei. Questo approccio è definito monitoraggio biologico. Per questo monitoraggio si utilizzano per lo più il sangue e l'urina, ma per certe sostanze chimiche altri tessuti e fluidi dell'organismo possono essere di particolare interesse: i capelli sono utili per gli studi sull'esposizione al metilmercurio assunto tramite il consumo di pesce, i ritagli di unghie sono stati usati per studiare l'esposizione all'arsenico, l'analisi delle feci può dare una valutazione di una recente esposizione a metalli attraverso il cibo, il latte di donna è un buon materiale per esaminare l'esposizione a pesticidi organoclorurati e ad altri idrocarburi clorurati quali i policlorobifenile e le diossine, mentre biopsie di tessuto adiposo, di tessuto osseo, di polmone, fegato e rene sono state utilizzate in studi di pazienti con sospetto avvelenamento.



WHO 92505

Figura 9.4

Relazione tra l'esposizione all'asbesto (particelle-anni) e rischio relativo di cancro polmonare

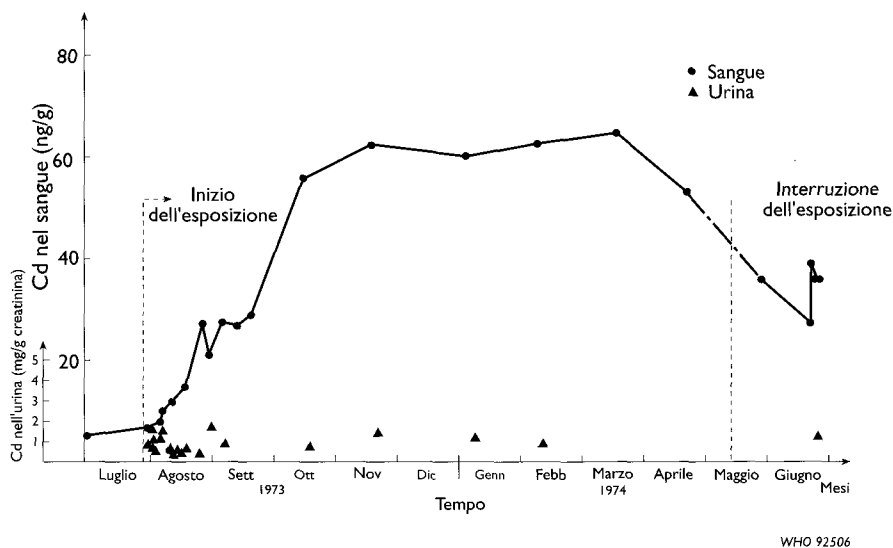
Fonte: McDonald et al., 1980

L'interpretazione dei dati del monitoraggio biologico richiede una conoscenza dettagliata della cinetica e del metabolismo delle sostanze chimiche, inclusi i dati sull'assorbimento, trasporto, accumulo ed escrezione. A causa della rapida escrezione di certe sostanze chimiche, in questi casi può essere misurata solo la più recente esposizione a esse. Talvolta un tessuto o un fluido corporeo offre un'indicazione di una esposizione recente, mentre un altro materiale indica la dose totale. Poiché la sostanza chimica dovrebbe essere assorbita per raggiungere il materiale che viene valutato come indicatore biologico, la dose così misurata è detta dose assorbita o dose interna, in opposizione alla dose esterna che viene valutata partendo da misurazioni ambientali.

La figura 9.5 evidenzia una rapida crescita nel cadmio contenuto nel sangue nei primi mesi successivi all'inizio dell'esposizione, mentre non è visibile alcun cambiamento nel cadmio contenuto nell'urina. Dall'altro lato, dopo un'esposizione a lungo termine si nota una stretta correlazione tra il cadmio contenuto nell'urina e la dose totale nell'organismo (figura 9.6).

Le misurazioni individuali di esposizione variano nel tempo; pertanto la frequenza delle misurazioni e il metodo adottato per valutare l'esposizione o la dose in uno studio epidemiologico richiedono un'attenta considerazione.

Misurazioni individuali e misurazioni di gruppo



Livelli di cadmio nel sangue e nell'urina durante il primo anno di esposizione occupazionale

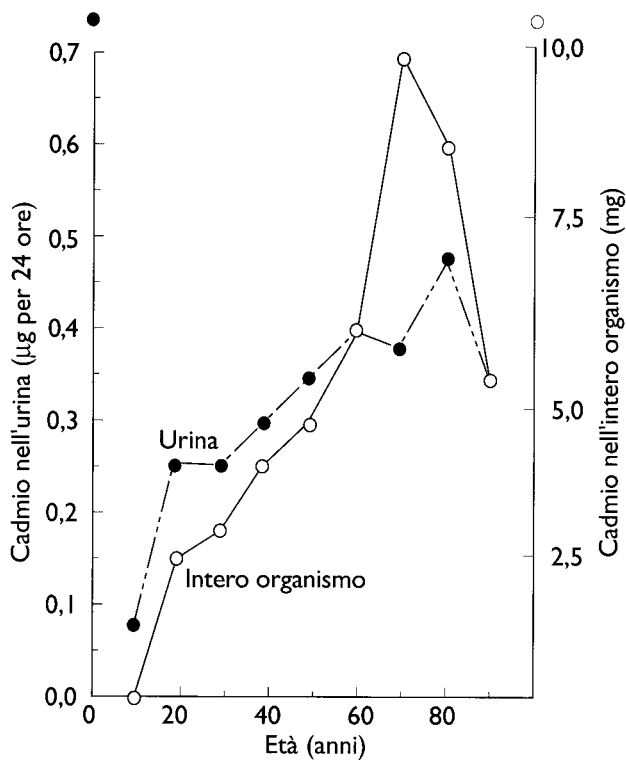
Figura 9.5

Fonte: Kjellström e Nordberg, 1978

Il metodo di valutazione utilizzato deve essere valido (capitolo 2) e le misurazioni devono essere accompagnate da procedure appropriate di garanzia della qualità.

Esiste anche una variazione nell'esposizione o nella dose a livello individuale. Anche persone che lavorano fianco a fianco in una azienda hanno diversi livelli di esposizione, a causa di diverse abitudini lavorative o di differenze nella distribuzione ambientale di una sostanza inquinante; per esempio una certa macchina può emettere fumi mentre un'altra non li emette. Se l'esposizione o la dose vengono misurate mediante monitoraggio biologico, una ulteriore sorgente di variazione è rappresentata dalla differenza nell'assorbimento individuale e nei tassi di escrezione della sostanza chimica. Anche persone esposte alla stessa dose esterna potrebbero alla fine avere diverse dosi interne.

Un modo per rappresentare variazioni individuali consiste nelle curve di distribuzione (capitolo 4). Le distribuzioni delle dosi individuali di sostanze



WHO 92507

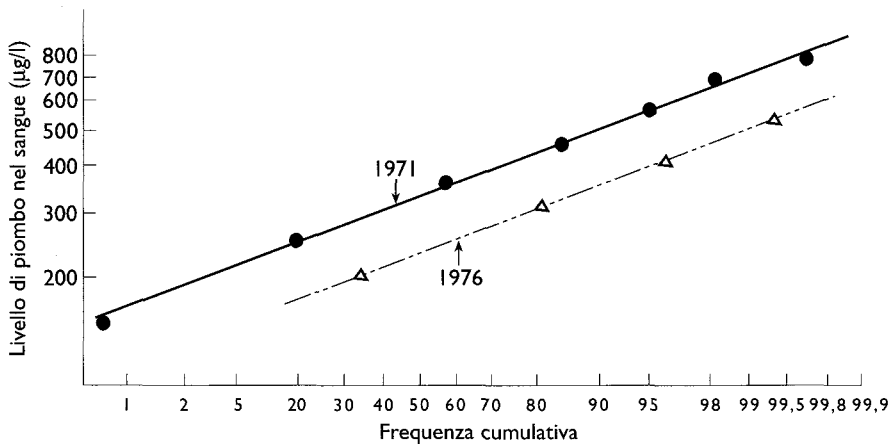
Figura 9.6

Relazione tra la dose di cadmio e il cadmio nell'urina

Fonte: Kjellström, 1977

chimiche sono spesso asimmetriche e si avvicinano maggiormente a una distribuzione di frequenza di tipo log normale che non a una distribuzione normale. Teoricamente in ogni studio epidemiologico in cui vengano condotte misurazioni quantitative della dose dovrebbe essere tenuta in considerazione la forma della curva della distribuzione della dose. Se si riscontra una distribuzione log normale, i confronti tra i gruppi dovrebbero essere condotti tra le medie geometriche piuttosto che tra le medie aritmetiche e le deviazioni standard (pagine 69-70).

Quando si presentano dati di esposizione o di dose per gruppi, si utilizzano per lo più le medie aritmetiche o geometriche. Un altro metodo è quello di utilizzare i quantili o i percentili (capitolo 4). Per esempio, nel valutare se la dose di piombo in un gruppo di bambini è a livelli preoccupanti, risulta di minor interesse conoscere la media che non la proporzione di soggetti con dosi individuali al di sopra di una certa soglia (figura 9.7). Nel caso in cui un livello di $400 \mu\text{g/l}$ di piombo nel sangue rappresenti la soglia di attenzione per gli effetti del piombo sul cervello, allora l'informazione sul livello medio nel gruppo ($300 \mu\text{g/l}$ nel 1971) non offre indicazioni su quanti bambini potrebbero essere colpiti. È molto più informativo sapere che il 25% dei bambini aveva livelli di piombo nel sangue superiori a $400 \mu\text{g/l}$ nel 1971; nel 1976 il livello medio di piombo nel sangue era diminuito fino a $200 \mu\text{g/l}$ e la proporzione di valori superiori a $400 \mu\text{g/l}$ era solo il 4%.



WHO 92508

Distribuzione cumulativa del piombo nel sangue nei bambini di razza nera nella città di New York, 1971 e 1976

Figura 9.7

Fonte: Billick et al., 1979. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Le stesse considerazioni sulla presentazione di medie o di percentili sono importanti anche per le misurazioni dell'effetto. Vi è crescente preoccupazione sugli effetti di sostanze chimiche ambientali sullo sviluppo intellettuale e sul comportamento dei bambini. In alcuni casi è stato misurato il quoziente di intelligenza (QI). Le differenze nel QI medio tra gruppi sono spesso molto piccole (tabella 9.2) e i sottogruppi che destano preoccupazione sono formati da bambini con QI particolarmente bassi. Tuttavia, un piccolo calo nel QI medio da 107 a 102 può corrispondere a un considerevole aumento nella proporzione di soggetti con un QI inferiore a 70 (da 0,6% al 2%).

Negli studi epidemiologici sul cancro di origine ambientale od occupazionale si utilizza talvolta un altro modo di presentare la dose di gruppo; si tratta della dose globalmente responsabile, o dose di popolazione, calcolata come la somma delle dosi individuali. La teoria si basa sul presupposto che questa dose totale di popolazione sia ciò che determina il numero dei tumori che si verificheranno. Per quanto riguarda le radiazioni, si ritiene che una dose di popolazione di 50 sievert (Sv) sia responsabile di un caso di tumore fatale. Se la dose di popolazione si riferisce a 100 persone, ciascuna con una dose di 0,5 Sv o 10 000 persone ciascuna con una dose di 5 mSv, il risultato è sempre un caso di cancro fatale. Questo calcolo è basato sull'assunto fondamentale che

Tabella 9.2

Punteggi nella scala totale e nelle sottoscale del test sulla Wechsler Intelligence Scale for Children (riveduta) (WISC-R) per soggetti con livelli di piombo alti e bassi nei denti

WISC-R	Basso livello (<10 mg/Kg) (media)	Alto livello (>20 mg/Kg) (media)	Valore di <i>P</i> (a una coda)
Scala totale di QI	106,6	102,1	0,03
QI verbale	103,9	99,3	0,03
Informazione	10,5	9,4	0,04
Prova di vocabolario	11,0	10,0	0,05
Memoria di cifre (<i>digit span</i>)	10,6	9,3	0,02
Ragionamento aritmetico	10,4	10,1	0,49
Comprensione	11,0	10,2	0,08
Analogie	10,8	10,3	0,36
Performance di QI	108,7	104,9	0,08
Completamento di figure	12,2	11,3	0,03
Riordinamento di figure	11,3	10,8	0,38
Disegno con cubi	11,0	10,3	0,15
Ricostruzione di figure	10,9	10,6	0,54
Associazione di simboli e numeri (<i>coding</i>)	11,0	10,9	0,90
Labirinti	10,6	10,1	0,37

Fonte: Needleman et al., 1979. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

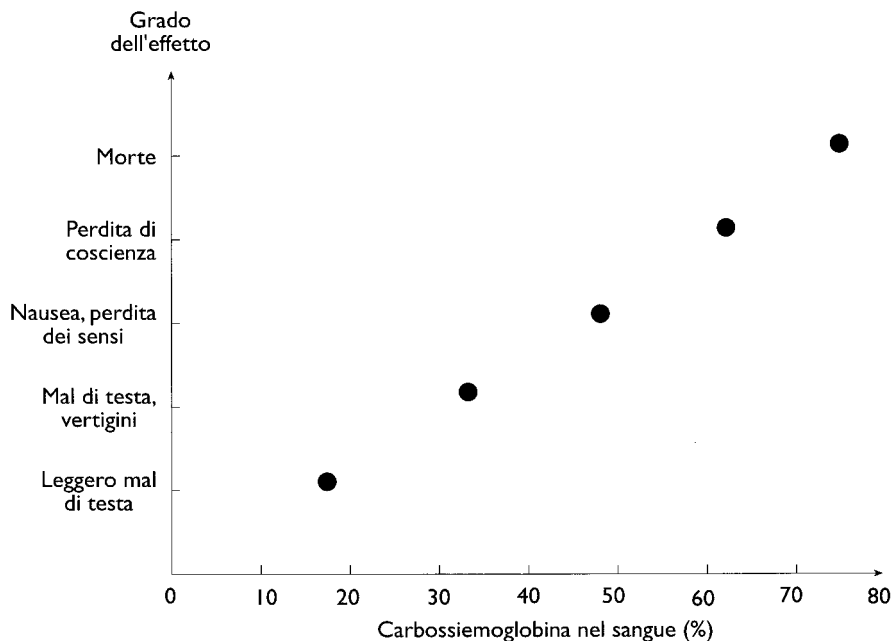
non esista una dose individuale di soglia sotto la quale il rischio di cancro sia zero e che il rischio di cancro aumenti linearmente con la dose.

Per molti fattori ambientali la gamma degli effetti varia da lievi modificazioni fisiologiche o biochimiche a malattia grave o morte, come spiegato nel capitolo 2. Di solito quanto più alta è la dose tanto più grave o intenso è l'effetto. Questo rapporto tra dose e gravità dell'effetto è detto relazione dose-effetto (figura 9.8), e può essere determinato su base individuale o di gruppo (la dose media alla quale ciascun effetto si verifica). Non tutti gli individui reagiscono nello stesso modo a una data esposizione ambientale, così che la relazione dose-effetto per un individuo differisce dal valore di gruppo.

La relazione dose-effetto fornisce valide informazioni per la progettazione degli studi epidemiologici. Alcuni effetti possono essere più facili da misurare di altri, e alcuni possono avere un particolare significato per la sanità pubblica. La relazione dose-effetto aiuta il ricercatore a scegliere l'effetto più appropriato da studiare.

Anche nel processo di determinazione di standard di sicurezza la relazione dose-effetto dà anche utili informazioni sugli effetti che devono essere prevenuti e su quelli che possono essere utilizzati a scopo di screening. Se uno

Relazioni dose-effetto



Relazione dose-effetto

Figura 9.8

standard di sicurezza viene fissato a un livello al quale si prevencono gli effetti meno gravi, è probabile che vengano prevenuti anche gli effetti più gravi, dato che questi ultimi si verificano a dosi più elevate.

Relazioni dose-risposta

In epidemiologia la risposta è definita come la proporzione di un gruppo esposto che sviluppa uno specifico effetto. La figura 9.9 mostra la relazione dose-risposta più comunemente osservata negli studi epidemiologici.

A basse dosi quasi nessuno va incontro a quel particolare effetto, mentre a un livello alto questo accade quasi a tutti. Questa situazione riflette la variabilità nella sensibilità individuale al fattore studiato. La curva a forma di S della figura 9.9 è del tipo che ci si attende se la sensibilità individuale segue una distribuzione normale.

Negli studi epidemiologici ambientali e occupazionali sono stati messi in evidenza molti esempi di relazione dose-risposta con questa forma.

Il fenomeno dose-risposta può in alcuni casi essere approssimato a una relazione lineare rettilinea, soprattutto quando è coinvolta solo una ristretta gamma di risposte tra loro molto vicine. Questo approccio è stato usato, per esempio, per studiare la relazione tra il rischio di cancro e la dose di radiazione o la dose di asbesto (figura 9.4).

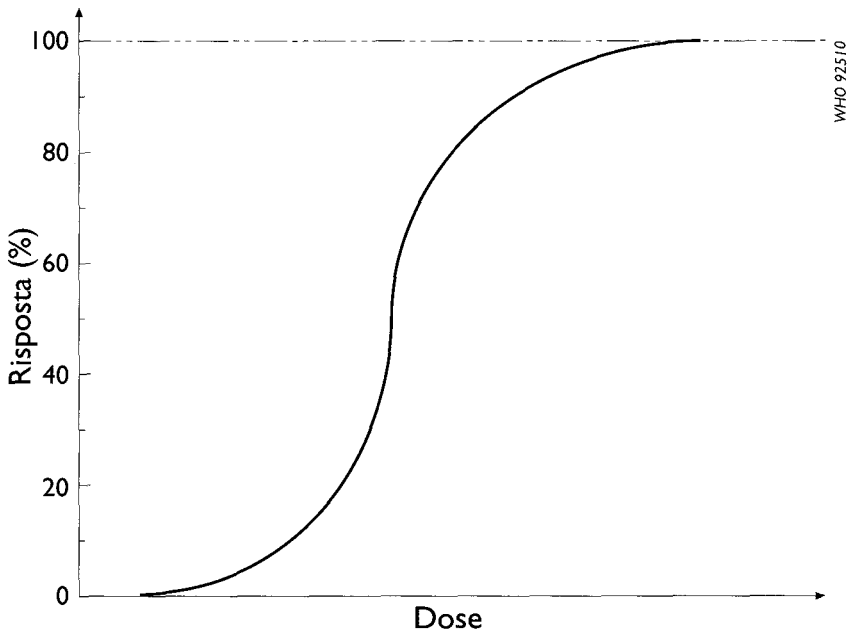


Figura 9.9

Relazione dose-risposta

La relazione dose-risposta può essere modificata da alcuni fattori quali l'età. Ciò è stato riscontrato per esempio per la perdita dell'udito causata da elevato rumore (OMS 1980a), uno dei più comuni effetti sanitari legati al luogo di lavoro.

Negli ultimi anni si è rivolta una sempre maggiore attenzione all'utilizzo di principi epidemiologici per stimare i potenziali rischi per la salute di progetti di sviluppo industriale o agricolo prima che questi vengano attuati e anche mentre sono operativi. La valutazione dell'impatto ambientale (analisi di previsione) e la verifica ambientale (analisi della situazione esistente) sono diventati requisiti di legge previsti in molti paesi. La componente sanitaria di queste attività è una delle applicazioni più importanti della valutazione del rischio; tale valutazione viene utilizzata anche per prevedere i potenziali problemi di salute nell'uso di nuove sostanze chimiche o nuove tecnologie. Il termine "gestione del rischio" viene applicato alla progettazione e alla attuazione delle varie azioni che mirano a ridurre o a cancellare il rischio per la salute (OMS 1989c).

Valutazione del rischio (risk assessment) e gestione del rischio (risk management)

Il primo passo nella valutazione di un rischio è quello di identificare quale pericolo per la salute ambientale può essere prodotto dalla tecnologia o dal progetto che si sta esaminando. Esistono pericoli chimici? Se esistono, quali specifiche sostanze chimiche sono implicate? Esistono pericoli biologici? etc. (figura 9.1). Il passo successivo comprende la conduzione di un'analisi sul tipo di effetto sulla salute che ogni situazione rischiosa può causare (valutazione del pericolo). Le informazioni possono essere raccolte esaminando la letteratura scientifica per ogni situazione rischiosa o facendo riferimento a valutazioni disponibili e attendibili dei vari tipi di rischi quali l'*Environmental Health Criteria Series* pubblicate dall'OMS, o le *Monograph Series* pubblicate dall'International Agency for Research on Cancer (IARC), e, se necessario, completando questa ricerca bibliografica con studi epidemiologici su persone esposte ai pericoli in questione.

Il terzo passo è quello di misurare o stimare i reali livelli di esposizione per le persone potenzialmente coinvolte, includendo la popolazione generale e la popolazione professionalmente esposta. La valutazione dell'esposizione umana dovrebbe prendere in considerazione il monitoraggio ambientale, il monitoraggio biologico, e le informazioni relative alla storia della progressiva esposizione e alle modifiche di quest'ultima nel tempo. Il quarto passo consiste nel combinare i dati di esposizione ottenuti su sottogruppi di popolazione esposta con le relazioni dose-effetto e dose-risposta per ciascuna situazione rischiosa, per calcolare così il più probabile rischio sulla salute in questa popolazione. Gli studi epidemiologici possono essere utilizzati anche

per misurare direttamente il rischio sanitario. Il rischio potrebbe essere considerato come l'aumento potenziale del rischio relativo di ottenere certi effetti sulla salute o come l'aumento calcolato nel numero di casi di certe malattie o di certi sintomi.

La gestione del rischio comprende tre stadi principali. In primo luogo le stime del rischio sanitario devono essere valutate in relazione a un "rischio accettabile" predeterminato o in rapporto ad altri rischi sanitari nella stessa comunità. Limiti massimi di esposizione, obiettivi di salute pubblica, o altri strumenti di politica intesa a proteggere la salute vengono spesso utilizzati in questo processo. La domanda fondamentale è: è necessario intraprendere azioni di prevenzione se il rischio stimato per la salute è troppo alto?

Se si decide che è necessaria un'azione preventiva, lo stadio successivo nella gestione del rischio è quello di ridurre l'esposizione. Questo può comportare modifiche nelle procedure per arrivare a eliminare certi pericoli, installare attrezzature mirate al controllo dell'inquinamento, rivedere proposte di progetti pericolosi etc.

Infine, la gestione del rischio implica anche il monitoraggio dell'esposizione e dei rischi per la salute dopo che sono stati messi in atto i metodi di controllo scelti. È importante garantire che il livello di protezione previsto venga raggiunto e che ogni misura protettiva aggiuntiva sia attuata senza ritardo. In questa fase di gestione del rischio le valutazioni dell'esposizione umana e le ricerche epidemiologiche giocano un ruolo importante.

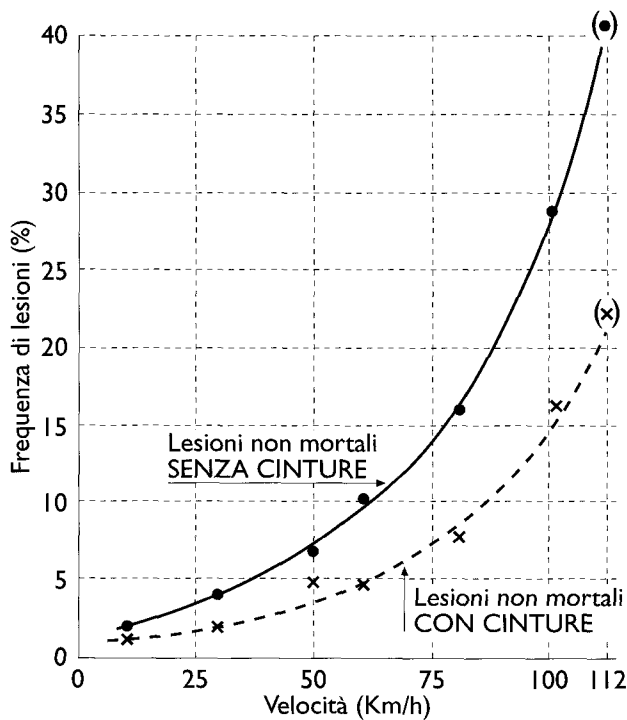
Caratteristiche particolari dell'epidemiologia ambientale e occupazionale

Gli utilizzi dell'epidemiologia in questi campi comprendono tutti quelli elencati nel capitolo 1, cioè l'eziologia, la storia naturale, la descrizione dello stato di salute di una popolazione e la valutazione degli interventi e dei servizi sanitari. Una caratteristica particolare di molti studi eziologici nell'epidemiologia occupazionale è l'utilizzo della documentazione di industrie o di associazioni sindacali per identificare gli individui con una precedente esposizione a uno specifico pericolo o a un particolare tipo di lavoro. Con l'aiuto di questa documentazione possono essere condotti studi di coorte retrospettiva. In questo modo è stato identificato un certo numero di associazioni tra situazioni rischiose occupazionali ed effetti sulla salute.

Le relazioni dose-effetto e dose-risposta sono di particolare importanza nell'epidemiologia ambientale e occupazionale perché forniscono le basi per fissare standard di sicurezza. La relazione dose-effetto può essere utilizzata per decidere quale è l'effetto più importante da prevenire. Se poi viene presa una decisione riguardante un livello di risposta accettabile, la relazione dose-

risposta indica la dose massima che sarebbe accettabile. Utilizzando questo approccio l'OMS ha sviluppato una serie di linee guida sulla qualità dell'aria (OMS 1987d) e valori-limite massimi, basati su considerazioni sanitarie, per l'esposizione occupazionale (OMS 1980c). In risposta all'incidente avvenuto nella centrale nucleare di Chernobyl furono messe a punto linee guida anche per la contaminazione radioattiva del cibo (OMS 1988b). Per molti fattori ambientali i dati disponibili sono insufficienti per permettere di determinare con accuratezza uno standard, e saranno quindi ipotesi basate su informazioni raccolte o l'esperienza pratica a fornire la base dello standard di sicurezza. Ulteriori studi epidemiologici in questo campo sono necessari per fornire maggiori informazioni sulle relazioni dose-risposta.

Come detto precedentemente studi di epidemiologia occupazionale spesso includono solo soggetti di sesso maschile che sono fisicamente in buona salute. Il gruppo esposto di lavoratori ha pertanto un tasso di mortalità globale più basso rispetto al corrispondente gruppo di età nella popolazione generale.



WHO 92511

Relazione tra la velocità in auto, l'uso di cinture di sicurezza, e la frequenza di lesioni dei guidatori coinvolti nelle collisioni

Figura 9.10

Fonte: Bohlin, 1967. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

Questa mortalità più bassa è stata chiamata “effetto del lavoratore sano” (McMichael, 1976), e deve essere tenuto in considerazione ogni volta che il tasso di mortalità in un gruppo di lavoratori è confrontato con lo stesso tasso nella popolazione generale. Spesso i tassi tra i lavoratori sani sono il 70-90% di quelli nella popolazione generale; questa differenza è dovuta alla presenza nella popolazione non attiva professionalmente di persone malate e disabili, che normalmente hanno tassi di mortalità più alti.

Un tipo speciale di analisi epidemiologica, che gioca un ruolo importante nella salute ambientale e occupazionale, è l'epidemiologia degli incidenti e delle lesioni. Le lesioni da incidenti stradali sono in aumento in molti paesi, ed essendo una delle cause più importanti di morte e malattia tra le persone giovani hanno un grande impatto sulla sanità pubblica.

Allo stesso modo le lesioni accidentali sono tra i tipi più importanti di danno alla salute causato da fattori propri del luogo di lavoro. I fattori ambientali associati a queste lesioni sono spesso più difficili da identificare e quantificare di quelli che causano, per esempio, intossicazione chimica. Inoltre il termine “incidente” dà l'impressione che vi sia un evento casuale che porta alla lesione, concetto che scoraggia gli studi epidemiologici sistematici sui fattori che causano lesioni accidentali o non intenzionali.

L'esposizione e la dose negli studi epidemiologici sugli incidenti spesso devono essere misurate in modo indiretto. La figura 9.10 mostra la relazione tra la velocità nella guida (dose) e la frequenza di lesioni (risposta) per i conducenti negli incidenti stradali; questa è una informazione di grande valore per le decisioni che riguardano due diversi approcci preventivi, quali la riduzione della velocità e l'uso delle cinture di sicurezza.

Domande di verifica

- 9.1 (a) Per quali effetti si nota una differenza nella suscettibilità al piombo tra i gruppi della tabella 9.1?
 (b) Quale gruppo è più suscettibile?
- 9.2 (a) Qual è il risultato dell'aumento della dose esterna evidenziato nella figura 9.4?
 (b) Perché le dosi di asbesto sono spesso calcolate come particelle-anni o fibre-anni?
- 9.3 (a) Il livello di cadmio nel sangue aumenta dopo l'inizio dell'esposizione e raggiunge un *plateau* dopo circa tre mesi (figura 9.5). Qual è l'implicazione per l'utilizzo del livello di cadmio nel sangue come misura di esposizione in uno studio trasversale su lavoratori?
 (b) Sei mesi dopo l'introduzione di un nuovo processo di produzione in una fonderia di rame nasce il sospetto di inquinamento da cadmio.

Come può il monitoraggio biologico dei residenti nell'area potenzialmente inquinata aiutare a distinguere tra un problema di nuovo inquinamento da cadmio e quello di un inquinamento che esiste da molti anni (figure 9.5 e 9.6)?

- 9.4 Sei un operatore di sanità pubblica in una città di grandezza media con un certo numero di imprese industriali di grandi dimensioni. I lavoratori in queste imprese possono usufruire di cure mediche attraverso un sistema di assicurazione uniforme; ciò significa che è probabile che tutti i lavoratori in attività o in pensione ricevano le prestazioni sanitarie dallo stesso ospedale. Un medico dell'ospedale ti chiama ed esprime preoccupazione per il grande numero di tumori polmonari tra i lavoratori. Come progetteresti un primo studio per indagare le potenziali associazioni tra le esposizioni occupazionali e l'aumento del rischio di cancro al polmone?
- 9.5 Come potrebbe un'analisi epidemiologica dell'epidemia di decessi dovuti a malattie polmonari e cardiache da smog a Londra nel 1952 (figura 9.3) accertare che l'epidemia era realmente causata dallo smog?
- 9.6 Che cosa si intende per "effetto del lavoratore sano" e come può questo concetto introdurre errori sistematici negli studi di epidemiologia occupazionale?

Programmazione e valutazione dell'assistenza sanitaria

L'uso sistematico dei principi e dei metodi epidemiologici per la programmazione e valutazione dei servizi sanitari rappresenta uno sviluppo relativamente recente dell'epidemiologia. Dalla valutazione dell'efficacia di specifici trattamenti alla valutazione di aspetti più generali dei servizi sanitari il passo è breve. L'obiettivo ultimo è quello di sviluppare un processo razionale per stabilire priorità e distribuire le scarse risorse destinate all'assistenza sanitaria. A causa delle limitate risorse disponibili per l'assistenza sanitaria in tutti i paesi occorre operare scelte precise tra strategie alternative per migliorare la salute.

La programmazione di un servizio sanitario è un processo che consiste nell'identificare gli obiettivi chiave e nell'effettuare una scelta tra metodi alternativi per il raggiungimento di questi obiettivi. La valutazione consiste nel processo che porta a determinare, quanto più sistematicamente e obiettivamente possibile, la pertinenza, l'efficacia, l'efficienza e l'impatto delle varie attività rispetto agli obiettivi stabiliti.

In questo capitolo sarà illustrato il processo di programmazione e di valutazione di un intervento di assistenza sanitaria rivolto a una specifica malattia. Lo stesso processo dovrebbe venire adottato anche in interventi più

ampi, quali per esempio lo sviluppo di un programma di assistenza a livello nazionale per gli anziani o l'attuazione di un nuovo approccio che introduca l'assistenza sanitaria primaria nelle aree rurali.

In tutte queste attività gli epidemiologi lavorano in collaborazione con altri specialisti insieme ai quali forniscono alla comunità, e a coloro che all'interno di questa debbono prendere decisioni (*decision-makers*) quelle informazioni che permettono di effettuare scelte politiche sulla base di una conoscenza ragionevole dei probabili risultati e dei probabili costi.

Il ciclo della programmazione

La figura 10.1 mostra le fasi del processo che conduce alla programmazione dell'assistenza sanitaria e fornisce uno schema tale da assicurare che le informazioni richieste da coloro che debbono tracciare le linee politiche (*policy-makers*) vengano identificate. Di solito è disponibile solo una parte delle informazioni necessarie per prendere decisioni, e anche questa deve essere sempre valutata criticamente. Se l'informazione è insufficiente devono essere

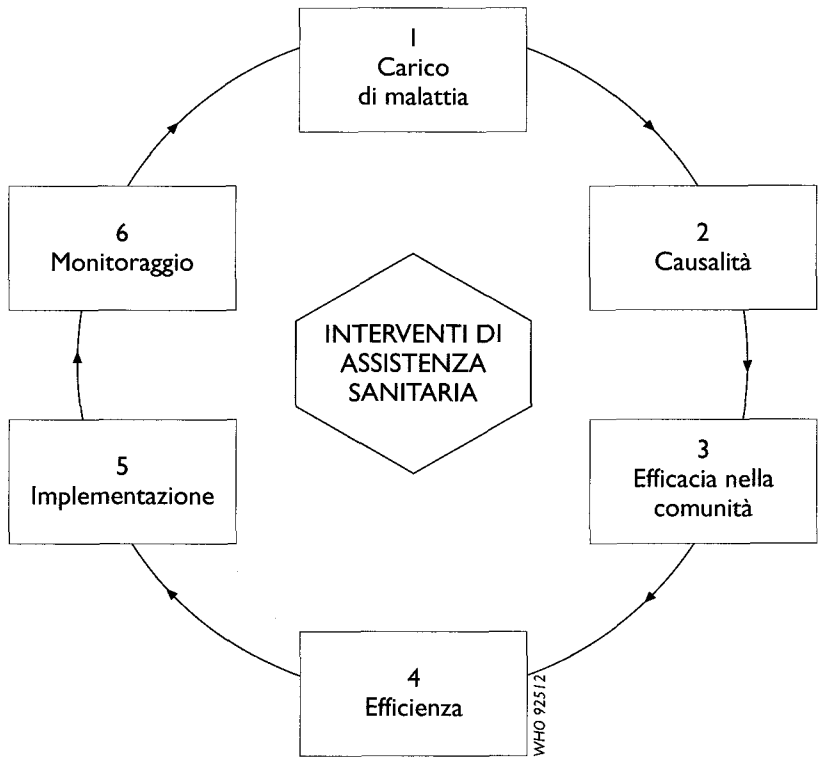


Figura 10.1

Il ciclo di programmazione dell'assistenza sanitaria

Fonte: Tugwell et al., 1985. Riprodotta per gentile concessione dell'editore

raccolti nuovi dati per garantire che le scelte politiche possano essere condotte in un modo razionale.

Il processo è ciclico e ripetitivo e le fasi sono le seguenti:

- 1) misurazione o valutazione del carico di malattia;
- 2) identificazione delle cause di malattia;
- 3) misurazione dell'efficacia di diversi interventi sulla comunità;
- 4) valutazione della loro efficienza in termini di risorse utilizzate;
- 5) attuazione degli interventi;
- 6) monitoraggio delle attività;
- 7) nuova valutazione del carico di malattia per determinare se questo è stato modificato.

L'epidemiologia è coinvolta in tutte le fasi della programmazione. La natura ciclica del processo evidenzia l'importanza del monitoraggio e della valutazione per determinare se gli interventi hanno avuto gli effetti desiderati. Il processo è ripetitivo perché ogni ciclo di intervento ha di solito un impatto ridotto sull'entità della malattia, ed è necessaria la ripetizione dell'intervento.

La misurazione dello stato di salute generale della comunità (capitolo 2) rappresenta la prima fase nel processo di programmazione. Le misurazioni possono includere tassi di prevalenza, tassi di incidenza, diverse misure di mortalità e il numero di casi di diverse malattie. Il processo di misurazione del carico di malattia deve includere indicatori che valutino pienamente gli effetti della malattia sulla società. I dati di mortalità riflettono solo un aspetto della salute e sono di limitato valore per quanto riguarda condizioni che raramente sono fatali. Le misure di morbosità riflettono un altro importante aspetto del carico di malattia; inoltre viene prestata attenzione sempre crescente alla misurazione delle conseguenze di malattia, cioè menomazione, invalidità e handicap (pagina 33). Il carico di malattia, espresso in termini di numero di casi indotti da un fattore ambientale particolare, viene definito come l'impatto sulla salute pubblica della malattia stessa.

*Carico di
malattia*

Un'attenzione sempre crescente viene data allo sviluppo di tecniche epidemiologiche avanzate mirate a definire i problemi sanitari e a valutare i programmi sanitari nei paesi in via di sviluppo. L'accertamento epidemiologico rapido corrisponde ora a un campo definito della ricerca epidemiologica, e include i metodi di indagine e di campionamento su piccole aree, i metodi di sorveglianza, lo screening e la valutazione del rischio individuale, gli indicatori comunitari di rischio e di stato di salute, e i metodi caso-controllo per la valutazione (Smith 1989).

Le misurazioni riassuntive del carico di malattia devono essere accurate e semplici da interpretare; un importante sviluppo è rappresentato dall'introduzione di misure che includono considerazioni sia sulla mortalità sia sulla qualità della vita. Una di queste misure, detta anni di vita corretti secondo la qualità, sta diventando popolare nelle analisi del rapporto costo-efficacia e costo-beneficio. Un'altra misura, chiamata speranza di vita priva di disabilità o speranza di vita in condizioni di buona salute, è stata sviluppata soprattutto dagli studiosi di demografia ed è sempre più utilizzata nei paesi sviluppati (Robine 1989). Nell'utilizzo di questi indici sofisticati occorre tener presenti molti presupposti, e per la loro interpretazione è richiesta cautela, ma essi offrono la prospettiva di razionalizzare la scelta delle varie opzioni nei servizi sanitari.

La valutazione dei servizi sanitari deve iniziare con la conoscenza del carico di malattia e dei suoi effetti a lungo termine e conseguentemente del *bisogno* e della *domanda* di servizi sanitari nella popolazione. Il bisogno è determinato sia da giudizi di merito sia dall'abilità dei servizi sanitari nell'influenzare problemi particolari. I bisogni possono venire soddisfatti dai servizi sanitari, così come possono non esserlo. Se un bisogno non viene soddisfatto, questa mancanza può essere o non essere percepita. La domanda, d'altra parte, si riferisce alla propensione e alla capacità della popolazione di cercare, utilizzare e in alcune situazioni pagare per i servizi sanitari. La domanda di un servizio può nascere da pazienti o da medici e può essere strettamente connessa con il bisogno, o essere eccessiva rispetto a quest'ultimo. Non tutta la domanda può essere soddisfatta dai servizi sanitari. Occasionalmente, domande non necessarie vengono soddisfatte, come nel caso di indagini o di operazioni superflue.

La misurazione del bisogno richiede una chiara definizione della popolazione di base: il rapporto del bisogno nei confronti della domanda può essere determinato solo da studi epidemiologici. Negli Stati Uniti, per esempio, indagini di comunità sulla pressione sanguigna hanno definito quale sia la frequenza di ipertensione non diagnosticata (bisogno non soddisfatto) e come questa sia diminuita a partire dagli anni '70 come risultato di programmi di controllo della pressione del sangue (tabella 10.1)

Causalità

Una volta misurato il carico di malattia nella comunità è necessario cercare di identificare le principali cause prevenibili di malattia, così da poter sviluppare strategie di intervento. Quanto più possibile gli interventi dovrebbero considerare la prevenzione della malattia come loro obiettivo principale, ma naturalmente questo non è sempre possibile. Il ruolo dell'epidemiologia nell'identificare fattori causali è stato discusso più estesamente nel capitolo 5.

La necessità di misurare l'efficacia degli interventi viene illustrata nella tabella 10.2, che indica come la durata del ricovero ospedaliero per pazienti con infarto miocardico acuto sia diminuita a partire dagli anni '50. Le principali domande sollevate da questi dati sono: "I pazienti arrivano più precocemente dopo i primi sintomi?", "Il trattamento sta diventando più efficace?", "Qual è la durata appropriata del ricovero?", "Alcuni pazienti vengono danneggiati da una dimissione prematura?". La migliore risposta a queste domande può essere offerta attraverso trial randomizzati controllati ben disegnati (pagina 50).

Le informazioni più importanti che dovrebbero essere messe a disposizione per facilitare il processo decisionale sulla distribuzione delle risorse riguardano il rapporto tra i programmi di intervento sanitario e i cambiamenti nello stato di salute. Questi rapporti possono essere caratterizzati sia in termini qualitativi sia in termini quantitativi. La struttura organizzativa di un servizio sanitario e il processo di assistenza sanitaria, cioè le attività del personale sanitario, possono venire descritti in dettaglio; tuttavia gli approcci qualitativi, sebbene importanti, offrono solo informazioni limitate sul successo finale o anche sull'insuccesso di un servizio sanitario. Anche i dati quantitativi devono essere analizzati; l'efficacia viene misurata in termini di riduzione percentuale della morbosità o della mortalità come risultato di un intervento specifico.

Razza	1971-74	1976-80
Bianca	11,2	7,6
Nera	17,1	6,9

Fonte: Drizd et al., 1986

Tempo	Durata della degenza
Anni '50	4-8 settimane
Anni '60	3 settimane
1970	2 settimane
1980	7-10 giorni
1988	4-5 giorni

Fonte: Curfman, 1988

Misurare l'efficacia dei diversi interventi

Tabella 10.1

Percentuale di popolazione di adulti (18-74 anni) con ipertensione non diagnosticata, suddivisi per razza e periodo di osservazione, negli Stati Uniti

Tabella 10.2

Variazione della durata della degenza ospedaliera per pazienti con infarto miocardico acuto senza complicazioni

L'efficacia degli interventi nella comunità è determinata da molti fattori, tra cui sono inclusi i seguenti:

- quanto è il beneficio indotto da un intervento in condizioni ideali, cioè in situazioni in cui si rivolge particolare attenzione alla diagnosi, alla gestione a lungo termine e al follow-up (efficacia; pagine 132-133). Questa situazione si ritrova di solito solo in trial randomizzati controllati; se l'intervento non funziona in queste condizioni, è improbabile che funzioni nella comunità. Trial randomizzati controllati ben condotti hanno dimostrato, per esempio, che il trattamento dell'ipertensione lieve riduce i tassi di ictus fatale e non fatale di circa il 40%. Tuttavia, l'efficacia di un trattamento anti-ipertensivo applicato a una comunità è meno evidente (Bonita e Beaglehole 1989), dato che alcuni soggetti ai quali viene offerto il trattamento non seguono le prescrizioni;
- quanta è la capacità di sottoporre a screening e diagnosticare in modo accurato la malattia (capitolo 6); sia chi offre assistenza sanitaria sia coloro che ne usufruiscono debbono essere disponibili a compiere tutte le azioni necessarie;
- quanto è possibile usufruire in modo appropriato dell'intervento da parte di tutti coloro che ne possono beneficiare; questo significa che l'intervento deve essere sia disponibile sia accettabile per la comunità.

Efficienza

L'efficienza è la misura del rapporto tra risultati ottenuti e ciò che si è speso in termini di denaro, risorse e tempo; essa fornisce la base per l'uso ottimale delle risorse e coinvolge la complessa interdipendenza dei costi e dell'efficacia di un intervento. Questa è un'area in cui l'epidemiologia e l'economia sanitaria vengono applicate contemporaneamente.

Esistono due approcci fondamentali alla valutazione dell'efficienza. L'*analisi costo-efficacia* prende in considerazione il rapporto tra la spesa finanziaria e l'efficacia: dollari per anno di vita guadagnato, dollari per caso prevenuto, dollari per anno di vita guadagnato corretto per la qualità, e così via. Nell'*analisi costo-beneficio* sia il numeratore sia il denominatore sono espressi in termini monetari. Questo significa che i benefici per la salute (per esempio, le vite salvate) devono essere misurati, e si deve dare loro un valore monetario. Se l'analisi costo-beneficio rivela che i benefici economici del programma sono maggiori dei costi, il programma dovrebbe essere seriamente preso in considerazione.

L'analisi costo-efficacia è più facile da condurre dell'analisi costo-beneficio poiché la misurazione dell'efficacia non ha bisogno di ricevere una valutazione monetaria. La tabella 10.3 riassume i costi stimati in Gran Breta-

gna per ogni anno di vita aggiuntivo corretto per la qualità e ottenuto come risultato di varie procedure.

Sebbene queste stime si basino su informazioni approssimate e su molte ipotesi, esse sono molto utili a coloro che debbono tracciare le linee politiche e che devono quindi stabilire delle priorità. La misurazione dell'efficienza coinvolge molte ipotesi e dovrebbe essere utilizzata con molta cautela; non è senza prezzo e può servire solo come linea guida generale.

Nei paesi sviluppati si rileva un crescente interesse per gli aspetti economici dei programmi sanitari che vengono proposti. Solo pochi studi, tuttavia, hanno condotto una valutazione economica formale. I principi di tali studi e i loro problemi sono stati esaminati da Mills (1985).

La quinta fase nel processo di progettazione inizia con le decisioni da assumere su specifici interventi e prende in considerazione i problemi che è probabile debbano essere affrontati all'interno della comunità e da parte della stessa. Per esempio, se viene progettato un intervento di screening per il cancro del seno mediante mammografia, è importante assicurare che siano disponibili l'attrezzatura necessaria e il personale. Questo stadio implica lo stabilire specifici obiettivi quantificati, per esempio "ridurre la frequenza del fumo nelle donne giovani dal 30% al 20% nel corso di cinque anni". Questo tipo di impostazione dell'obiettivo è essenziale per valutare il successo di un intervento.

Attuazione degli interventi

Il monitoraggio è il continuo follow-up delle varie attività che garantisce che esse stiano procedendo secondo i programmi. Il monitoraggio deve essere rivolto ai requisiti specifici dei vari programmi, il cui successo può essere misurato in diversi modi utilizzando criteri a breve, medio e lungo termine.

Monitoraggio

Procedura	Costo per QALY guadagnato (Sterline inglesi)
Sostituzione della valvola aortica	900
Pacemaker	700
Trapianto di cuore	5 000
Trapianto di rene	3 000
Emodialisi in ospedale	14 000
Emodialisi a casa	11 000
Chirurgia sostitutiva della testa del femore	750

Tabella 10.3

Costo stimato di ogni anno di vita aggiuntivo corretto per la qualità (QALY-Quality-Adjusted Life Year), ottenuto applicando procedure selezionate

Per un programma comunitario per l'ipertensione il monitoraggio potrebbe includere la valutazione regolare di:

- addestramento del personale;
- disponibilità e accuratezza degli sfigmomanometri (strutturale);
- appropriatezza delle modalità di ricerca dei casi e delle procedure della loro gestione (valutazione di processo);
- effetto sui livelli della pressione del sangue nei pazienti trattati (valutazione di esito).

Nuova valutazione del carico di malattia

La nuova valutazione è l'ultima fase nel processo di programmazione dell'assistenza sanitaria (tabella 10.4) e la prima nel ciclo successivo di attività (figura 10.1). Essa richiede una ripetuta misurazione del carico di malattia nella popolazione mediante, per esempio, indagini ripetute dei livelli della pressione del sangue della popolazione.

Epidemiologia, politica pubblica e politica sanitaria

La politica pubblica è l'insieme delle decisioni che danno forma alla società; fornisce uno schema per lo sviluppo, ad esempio, della produzione industriale e agricola, della pubblica amministrazione e dei servizi sanitari. Delinea inoltre la gamma di opzioni a partire dalle quali le organizzazioni e gli individui operano le loro scelte, e così influenza direttamente l'ambiente e i modelli di vita. La politica pubblica è un considerevole determinante della salute della popolazione. La politica sanitaria di solito si rivolge in modo

Tabella 10.4
Programmazione sanitaria: il caso dell'ipertensione

Carico di malattia	Indagini di popolazione sulla pressione sanguigna e controllo dell'ipertensione
Eziologia	Studi ecologici (sale e pressione sanguigna) Studi osservazionali (peso e pressione sanguigna) Studi sperimentali (riduzione del peso)
Efficacia nella comunità	Trial randomizzati controllati Valutazione dei programmi di screening Studi di adesione (<i>compliance</i>)
Efficienza	Studi costo/efficacia
Implementazione	Programmi nazionali di controllo della pressione sanguigna elevata
Monitoraggio	Valutazione del personale e delle attrezzature Effetto sulla qualità di vita
Nuova valutazione	Ripetizione della misurazione dei livelli della pressione sanguigna della popolazione

specifico a questioni riguardanti l'assistenza medica, ma la salute è influenzata da una vasta gamma di decisioni politiche, e non solo da quelle in campo medico o sanitario. Una vera politica sanitaria dovrebbe pertanto offrire uno schema per compiere azioni di promozione della salute nell'economia generale di una comunità così come nell'agricoltura, industria, lavoro, energia, trasporto e nell'istruzione.

Se l'epidemiologia avrà successo nel portare a un buon livello la prevenzione e il controllo delle malattie, i risultati della ricerca epidemiologica devono influenzare la politica pubblica, e in particolare la politica sanitaria. Fino a oggi l'epidemiologia non ha utilizzato in modo completo il suo potenziale in questo senso, ed esistono poche aree nelle quali la ricerca epidemiologica è stata pienamente applicata; tuttavia si riconosce sempre più l'importanza dell'epidemiologia nel tracciare una linea politica .

L'influenza dell'epidemiologia è di solito mediata dall'opinione pubblica, tanto che in molti paesi coloro che tracciano le linee politiche spesso più che guidare l'opinione pubblica rispondono alle sue richieste. La crescente attenzione che i media rivolgono alla ricerca epidemiologica ha aumentato la consapevolezza pubblica sull'argomento. L'epidemiologia è spesso un fattore che influenza la politica pubblica in modo rilevante ma raramente è l'unico.

Una considerevole difficoltà nell'applicare l'epidemiologia alla politica pubblica è la necessità di formulare giudizi sulle cause di una malattia e prendere decisioni su cosa fare quando non vi è assoluta certezza. Alcuni epidemiologi credono che il loro ruolo dovrebbe essere limitato alla ricerca epidemiologica, altri invece ritengono di dovere essere direttamente coinvolti nell'applicazione dei risultati alla politica pubblica; questa differenza di opinioni riflette preferenze personali, sociali e culturali. Se un problema sanitario è controverso, il coinvolgimento degli epidemiologi nell'arena della politica pubblica potrebbe sollevare critiche di pregiudizio o parzialità.

Nell'applicazione dell'epidemiologia alla politica pubblica in un dato paese devono essere prese decisioni difficili che si basano sulla validità della ricerca condotta in altri paesi, dal momento che per la maggior parte degli studi è di solito impossibile, e probabilmente non è necessario, che vengano ripetuti. Tuttavia, è di solito richiesta una certa sicurezza a livello locale prima che si possa avanzare una valida pretesa per ottenere un cambiamento politico o per impostare interventi costosi.

Nel 1986 la Carta di Ottawa per la Promozione della Salute ha chiarito come la salute sia influenzata da una vasta gamma di decisioni politiche. La politica sanitaria non è semplicemente una responsabilità dei Ministeri della

Sanità. Le decisioni sulle linee politiche da adottare da parte di vari enti, governativi e non governativi, hanno un significativo impatto sulla salute. È necessario che tutte le aree della politica pubblica si interessino al problema della salute e dell'equità. Le politiche agricole influenzano la disponibilità, il prezzo e la qualità della carne e dei latticini; la pubblicità e le politiche fiscali influenzano il prezzo e la disponibilità di sigarette; le politiche dei trasporti influenzano il grado di inquinamento atmosferico nelle città e il rischio di incidenti stradali.

Questo approccio politico di ampio respiro sociale, anche se descritto spesso in termini piuttosto vaghi, è in contrasto con buona parte della politica sanitaria che, pur saldamente fondata sui risultati della ricerca epidemiologica, è stata diretta quasi esclusivamente verso individui o gruppi e ha rivolto scarsa attenzione a tutta la potenziale gamma di opzioni.

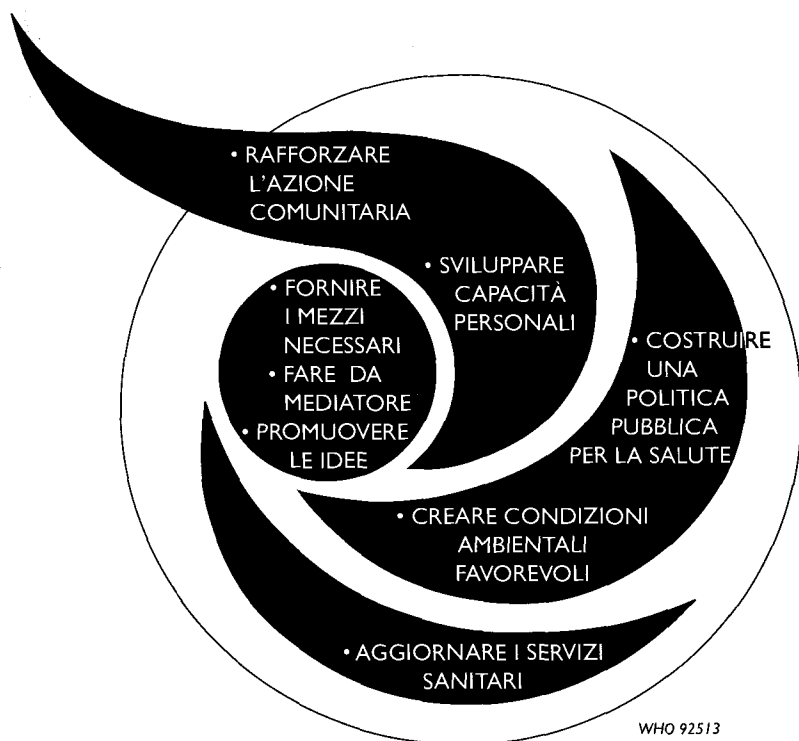
In molti paesi la strategia del programma "salute per tutti" dell'OMS fornisce la base della politica sanitaria. Un punto centrale di questa strategia consiste nello stabilire finalità e obiettivi sanitari. L'approccio può essere differente, ma in ciascun paese questa scelta viene condotta in accordo con le conoscenze epidemiologiche.

Negli Stati Uniti è stata redatta nel 1980 una lista precisa e completa di 226 obiettivi sanitari che avevano come limite temporale il 1990. A metà di questi dieci anni si è analizzato l'andamento e si è constatato che circa metà degli obiettivi erano stati ottenuti o era in programma il loro raggiungimento entro il 1990 (McGinnis 1990; United States Department of Health and Human Services 1986). In Nuova Zelanda è stata fissata una serie più ridotta di finalità e obiettivi (New Zealand Department of Health 1989).

**La politica
sanitaria
pubblica in
pratica**

L'obiettivo di una politica sanitaria pubblica mirata alla salute è la promozione della salute, vale a dire rendere la popolazione in grado di aumentare il controllo sulla propria salute e di migliorarla. È anche essenziale creare condizioni ambientali di supporto, rafforzare l'azione comunitaria, sviluppare capacità personali e aggiornare i servizi sanitari (figura 10.2).

La scala temporale per l'applicazione della ricerca epidemiologica alla politica è di dimensioni variabili; nel caso delle malattie croniche, in particolare, essa può essere misurata in decenni piuttosto che in anni. Nella tabella 10.5 vengono elencate le principali acquisizioni derivate dalla ricerca scientifica in tema di coronaropatia e le decisioni politiche che ne sono derivate negli Stati Uniti. Le fasi nell'evoluzione della politica pubblica in



Politica sanitaria per la salute

Fonte: Carta di Ottawa per la Promozione della Salute, 1986

Figura 10.2

Periodo	Evento
Dal 1940 al 1950	Riconoscimento della gravità della coronaropatia nella comunità
Dal 1950 al 1960	Si raccolgono prove epidemiologiche sull'importanza dei principali fattori di rischio
Dal 1960 al 1980	Si conducono studi sperimentali sempre più raffinati
Dal 1960 in avanti	Dichiarazioni ufficiali (per es.: l'American Heart Association) sul significato dei fattori di rischio e sull'importanza della prevenzione
Dal 1972 in avanti	National High Blood Pressure Education Programme
1985	National Consensus Development Conference on Lipids and Coronary Heart Disease
1986	National High Blood Cholesterol Programme

Fonte: Syme e Guralnik, 1987

Tabella 10.5

Sviluppo di una politica sanitaria pubblica per la salute riguardo alla coronaropatia, Stati Uniti

questo settore hanno un andamento parallelo al processo di programmazione dell'assistenza sanitaria discusso precedentemente in questo capitolo.

Fin dai primi anni '50 venne riconosciuta l'importanza per la salute pubblica della coronaropatia, anche se poco si sapeva sui fattori di rischio. Il legame tra colesterolo sierico e coronaropatia era sospettato sulla base di esperimenti su animali anche prima che avessero inizio i più importanti studi epidemiologici. Le prime indagini patologiche dimostrarono che il colesterolo era una componente importante delle lesioni aterosclerotiche nell'uomo. Negli anni '50 studi internazionali importanti cominciarono a esplorare il ruolo dell'apporto in grassi mediante la dieta, e si intrapresero i principali studi di coorte. Alla fine degli anni '50 si era già raccolta, tramite studi osservazionali, una serie di prove di conferma sull'importanza del colesterolo sierico elevato, dell'ipertensione e del fumo come i maggiori fattori di rischio per la coronaropatia.

Gli studi osservazionali furono completati negli anni '60 da una prima serie di trial che valutavano quale poteva essere il risultato ottenuto dai tentativi di modificare l'apporto di grasso nella dieta sui tassi di coronaropatia. Molti di questi trial presentavano difetti e non producevano effetti convincenti se considerati singolarmente, nonostante gli andamenti fossero tra loro conformi. Fu subito riconosciuto che trial definitivi sui fattori dietetici nei confronti della coronaropatia non erano praticabili e si rivolse attenzione all'effetto dei farmaci che abbassano il colesterolo. Una svolta decisiva si ebbe con il risultato di un trial negli Stati Uniti negli anni '80 (Lipid Research Clinics Program 1984).

Sotto il profilo politico vennero effettuate molte dichiarazioni ufficiali, a cominciare dalla prima affermazione nel 1960 dell'American Heart Association. Nel 1985 la National Consensus Development Conference negli Stati Uniti segnalò un interesse crescente sulla prevenzione della coronaropatia, in particolare attraverso tentativi mirati ad abbassare i livelli di colesterolo sia nei soggetti ad alto rischio sia nella popolazione generale. Gli elementi di questo programma includono una campagna di educazione a livello nazionale riguardante gli alti livelli di colesterolo, un programma di standardizzazione delle metodiche di laboratorio e l'attuazione di sforzi continui per abbassare i livelli di colesterolo attraverso strategie rivolte sia alla popolazione generale sia ai gruppi ad alto rischio.

Come indicato nella tabella 10.5 sono stati necessari più di 30 anni prima che venissero introdotti programmi politici completi di prevenzione e di controllo per la coronaropatia. Tuttavia l'attenzione da parte della politica pubblica nei confronti della coronaropatia è ancora basata sui tentativi di

influenzare il comportamento individuale, sia fra i membri delle professioni sanitarie sia fra il pubblico. Attenzione relativamente scarsa è stata rivolta ai programmi di prevenzione di comunità a lungo termine e ancora meno alla promozione di abitudini dietetiche sane e all'opera di dissuasione dal fumo. Si deve riconoscere che la coronaropatia è la prima malattia non trasmissibile importante a ricevere una così forte attenzione sia da parte dei ricercatori sia da parte di coloro che debbono compiere scelte politiche. Sulla base dell'esperienza acquisita sarà possibile intraprendere un'azione più rapida per controllare altre importanti malattie non trasmissibili.

Per le malattie trasmissibili l'azione è stata spesso più rapida. L'AIDS fu per la prima volta descritta nel 1981 e nel giro di cinque anni in diversi paesi furono messe in atto linee politiche intese a limitarne la diffusione; per esempio, la legislazione che permette la distribuzione di aghi sterili ai tossicodipendenti fu approvata nei Paesi Bassi nel 1986 e le restrizioni sulla pubblicità dei preservativi furono abolite in diversi paesi nella metà degli anni '80. Anche nei riguardi dell'AIDS, tuttavia, l'azione è stata da molti rilevata come troppo lenta (Schilts 1988).

-
- 10.1 Delinea le fasi del ciclo di programmazione dell'assistenza sanitaria con particolare riferimento al problema delle cadute negli anziani
 - 10.2 Applica i principi della Carta di Ottawa per la Promozione della Salute allo sviluppo della politica sanitaria per la salute riguardante il fumo di sigaretta.

**Domande
di verifica**

Introduzione

Se i capitoli precedenti hanno raggiunto lo scopo desiderato vi avranno allora incoraggiato a sviluppare ulteriormente le vostre conoscenze e capacità in campo epidemiologico. Esistono diversi modi per fare ciò:

- apprendendo di più sulle singole malattie;
- leggendo in modo critico la letteratura sulle indagini epidemiologiche;
- progettando e realizzando progetti epidemiologici su piccola scala come quelli che spesso vengono inseriti tra le varie attività dei corsi per operatori sanitari;
- effettuando letture di livello avanzato in campo epidemiologico, utilizzando libri di testo, monografie e riviste;
- seguendo ulteriori corsi in epidemiologia.

Tutti coloro che operano praticamente in campo sanitario, inclusi gli operatori medici, i manager di sanità pubblica, gli operatori nel settore della salute ambientale, i ricercatori sanitari e gli operatori sanitari di distretto devono avere una conoscenza specifica di un certo numero di problemi sanitari e di diverse malattie. La conoscenza epidemiologica è essenziale, anche se le dimensioni e il tipo di informazioni richieste variano a seconda dei compiti professionali.

**Conoscenze
epidemiologi-
che su specifi-
che malattie**

La tabella 11.1 elenca gli argomenti di base dell'informazione epidemiologica su una specifica malattia necessari per ottenere un'immagine completa della malattia stessa. Per alcune malattie sarebbero utili ulteriori informazioni; nella maggior parte dei casi si può raggiungere questo scopo consultando gli usuali libri di testo.

La conoscenza epidemiologica deve essere completata dalle conoscenze sulla patologia, sulla pratica clinica, sulla farmacologia, sulla riabilitazione e sull'impatto economico di quella malattia. Potrebbe anche essere necessario, a seconda delle competenze delle specifiche professioni, ottenere informazioni sui diversi aspetti della prevenzione, in particolare su quelli che riguardano la chimica, la progettazione di impianti, gli interventi di risanamento.

**Lettura critica
della documentazione
pubblicata**

Il mantenersi informati e aggiornati, anche in un ristretto campo specialistico, costituisce un problema importante data la grande quantità di materiale pubblicato che è molto differenziato in termini di qualità.

È pertanto necessario leggere criticamente la letteratura medica e sanitaria, in modo tale da formulare in maniera autonoma giudizi sull'affidabilità dell'informazione, sulla validità delle conclusioni e sull'interpretazione dei risultati. Per raggiungere questi obiettivi si richiedono un approccio sistematico e molta pratica.

Il sistema McMaster di lettura critica classifica i lavori scientifici clinici in quattro grandi gruppi:

- storia naturale della malattia;
- cause della malattia;
- benefici della terapia;
- valore dei test diagnostici.

I dettagli di questo sistema sono stati illustrati da Sackett et al. (1985). È importante che il lettore sviluppi il suo personale sistema di lettura critica: con la pratica diventa più facile giudicare la qualità degli articoli. Si dovrebbe tenere conto delle seguenti domande nel momento in cui si valuta un articolo secondo il sistema McMaster.

- *Qual è il quesito all'origine della ricerca?*

La prima fase per il lettore consiste nel determinare gli obiettivi dello studio, e cioè la domanda o le domande da porre o l'ipotesi che deve essere valutata. Il riassunto o l'estratto aiuta a determinare se il documento è interessante e pertinente riguardo alla situazione nella quale il lettore sta

lavorando, e cioè se i pazienti o i soggetti sono simili a quelli che si vedono localmente. La domanda più importante da tenere presente quando si legge l'estratto è: "Se i risultati riportati sono veri, l'informazione è di qualche utilità?". Se la risposta è negativa non è necessario procedere nella lettura. Se invece i risultati possono essere di qualche interesse si deve decidere se sono validi. L'attenzione deve essere rivolta alla determinazione della loro accuratezza; ciò richiede che i metodi vengano studiati in modo critico.

- Qual è la popolazione oggetto delle domande all'origine della ricerca?
 - Chi è incluso e chi è escluso?
 - I soggetti sono un campione della popolazione bersaglio? Se no, perché?
 - Come è stato selezionato il campione?
 - È chiaramente evidenziato l'utilizzo di un sistema di selezione casuale (*random*) invece di una selezione sistematica o auto-selezione da parte di volontari?
 - Quali possibili fonti di errore sistematico sono presenti nella selezione?

Storia naturale nell'individuo:

- sviluppo con l'età (sulla base di una coorte)
- indicatori precoci (per lo screening)
- impatto dei diversi trattamenti
- possibilità di guarigione
- necessità di assistenza
- impatto sociale

Eziologia:

- specifici fattori causali
- altri fattori di rischio

Sviluppo nella comunità:

- andamenti temporali
- variazioni con l'età (su base trasversale)

Differenze nella frequenza:

- sesso
- gruppo etnico
- classe sociale
- occupazione
- area geografica

Possibilità di prevenzione

- interventi specifici contro i fattori causali
 - interventi generali contro altri fattori di rischio
 - impatto dei servizi medici
 - impatto della politica sanitaria
-

Tabella 11.1

Informazioni epidemiologiche di base riguardanti la malattia

- In quale modo il processo di selezione potrebbe influenzare i risultati?
- Il campione è abbastanza ampio per poter ottenere una risposta alle domande poste?

Quando si affronterà la fase successiva saranno necessari approcci differenti a seconda che la ricerca presentata sia un esperimento che confronta tra loro trattamenti o un'indagine intesa a osservare e a valutare quantità o relazioni.

Nel caso di un esperimento sono pertinenti le seguenti domande:

- Come sono stati assegnati i soggetti ai trattamenti: a caso o in altro modo?
- Quali gruppi di controllo sono stati inclusi (placebo, controlli non trattati, entrambi o nessuno dei due?)
- Come sono stati confrontati i trattamenti? L'esito, o la risposta, è stato misurato in modo oggettivo?
- Le analisi chimiche o altre misurazioni sono sostenute da procedure di controllo della qualità?

Nel caso di un'indagine sono appropriate le seguenti domande:

- Il processo di raccolta dei dati (inclusi il disegno di questionari e le indagini preliminari) è stato adeguato?
- Quali tecniche sono state utilizzate per valutare la non-rispondenza e/o i dati incompleti?
- Emergono possibili fonti di errori sistematici?
- Le analisi chimiche o altre misurazioni sono sostenute da procedure di controllo della qualità?
- *Come sono presentati i dati?*
 - I grafici e/o le tabelle sono sufficientemente chiari? I numeri sono concordanti? È stato tenuto in considerazione l'intero campione?
 - Insieme alle medie vengono presentate le deviazioni standard, gli intervalli di confidenza, i coefficienti di regressione o altre valutazioni statistiche, così come i dati grezzi?
 - Il campione è adeguatamente descritto per quanto riguarda le variabili collegate alla domanda posta all'origine dello studio?
 - Vi è sufficiente evidenza che i gruppi sottoposti a trattamento erano simili, per gli aspetti più importanti, prima dell'inizio dei trattamenti?
- *Valutare e interpretare i risultati*

A seconda se si considera un esperimento o un'indagine devono essere poste domande differenti.

Nel caso di un esperimento:

- L'ipotesi sotto esame è formulata chiaramente in termini statistici?
- L'analisi statistica appare appropriata?
- L'analisi statistica è presentata in modo sufficientemente dettagliato? (Un valore P in sé è insufficiente; dovrebbe essere accompagnato dalla evidenza numerica a cui si riferisce, così come da tutti i numeri coinvolti, preferibilmente con gli intervalli di confidenza.)
- L'analisi ha preso in considerazione tutti i soggetti che sono entrati nello studio?
- Le procedure dei test statistici sono state correttamente interpretate?
- L'analisi epidemiologica risponde alla domanda all'origine della ricerca?

Nel caso di un'indagine:

- Sono state effettuate stime appropriate e condotti test statistici?
- È stata condotta un'analisi multivariata (se appropriata) su di un insieme completo di dati? Come sono state trattate le osservazioni mancanti nei dati?
- I risultati sono stati interpretati in modo corretto? Sono state trascurate interazioni pertinenti tra variabili?
- L'analisi epidemiologica risponde alla domanda della ricerca?

- *Valutazione finale*

Nel ponderare l'evidenza potrebbero essere poste le seguenti domande:

- Innanzi tutto la domanda all'origine della ricerca meritava di essere posta e quali potrebbero essere le conseguenze delle varie risposte possibili? La ricerca ha offerto suggerimenti sulle azioni da intraprendere?
- L'autore ha fatto adeguati tentativi per rispondere alla domanda?
- Il disegno dello studio avrebbe potuto essere migliorato in modo rilevante?
- La mancanza di qualche informazione nel documento impedisce una valutazione adeguata dello studio?
- L'autore ha tenuto in considerazione i risultati di studi precedenti su argomenti simili?

Agli studenti di molti corsi di epidemiologia di base viene assegnato il compito di programmare uno studio. In alcuni casi l'esercizio procede a un ulteriore livello, e agli studenti viene richiesto di eseguire lo studio e di analizzare i dati, anche se questi sono compiti normalmente richiesti soltanto agli allievi delle scuole di specializzazione post-laurea. Esiste una progressione naturale dalla lettura critica al disegno degli studi: il disegnare uno studio

**Programmare
un progetto di
ricerca**

sotto la adeguata supervisione e l'aiuto di un tutore esperto è un buon metodo per imparare i principi e i metodi dell'epidemiologia.

Scegliere un progetto

Il tutore dovrebbe avere un ruolo attivo nel selezionare l'argomento e nel prendere contatti con i soggetti della comunità che parteciperanno allo studio. I progetti degli studenti non dovrebbero essere troppo ambiziosi per l'inevitabile mancanza di tempo e di risorse: idealmente essi dovrebbero avere un interesse per la comunità locale e presentare un certo interesse per un settore dei servizi sanitari, un membro di questo potrebbe collaborare come supervisore insieme al tutore.

I progetti degli studenti sono spesso attività di gruppo. Il lavorare in un gruppo può essere vantaggioso e rappresentare anche una sfida, dal momento che molte istituzioni formative incoraggiano solo il lavoro e i risultati individuali. I conflitti, talvolta causati da una distribuzione ineguale del lavoro, devono essere invariabilmente risolti e il coinvolgimento di un tutore in tutte le fasi è di importanza cruciale per il successo del progetto.

Gli autori hanno fatto esperienza in due diversi paesi nell'organizzazione di progetti per studenti del quinto anno di corsi di laurea in medicina della durata di sei anni. I progetti coinvolgevano gruppi di otto studenti in otto mezzeggiornate di lavoro a cadenza regolare. I progetti più riusciti riguardarono quesiti relativi a problemi locali di interesse per gli studenti. I risultati dei progetti migliori sono stati pubblicati e molti degli studi sono stati di grande interesse per il personale dei servizi sanitari. Gli studi che hanno avuto più successo hanno trattato:

- contaminazione ambientale e rischi potenziali per la salute nella zona attorno all'inceneritore dei rifiuti;
- cancro del polmone tra i minatori nelle miniere di ferro;
- attitudini e comportamento relativi all'utilizzo dei caschi da ciclista;
- abitudini alimentari nel pasto di mezzogiorno dei bambini delle scuole elementari;
- conoscenze e comportamenti del medico di base nei confronti degli alti livelli di colesterolo nel sangue;
- accuratezza della classificazione etnica nei certificati di morte;
- valore delle misure protettive contro l'esposizione ai pesticidi nelle coltivazioni orticole;
- valutazione dei rischi sanitari dell'esposizione a gas anestetici per lo staff nelle sale operatorie.

L'obiettivo iniziale nell'avviare il disegno di uno studio è la preparazione di un documento scritto, detto protocollo di ricerca, che descrive in dettaglio lo studio proposto. Molti punti devono essere affrontati in maniera logica. La seguente lista di domande è basata su quella di Warren (1978).

*Preparazione
del protocollo
di ricerca*

Qual è il problema?

Quali sono gli scopi generali e le domande precise a cui rispondere?

In quale settore della conoscenza lo studio porterà il suo contributo?

Quali sono le conoscenze attuali sul problema?

Quale disegno di studio verrà utilizzato?

Quali sono i vantaggi e gli svantaggi di questo disegno?

Sarà richiesto un intervento?

Quale popolazione sarà oggetto di studio?

Sarà necessario un campione?

Come verrà scelto?

Quali sono i criteri di ammissione allo studio?

Quanti partecipanti sono necessari?

Quali dati devono essere raccolti?

Quali sono le variabili di maggiore interesse?

Quali sono le potenziali variabili di confondimento?

Come devono essere raccolti i dati?

I metodi proposti sono affidabili e validi?

Sono disponibili metodi appropriati che assicurino la qualità?

Chi raccoglierà i dati?

Come verranno registrati i dati?

Di quale preparazione avranno bisogno gli osservatori?

Come saranno trattati e analizzati i dati?

È necessaria la computerizzazione?

Come verranno inseriti i dati?

Quali analisi sono programmate?

Chi analizzerà i dati?

Quali tabelle e figure saranno necessarie?

Lo studio è etico?

Quale comitato etico analizzerà il protocollo?

Quali informazioni sono richieste per i partecipanti?

Come si otterrà un consenso informato?

Alcuni dei partecipanti avranno bisogno di essere indirizzati a un centro?

Come verrà organizzato ciò?

Quale follow-up sarà richiesto?

Qual è la cadenza temporale dello studio?

Chi è responsabile di ciascuna fase?

È necessario uno studio pilota?

Se sì, quanti partecipanti sono necessari?

Quanto dovrebbe durare lo studio pilota?

I partecipanti dello studio pilota entreranno nello studio principale?

Quanto costerà lo studio?

Da dove si attingerà il denaro?

Quali risorse, oltre al denaro, sono necessarie?

Come verranno pubblicizzati i risultati dello studio?

Qual è il modo migliore per far conoscere alla comunità scientifica, ai responsabili delle decisioni sanitarie e alla comunità generale i risultati e le implicazioni per la sanità pubblica?

Verranno scritti un rapporto e pubblicazioni?

In che modo i partecipanti avranno un ritorno dell'informazione?

Come saranno applicati i risultati?

*Condurre a
compimento
il progetto*

Una volta preparato il protocollo, questo dovrebbe essere sottoposto a poche persone competenti per i commenti, e successivamente dovrebbe essere rivisto là dove è necessario. Per gli studi epidemiologici più importanti tra la preparazione del protocollo e l'inizio del progetto è spesso necessario un lungo intervallo, dovuto alla formulazione della domanda di concessione di un finanziamento. I progetti degli studenti dovrebbero comunque essere disegnati in modo tale da poter essere condotti velocemente e con efficienza, dal momento che il tempo disponibile è spesso molto limitato.

I progetti degli studenti non dovrebbero richiedere risorse importanti, e il tutore dovrebbe assumersi la responsabilità di reperire quanto è necessario. Al tutore spetterebbe anche il compito di sottoporre il progetto in tempo utile all'approvazione etica.

I progetti di gruppo richiedono una divisione ragionevole del lavoro; spesso è utile che un membro del gruppo si assuma la responsabilità del collegamento con il tutore. Lo stato di avanzamento del lavoro dovrebbe essere preso in esame regolarmente e si dovrebbe disporre di tempo per la valutazione preliminare dei questionari e per uno studio pilota che riguardi tutti gli aspetti del campionamento e del processo di raccolta dei dati.

Il progetto dovrebbe terminare con una presentazione verbale all'intera classe (preceduta, se possibile, da una prova) seguita da un rapporto scritto che potrebbe essere distribuito alle persone interessate. Il rapporto potrebbe essere usato a scopi didattici o come base per ulteriori studi.

Ulteriori letture

Nel corso dell'ultimo decennio la letteratura epidemiologica è cresciuta enormemente. Sono stati pubblicati diversi libri di testo molto validi per

studenti a livello avanzato; una lista è disponibile presso Prevention of Environmental Pollution, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera. Nell'appendice 2 sono elencate un certo numero di riviste che trattano in modo particolare di epidemiologia. Anche i tradizionali giornali di argomenti medici e sanitari pubblicano un numero crescente di articoli con contenuto epidemiologico. Varie pubblicazioni dell'OMS contengono utili informazioni epidemiologiche. I dipartimenti governativi spesso pubblicano materiale che descrive situazioni epidemiologiche locali; per esempio alcuni dipartimenti di statistica sanitaria pubblicano rapporti annuali sulla mortalità e sui tassi di ricovero ospedaliero. Anche le organizzazioni non governative come le società per la lotta contro il cancro e le fondazioni per le malattie cardiache pubblicano materiale valido e interessante.

Sono ora disponibili per un addestramento in epidemiologia a livello di scuola di specializzazione molti corsi diretti a persone che hanno acquisito conoscenze a livelli diversificati. Gli uffici regionali dell'OMS, le agenzie dell'OMS quali l'International Agency for Research on Cancer e le agenzie non governative come l'International Society and Federation of Cardiology gestiscono corsi brevi, di solito su argomenti specifici. Brevi corsi estivi a pagamento si sono ormai affermati nel Nord America e in Europa. Corsi in epidemiologia per laureati, di solito facenti parte di un programma per il conseguimento di un master in sanità pubblica, vengono offerti da varie università in molte parti del mondo. Molti di questi corsi hanno un ampio contenuto di base, al quale si aggiunge materiale progettato per interessi specifici, come l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari, la valutazione dei servizi sanitari e la sicurezza occupazionale e ambientale. Una lista dei corsi di addestramento in epidemiologia è disponibile presso la Division of Environmental Health, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera.

**Ulteriore
addestramento**

11.1 Il brano che segue è basato sul rapporto preliminare di uno studio progettato per valutare il valore dell'aspirina nella prevenzione della coronaropatia pubblicato nel *New England journal of medicine*.

**Domande
di verifica**

Il Physician's Health Study è un trial randomizzato controllato in doppio cieco, con placebo, che valuta se 325 mg di aspirina assunti a giorni alterni riducono la mortalità per malattie cardiovascolari. I partecipanti che potenzialmente potevano entrare in questo studio erano tutti medici maschi, di età compresa tra i 40 e gli 84 anni, residenti negli Stati Uniti all'inizio dello studio nel 1982. Lettere di invito, moduli per ottenere il consenso informato del paziente e questionari sulle caratteristiche di base furono spediti a 261 248

medici con le caratteristiche enunciate, identificati sulla base di informazioni registrate su computer presso l'American Medical Association. Al 31 dicembre 1983, 112 528 soggetti avevano risposto, e di questi 59 285 erano disposti a partecipare al trial. Molti furono esclusi durante la fase di arruolamento a causa della scarsa *compliance* alla prescrizione (a giudicare dal numero delle pillole consumate); anche i medici con una anamnesi di emorragia gastrica e con intolleranza all'aspirina furono esclusi. A 11 037 medici scelti a caso fu data l'aspirina attiva, mentre 11 034 ricevettero un placebo.

Questo studio constatò che l'aspirina aveva un forte effetto protettivo contro l'infarto miocardico non fatale. Prescriveresti l'aspirina per la prevenzione della coronaropatia?

11.2 L'estratto che segue è preso da un articolo sulla mortalità per asma in Nuova Zelanda pubblicato su *Lancet* (Wilson et al. 1981).

Estratto

Negli ultimi due anni è stato notato un apparente aumento in Auckland del numero di giovani che muoiono improvvisamente per asma acuto. Furono esaminati 22 casi fatali. Gli atteggiamenti nelle prescrizioni di farmaci per la terapia dell'asma sono cambiati in Nuova Zelanda, con un considerevole aumento dell'uso di farmaci orali a base di teofillina, in modo particolare preparazioni a rilascio prolungato, che in molti pazienti hanno sostituito gli steroidi per inalazione e il cromoglicato. È stato suggerito che vi potesse essere tra la teofillina e i β_2 -agonisti a dosi alte una tossicità additiva responsabile dell'arresto cardiaco.

Metodi

I particolari delle morti per asma furono ottenuti dal patologo del medico legale (*coroner*), dall'Auckland Asthma Society, da medici di base e dai reparti di terapia intensiva e critica dell'Auckland Hospital. Furono contattati i medici e i parenti dei pazienti e si ottennero descrizioni delle modalità dei decessi e gli schemi di somministrazione dei farmaci. Informazioni statistiche sui casi di asma fatale in Nuova Zelanda negli anni 1974-78 furono ottenute dal New Zealand Department of Health. Autopsie furono fatte su 8 pazienti che erano stati indirizzati al medico legale.

Prendendo in considerazione i metodi utilizzati, saresti d'accordo con l'ipotesi relativa alla esistenza di un'interazione tra farmaci tossici che stava portando a un aumento del rischio di morte?

Bibliografia

- Antunes CMF et al. (1986). Controlled field trials of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis. *International journal of epidemiology*, 15(4):572-580.
- Bankowski Z et al., eds. (1991). *Ethics and epidemiology: international guidelines. Proceedings of the XXVth CIOMS Conference*. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences.
- Biggar RJ et al. (1988). AIDS-related Kaposi's sarcoma in New York City in 1977. *New England journal of medicine*, 318(4):252.
- Billick IH et al. (1979). Analysis of pediatric blood lead levels in New York City for 1970-1976. *Environmental health perspectives*, 31:183-190.
- Blackburn H (1979). Diet and mass hyperlipidemia: a public health view. In: Levy R et al., eds. *Nutrition, lipids and coronary heart disease*. New York, Raven Press Publishers.
- Bohlin NI (1967). A statistical analysis of 28 000 accident cases with emphasis on occupant restraint value. In: *SAE transactions*, Vol. 76, New York, Society of Automotive Engineers, pp. 2981-2994.
- Bonita R, Beaglehole R (1989). Increased treatment of hypertension does not explain the decline in stroke mortality in the United States, 1970-1980. *Hypertension*, 13(5) (Suppl. 1):69-73.
- Bonita R et al. (1990). International trends in stroke mortality, 1970-1985. *Stroke*, 21:989-992.
- Boyes DA et al. (1977). Recent results from the British Columbia screening program for cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 128(6):692-693.
- Brès P (1986). *Public health action in emergencies caused by epidemics. A practical guide*. Geneva, World Health Organization.
- Cameron D, Jones IG (1983). John Snow, the Broad Street pump and modern epidemiology. *International journal of epidemiology*, 12(4):393-396.
- Chigan EN (1988). Integrated programme for noncommunicable disease prevention and control (NCD). *World health statistics quarterly*, 41:267-273.
- Colditz GA et al. (1988). Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *New England journal of medicine*, 318(15):937-941.
- Colebunders R et al. (1987). Evaluation of a clinical case-definition of acquired immunodeficiency syndrome in Africa. *Lancet*, 1:492-494.
- Collins R et al. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335:827-838.
- Colton T (1974). *Statistics in medicine*. Boston, Little, Brown and Co.
- Crane J et al. (1989). Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: a case control study. *Lancet*, 1:917-922.
- Crofton J (1987). Smoking and health in China. *Lancet*, 2:53.
- Cummings SR, Nevitt MC (1989). A hypothesis: the causes of hip fracture. *Journal of gerontological medical science*, 44:M107-111.
- Curfman GD (1988). Shorter hospital stay for myocardial infarction. *New England journal of medicine*, 318(17):1123-1125.

- Darmawan J (1988). *Rheumatic conditions in the northern part of central Java: an epidemiological survey*. West Kalimantan, Geboren te Pontianak.
- Dixon WJ, Massey FJ (1969). *Introduction to statistical analysis*. New York, McGraw Hill.
- Doll R, Hill A (1964). Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *British medical journal*, 1:1399-1410 e 1460-1467.
- Drizd T et al. (1986). *Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1976-80, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States*. Washington, DC, National Center for Health Statistics, 1986 (Vital and Health Statistics, Series 11, No. 234; DHHS publication No. (PHS) 86-1684).
- El-Rafie M et al. (1990). Effect of diarrhoeal disease control on infant and childhood mortality in Egypt. *Lancet*, 335:334-338.
- Farquhar JW et al. (1977). Community education for cardiovascular health. *Lancet*, 1:1192-1195.
- Fenner F et al. (1988). *Smallpox and its eradication*. Geneva, World Health Organization.
- Gao JP, Malison MD (1988). The epidemiology of a measles outbreak on a remote offshore island near Taiwan. *International journal of epidemiology*, 17(4):894-898.
- Gardner MJ, Altman DG (1986). Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *British medical journal*, 292(1):746-750.
- Ghana Health Assessment Project Team (1981). A quantitative method of assessing the health impact of different diseases in less developed countries. *International journal of epidemiology*, 10(1):73-80.
- Goedert JJ et al. (1986). Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III-infected risk group members. *Science*, 231:992-995.
- Gottlieb MS et al. (1981). *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England journal of medicine*, 305(24):1425-1431.
- Haenszel W et al. (1972). Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *Journal of the National Cancer Institute*, 49(4):969-988.
- Hammond EC et al. (1979). Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 303:473-490.
- Hetzel BS (1989). *The story of iodine deficiency: an international challenge in nutrition*. New York, Oxford University Press.
- Hill AB (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58:295-300.
- Högberg U, Wall S (1986). Secular trends in maternal mortality in Sweden from 1750 to 1980. *Bulletin of the World Health Organization*, 64(1):79-84.
- Jackson RT, Mitchell EA (1983). Trends in hospital admission rates and drug treatment of asthma in New Zealand. *New Zealand medical journal*, 96:728-730.
- Jamrozik K et al. (1984). Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *British medical journal*, 288(1):1499-1503.
- Kjellström T (1977). *Accumulation and renal effects of cadmium in man. A dose-response study*. Stockholm, Karolinska Institute, (tesi di dottorato non pubblicata).

- Kjellström T, Nordberg GF (1978). A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environmental research*, 16(1-3):248-269.
- Kjellström T et al. (1982). Comparison of mercury in hair with fish-eating habits of children in Auckland. *Community health studies*, 6:57-63.
- Last JM (1988). *A dictionary of epidemiology*, 2^a ed. Oxford, Oxford University Press.
- Last JM (1990). *Guidelines on ethics for epidemiologists*. International Epidemiological Association, 1990 (documento non pubblicato relativo a un dibattito).
- Lipid Research Clinics Program (1984). The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 251(3):351-364.
- Lu J-B, Qin Y-M (1987). Correlation between high salt intake and mortality rates for oesophageal and gastric cancers in Henan Province, China. *International journal of epidemiology*, 16(2):171-176.
- Lucas D, Kane P, ed. (1985). *Asking demographic questions*. Canberra, National Centre for Development Studies, Australian National University (Demography Teaching Notes, Series No. 5).
- Lwanga SK, Lemeshow S (1991). *Sample size determination in health studies*. Geneva, World Health Organization.
- Lwanga SK, Tye C-Y (1986). *Teaching health statistics: twenty lesson and seminar outlines*. Geneva, World Health Organization.
- McDonald JC et al. (1980). Chrysolite fibre concentration and lung cancer mortality: a preliminary report. In: Wagner JC, ed. *Biological effects of mineral fibres*. Vol. 2. Lyons, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications, No. 30), pp. 811-817.
- McGinnis JM (1990). Setting objectives for public health in the 1990s: experience and prospects. *Annual review of public health*, 11:231-249.
- McKeown T (1976). *The role of medicine: dream, mirage or nemesis?* London, Nuffield Provincial Hospitals Trust.
- McKinlay JB et al. (1989). A review of the evidence concerning the impact of medical measures on recent mortality and morbidity in the United States. *International journal of health services*, 19(2):181-208.
- McMichael AJ (1976). Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": scratching beneath the surface. *Journal of occupational medicine*, 18(3):165-168.
- McMichael AJ (1991). Macro-environmental problems and health: the penny drops at last. *Medical journal of Australia*, 154:499-501.
- Manton KG (1988). The global impact of noncommunicable diseases: estimation and projection. *World health statistics quarterly*, 41(3/4):255-266.
- Masironi R, Rothwell C (1988). Tendances et effets du tabagisme dans le monde [Smoking trends and effects worldwide]. *World health statistics quarterly*, 41(3/4):228-241 (in francese, con riassunto in inglese).
- Medical Research Council Working Party (1985). MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal*, 291(2):97-104.

- Mellin GW, Katzenstein M (1962). The saga of thalidomide: neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *New England journal of medicine*, 267(23):1184-1193; 267(24):1238-1244.
- Mills A (1985). Survey and examples of economic evaluation of health programmes in developing countries. *World health statistics quarterly*, 38(4):402-31.
- Millar JS et al. (1985). Meat consumption as a risk factor in enteritis necroticans. *International journal of epidemiology*, 14(2):318-321.
- Molla AM et al. (1985). Rice-based oral rehydration solution decreases the stool volume in acute diarrhoea. *Bulletin of the World Health Organization*, 63(4):751-756.
- Mushak P et al. (1989). Prenatal and postnatal effects of low-level lead exposure: integrated summary of a report of the US Congress on childhood lead poisoning. *Environmental research*, 50(1):11-36.
- Needleman HL et al. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New England journal of medicine*, 300(13):689-695.
- New Zealand Department of Health (1989). *New Zealand health goals and targets*. Wellington.
- Ottawa Charter for Health Promotion (1986). *Health promotion*, 1(4):i-v.
- Pearce N, Jackson R (1988). Statistical testing and estimation in medical research. *New Zealand medical journal*, 101:569-570.
- Prineas RJ et al. (1982). *The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification*. Stoneham, MA, Butterworth Publications.
- Robine J-M (1989). Estimation de la valeur de l'espérance de vie sans incapacité (EVSI) pour les pays occidentaux au cours de la dernière décennie: quelle peut-être l'utilité de ce nouvel indicateur de l'état de santé? [Estimating disability-free life expectancy (DFLE) in the Western countries in the last decade: how can this new indicator of health status be used?] *World health statistics quarterly*, 42(3):141-150 (in francese, con riassunto in inglese).
- Rose G (1985). Sick individuals and sick populations. *International journal of epidemiology*, 14(1):32-38.
- Ross DA, Vaughan JD (1986). Health interview surveys in developing countries: a methodological review. *Studies in family planning*, 17:78-94.
- Sackett DL et al. (1985). *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Boston, Little, Brown and Co.
- Sacks HS et al. (1987). Meta-analysis of randomised controlled trials. *New England journal of medicine*, 316:450-455.
- Said S et al. (1985). Seroepidemiology of hepatitis B in a population of children in central Tunisia. *International journal of epidemiology*, 14(2):313-317.
- Salonen JT et al. (1986). Analysis of community-based cardiovascular disease prevention studies: evaluation issues in the North Karelia Project and the Minnesota Heart Health Program. *International journal of epidemiology*, 15(2):176-182.
- Schilts R (1988). *And the band played on*. New York, Penguin Books.
- Shapiro S (1989). Determining the efficacy of breast cancer screening. *Cancer*, 63(10):1873-1880.

- Siegel S, Casterllan (1988). *Nonparametric statistics for the behavioural sciences*, 2^a ed. New York, McGraw Hill.
- Smith GS (1989). Development of rapid epidemiologic assessment methods to evaluate health status and delivery of health services. *International journal of epidemiology*, 18(4) (Suppl. 2):2-15.
- Snow J (1855). *On the mode of communication of cholera*. London, Churchill. (Ristampato in *Snow on cholera: a reprint of two papers*. New York, Hafner Publishing Company, 1965).
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group (1988). Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *New England journal of medicine*, 318(4):262-264.
- Stewart AW et al. (1984). Trends in survival after myocardial infarction in New Zealand, 1974-1981. *Lancet*, 2:444-446.
- Syme L, Guralnik JM (1987). Epidemiology and health policy: coronary heart disease. In: Levine S, Lilienfeld AM, ed. *Epidemiology and health policy*. New York, Tavistock Publications (Contemporary Issues in Health, Medicine and Social Policy), pp. 85-116.
- Taranta A, Markowitz M (1989). *Rheumatic fever: a guide to its recognition, prevention and cure*, 2^a ed. Lancaster, Kluwer Academic Publishers.
- Topol EJ et al. (1988). A randomized controlled trial of hospital discharge three days after myocardial infarction in the era of reperfusion. *New England journal of medicine*, 318(17):1083-1088.
- Tugwell P et al. (1985). The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefits and costs of health interventions. *Journal of chronic diseases*, 38(4):339-351.
- Tuomilehto J et al. (1986). Smoking rates in Pacific islands. *Bulletin of the World Health Organization*, 64(3):447-456.
- Uemura K, Pisa Z (1988). Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World health statistics quarterly*, 41(3/4):155-178.
- United Kingdom Government Statistical Service (1984). *Press notice on seat belt use in Great Britain*. London, Department of Transport.
- United Kingdom Ministry of Health (1954). *Mortality and morbidity during the London fog of December 1952*. London, Her Majesty's Stationery Office.
- UNICEF (1987). *The state of the world's children 1987*. New York, Oxford University Press.
- United Nations (1984). *Handbook of household surveys*, edizione riveduta. New York (Studies in Methods, Series F, No. 31).
- United States Public Health Service (1964). *Smoking and health: report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service*. Washington, DC (PHS Publication No. 1103).
- United States Department of Health and Human Services (1986). *The 1990 health objectives for the nation: a mid-course review*. Washington, DC.
- Vaughan JP, Morrow RH (1989). *Manual of epidemiology for district health management*. Geneva, World Health Organization.

- Victora CG et al. (1987). Birthweight and infant mortality: a longitudinal study of 5,914 Brazilian children. *International journal of epidemiology*, 16(2):239-245.
- Warren MD (1978). Aide-mémoire for preparing a protocol. *British medical journal*, 1:1195-1196.
- Williams A (1985). Economics of coronary artery bypass grafting. *British medical journal*, 291:326-329.
- Wilson JD et al. (1981). Has the change to beta-agonists combined with oral theophylline increased cases of fatal asthma? *Lancet*, 1:1235-1237.
- Wilson JMG, Jünger G (1968). *Principles and practice of screening for disease*. Geneva, World Health Organization (Public Health Papers, No. 34).
- WHO (1976). *Mercury*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria, No. 1).
- WHO (1977). *Lead*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria, No. 3).
- WHO (1980a). *Noise*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria, No. 12).
- WHO (1980b). *International classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1980c). *Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals: report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 647).
- WHO (1982). *Prevention of coronary heart disease: report of a WHO Expert Committee*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 678).
- WHO (1985). *Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 727).
- WHO (1986). Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). WHO/CDC case definition for AIDS. *Weekly epidemiological record*, 61(10), 69-76.
- WHO (1987a). *World health statistics annual 1986*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1987b). WHO report. *AIDS action*, 1:1-5.
- WHO (1987c). *Early detection of occupational diseases*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1987d). *Air quality guidelines for Europe*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Regional Publications, European Series, No. 23).
- WHO (1988a). *Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 764).
- WHO (1988b). *Derived intervention levels for radionuclides in food. Guidelines for application after widespread radioactive contamination*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1989a). *Report of the first meeting of the technical advisory group*. Geneva, 6-10 March 1989. Documento non pubblicato No. WHO/ARI/89.4; disponibile su richiesta presso Division of Diarrhoeal and Acute Respiratory Disease Control, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera.
- WHO (1989b). *Weekly epidemiological record*, 64(2):5-12.

- WHO (1989c). *Assessment and management of environmental health hazards*. Documento non pubblicato No. WHO/PEP/89.6; disponibile su richiesta presso Division of Environmental Health, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera.
- WHO (1990a). *World health statistics annual 1989*. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1990b). *Methylmercury*. Geneva, World Health Organization, (Environmental Health Criteria, No. 101).
- WHO (1992a). *Weekly epidemiological record*, 67:97-98.
- WHO (1992b). *International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision*. Vol. 1. Geneva, World Health Organization.
- WHO (1993). *Management of acute respiratory infections in children. Practical guidelines for outpatient care*. Geneva, World Health Organization, in stampa.
- WHO/UNEP (1988). *GEMS assessment of urban air quality*. Geneva, World Health Organization (documento WHO non pubblicato No. PEP/88.2; disponibile su richiesta presso Division of Environmental Health, World Health Organization, 1211 Ginevra 27, Svizzera).
- Yusuf S et al. (1985). Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*, 27(5):335-371.

Risposte alle domande di verifica

- 1.1 Il fatto che vi fossero oltre 40 volte più casi di colera in un distretto rispetto all'altro non riflette il rischio di contrarre il colera nei due distretti. Non è corretto confrontare il numero delle morti nei due gruppi poiché la popolazione rifornita dalla Southwark Company era di oltre otto volte più numerosa della popolazione approvvigionata dalla Lambeth Company. Sono i tassi di mortalità (numero delle morti diviso per la popolazione servita) che devono essere confrontati. In realtà il tasso di mortalità nella popolazione rifornita dalla Southwark Company era di oltre cinque volte maggiore rispetto a quello nel distretto Lambeth.
- 1.2 L'evidenza migliore deriverebbe da studi di intervento. L'epidemia del 1854 venne posta sotto controllo in modo molto netto quando venne rimosso il rubinetto di una pompa per l'acqua. L'epidemia scomparve rapidamente, anche se l'evidenza suggerisce (e Snow lo sapeva) che l'epidemia stava già diminuendo prima di questa operazione. Più convincente fu la riduzione dei tassi di colera nella popolazione rifornita dalla Lambeth Company nel periodo 1849-54 (prima dell'epidemia) dopo che la compagnia aveva iniziato a estrarre l'acqua da una parte meno contaminata del Tamigi.

- 1.3 I medici rappresentano un buon gruppo di studio perché costituiscono un gruppo professionalmente ben definito, che appartiene a una condizione socioeconomica simile, e sono relativamente facili da sottoporre a follow-up. È anche probabile che essi siano interessati alle questioni riguardanti la salute e siano quindi disposti a collaborare a questo tipo di studio.
- 1.4 Si può concludere che i tassi di mortalità per cancro polmonare aumentano in modo molto netto a seconda del numero delle sigarette fumate. In base ai soli dati non è possibile concludere che il fumo causi il cancro polmonare; qualche altro fattore associato al fumo potrebbe essere la causa della malattia. Tuttavia, nel 1964, sulla base di questo studio e di molti altri, l'United States Surgeon General concluse che il cancro polmonare era provocato dal fumo di sigaretta.
- 1.5 La distribuzione della popolazione è il primo fattore da tenere in considerazione. La concentrazione dei casi in un'area è interessante solo se la popolazione è distribuita uniformemente in tutta quell'area. In secondo luogo bisogna sapere se la ricerca dei casi è stata condotta in modo ugualmente intensivo nelle aree senza casi rispetto all'area che presenta casi di malattia. Durante l'epidemia della malattia di Minamata fu condotta una ricerca intensiva attraverso l'intera regione e si constatò che diversi centri con una popolazione numerosa non presentavano casi.
- 1.6 La frequenza riportata di febbre reumatica è diminuita in modo considerevole in Danimarca sin dai primi anni del 1900. Questa situazione potrebbe significare che si è verificata una diminuzione reale, anche se sarebbe importante cercare di escludere l'influenza di eventuali modifiche nelle modalità diagnostiche e nelle procedure di registrazione. Poiché un trattamento medico efficace per la febbre reumatica divenne disponibile solo negli anni '40, la maggior parte della diminuzione di questa malattia è stata attribuita a miglioramenti socioeconomici, per esempio nel tipo di abitazione e nelle abitudini alimentari. È anche possibile che l'organismo responsabile sia diventato meno virulento.
- 1.7 Gli uomini che non fumano e che non sono esposti alla polvere di asbesto presentano i più bassi tassi di cancro polmonare, seguiti in ordine crescente dai soggetti esposti soltanto alla polvere di asbesto, da quelli che fumano ma non sono esposti alla polvere di asbesto e infine dagli uomini che fumano e che sono anche esposti alla polvere di asbesto. Questo è un esempio di interazione nella quale due fattori agiscono insieme nel produrre un tasso molto alto di malattia. Da un punto di vista di sanità pubblica è importante assicurarsi che le persone esposte alla polvere di asbesto non fumino e, naturalmente, ridurre l'esposizione alla polvere.

- 2.1 Le tre misure sono il tasso di prevalenza, il tasso di incidenza e l'incidenza cumulativa. Il tasso di prevalenza è la proporzione della popolazione affetta da una malattia o da una condizione particolare in un dato momento nel tempo, ed è approssimativamente uguale al tasso di incidenza moltiplicato per la durata della malattia. Il tasso di incidenza misura il tasso con cui nuovi casi si manifestano in una popolazione; può prendere in considerazione periodi di tempo variabili durante i quali gli individui sono liberi da malattia. L'incidenza cumulativa misura il denominatore (per esempio la popolazione a rischio) in un solo momento nel tempo (di solito all'inizio di uno studio) e così misura il rischio che gli individui contraggano una malattia durante un periodo specificato.
- 2.2 Il tasso di prevalenza è una utile misura della frequenza del diabete non insulino-dipendente sia perché il diabete ha un'incidenza relativamente bassa, sia perché sarebbe necessaria una popolazione molto ampia e un lungo periodo di studio per reperire nuovi casi in numero sufficiente per misurare il tasso di incidenza. La variabilità mostrata nella tabella 2.2 potrebbe riflettere differenze nella misurazione. Sarebbe necessario valutare l'adeguatezza dei metodi utilizzati nelle varie indagini; tra le altre cose dovrebbero essere valutati i tassi di risposta nelle indagini e i metodi di laboratorio. Da notarsi, tuttavia, che i criteri standard debbono essere applicati tenendo presente i livelli di glucosio nel sangue dopo l'assunzione di un carico standard di glucosio. È probabile che buona parte della variabilità nella prevalenza del diabete sia reale e dovuta, almeno in parte, alle variazioni nella dieta, nell'esercizio fisico e in altri elementi dello stile di vita.
- 2.3 La standardizzazione per età assicura che le differenze nei tassi di mortalità non sono dovute semplicemente a differenze nella distribuzione per età nelle popolazioni. La prima possibile spiegazione della variabilità tra i gruppi riguarda la qualità dell'informazione riportata sul certificato di morte. È necessario accertarsi che le differenze siano reali e non dovute a variabilità nelle pratiche diagnostiche o di certificazione. In realtà le differenze si sono dimostrate reali. La variabilità nei tassi di mortalità può essere dovuta a variabilità sia nei tassi di incidenza, sia nel tasso di letalità.
- 2.4 Differenza di rischio e rapporto di rischio (pagine 33-36)
- 2.5 Sebbene il rischio relativo sia solo di circa 1,5, il rischio attribuibile di popolazione è di circa il 20% (cioè circa il 20% dei casi di cancro polmonare in una popolazione tipica di un paese industrializzato può essere attribuito al fumo passivo). Questo perché una quota che arriva fino a metà della popolazione è esposta al fumo passivo.

3.1 I principali disegni di studio epidemiologico sono l'indagine trasversale, lo studio caso-controllo, lo studio di coorte e il trial randomizzato controllato. I rispettivi punti di forza e di debolezza sono riassunti nel testo e nelle tabelle 3.5 e 3.6.

3.2 Lo studio caso-controllo dovrebbe iniziare con i casi di cancro intestinale, preferibilmente quelli diagnosticati di recente, e con un gruppo di controlli (senza la malattia) provenienti dalla stessa popolazione di origine (per evitare errori sistematici o bias di selezione). I casi e i controlli verrebbero interrogati sulla loro dieta abituale nel passato. Il bias di misurazione potrebbe essere un problema. È difficile ricordare con grande accuratezza la dieta seguita nel passato e il fatto di aver sviluppato la malattia potrebbe influenzare il ricordo. L'analisi dovrebbe confrontare il contenuto della dieta nei casi e nei controlli, tenendo sotto controllo le possibili variabili confondenti.

In uno studio di coorte si raccolgono dati dettagliati sulla dieta in un ampio gruppo di soggetti privi di malattie intestinali; la coorte è sottoposta a follow-up per alcuni anni e tutti i nuovi casi di cancro intestinale vengono identificati. Il rischio di malattia viene poi messo in relazione al contenuto in grasso della dieta all'inizio e durante lo studio. Questo disegno di studio presenta molti problemi logistici, ma l'errore sistematico è un problema minore.

3.3 L'errore casuale è la variazione, dovuta solo al caso, di un valore osservato dal vero valore della popolazione: può essere ridotto aumentando la dimensione del campione studiato e migliorando l'affidabilità del metodo di misurazione.

3.4 L'errore sistematico o bias si verifica quando esiste una tendenza a produrre risultati che si differenziano sistematicamente dai veri valori. Le principali fonti dell'errore sistematico sono il bias di selezione e quello di misurazione.

Il bias di selezione si verifica quando i soggetti che prendono parte allo studio sono sistematicamente diversi da quelli che non vi partecipano. La possibilità di bias di selezione può essere ridimensionata se si adotta una definizione chiara ed esplicita dei criteri di ammissione allo studio, se si ha una conoscenza adeguata della storia naturale e della gestione della malattia e se si ottiene un alto tasso di risposta.

Il bias di misurazione si verifica quando esiste un errore sistematico nella misurazione o nella classificazione dei partecipanti a uno studio. Può essere ridotto da un buon disegno di studio che preveda, per esempio, di stabilire criteri standard per la diagnosi di malattia, di dedicare particolare attenzione al controllo di qualità dei metodi di misurazione e di effettuare la raccolta dei dati senza conoscere lo stato di malattia del partecipante.

- 4.1 Le stime approssimate della media aritmetica e della mediana sono 1 e 0,75 rispettivamente. I valori differiscono perché la distribuzione è asimmetrica.
- 4.2 Non c'è una risposta esatta o sbagliata a questa domanda. Un test a una coda può essere giustificato se il ricercatore ha la prova che è trascurabile la probabilità che basse dosi di un medicinale abbiano maggiore valore terapeutico di alte dosi. Ha anche una sua giustificazione il fatto che il ricercatore sia interessato solo a valutare l'ipotesi a una coda. Il test a due code si dimostra invece necessario se gli effetti terapeutici possono diminuire con l'aumento delle dosi.
- 4.3 Nell'esaminare una variabile che presenta una distribuzione molto asimmetrica, come quella del reddito pro capite, la mediana sarebbe una misura più utile della tendenza centrale che non la media.
- 5.1 Il processo che porta a determinare se è probabile che un'associazione osservata sia causale.
- 5.2 Questa affermazione è ragionevole perché, in definitiva, prima di poter trarre una conclusione sulla natura causale di un'associazione è di solito richiesta una dimostrazione che derivi da studi su popolazioni umane (evidenza epidemiologica). Molte altre discipline scientifiche, tuttavia, contribuiscono all'inferenza causale.
- 5.3 I criteri includono: natura temporale della relazione, plausibilità, coerenza, forza dell'associazione, relazione dose-risposta, reversibilità e disegno dello studio. Di questi criteri solo la temporalità è essenziale; alla fine occorre esprimere un giudizio complessivo.
- 5.4 Sulla sola base di questa evidenza non si potrebbe essere certi che l'associazione fosse causale; una politica di ritiro del farmaco non potrebbe pertanto essere raccomandata. Dovrebbero essere valutati gli effetti degli errori sistematici o bias (misurazione, selezione) e del confondimento nello studio, e il ruolo del caso. Se è improbabile che la spiegazione risieda nei bias e nel caso, allora si possono applicare i criteri di causalità. In realtà, quando in Nuova Zelanda vennero prese in esame tutte le informazioni evidenziate in questo studio, i ricercatori conclusero che era probabile che l'associazione fosse causale (Crane et al. 1989).
- 5.5 La relazione temporale è il criterio più importante. I pazienti hanno consumato l'olio prima o dopo essersi ammalati? Se non esistono informazioni sulla sostanza chimica nell'olio che è risultata associata alla malattia,

è impossibile valutare la plausibilità e la coerenza. Pertanto i prossimi argomenti di studio potrebbero essere la forza dell'associazione e la relazione dose-risposta basati sull'informazione relativa al consumo di olio. Poiché è urgente trovare la causa più probabile, l'approccio più adatto sarebbe quello di condurre uno studio caso-controllo insieme ad analisi chimiche dell'olio e dei campioni ottenuti con il monitoraggio biologico. Sarebbe prudente intervenire non appena viene chiaramente stabilito un rapporto temporale e la forza dell'associazione risulta grande, particolarmente se non esiste altra causa probabile.

6.1 I quattro livelli di prevenzione sono: primordiale, primario, secondario e terziario. Un programma globale per la prevenzione della tubercolosi dovrebbe includere attività a ciascuno di questi livelli.

La prevenzione primordiale dovrebbe prevedere azioni di blocco dell'ingresso del bacillo della tubercolosi nella comunità. Ai soggetti provenienti da aree endemiche potrebbe essere richiesta la prova che essi non sono infetti prima di entrare in aree non endemiche. Inoltre, possono essere presi in considerazione fattori che aumentano il rischio di tubercolosi, come il sovraffollamento, la povertà e una scarsa alimentazione.

La prevenzione primaria include l'immunizzazione e la ricerca attiva dei casi per evitare la diffusione della malattia.

I programmi di prevenzione secondaria dovrebbero comportare il trattamento precoce ed efficace delle persone infette.

La prevenzione terziaria comprende la riabilitazione di pazienti che soffrono per esiti a lungo termine o per sequele di tubercolosi e del suo trattamento.

6.2 Perché per una malattia sia indicato adottare un test di screening essa deve essere grave, la storia naturale della malattia deve essere ben nota, dovrebbe esservi un lungo periodo tra lo sviluppo dei primi segni e la comparsa della malattia manifesta, deve essere accessibile un trattamento efficace e, di solito, la prevalenza della malattia deve essere alta.

6.3 Tutti i disegni di studio sono stati utilizzati per valutare programmi di screening. I trial randomizzati controllati sono ideali, ma sono utilizzati anche studi trasversali, di coorte e caso-controllo.

7.1 La proporzione delle morti dovute a malattie infettive è diminuita negli Stati Uniti a partire dal 1950, e le malattie croniche sono diventate più importanti. Una spiegazione è rappresentata dal cambiamento demografico, con l'aumento della proporzione delle persone anziane. Sarebbe utile avere dati di mortalità specifica per età per le singole malattie, al fine di permettere un ulteriore esame degli andamenti. Sono state avanzate

due spiegazioni generali per la diminuzione della mortalità da malattie infettive specifica per età. In primo luogo si è registrata una riduzione generale nella suscettibilità dell'ospite attraverso un'alimentazione e un'igiene di vita migliori. Questo è probabilmente il fattore più importante, soprattutto riguardo al primo periodo di miglioramento. In secondo luogo, interventi medici specifici potrebbero aver avuto un ruolo importante, particolarmente a partire dagli anni '50.

7.2 Si dovrebbe tenere una registrazione dei casi settimanali (o quotidiani) di morbillo identificati dai medici ospedalieri e dai medici di base del distretto. Dovrebbero essere stabiliti il "normale" livello di base (forse due casi o meno a settimana) e un livello di soglia che indica un'epidemia incipiente (forse due o tre volte il livello di base). Quando si supera la soglia dovrebbe essere intrapresa un'azione preventiva. Per ulteriori dettagli, vedi Vaughan e Morrow (1989).

7.3 La catena dell'infezione alimentare da salmonella va dal materiale fecale (sia proveniente da esseri umani sia da animali, soprattutto polli) all'acqua o al cibo che, quando ingeriti, portano all'infezione. In alternativa questa catena va dal materiale fecale alle mani e quindi al cibo (durante la sua preparazione): quest'ultimo, di nuovo, provoca l'infezione.

8.1 In senso stretto il termine è una contraddizione in quanto l'epidemiologia tratta popolazioni mentre la medicina clinica tratta i singoli pazienti. È comunque un termine appropriato perché l'epidemiologia clinica studia popolazioni di pazienti.

8.2 Il limite di questa definizione consiste nel fatto che non esistono motivi biologici per utilizzare un valore-soglia arbitrario come base per distinguere il normale dall'anormale. Per molte malattie il rischio aumenta all'aumentare dei livelli dei fattori di rischio, e molto del carico della malattia cade sulle persone nel *range* di normalità.

8.3 La sensibilità del nuovo test = $8/10 \times 100 = 80\%$; la sua specificità = $9000/10\ 000 \times 100 = 90\%$. Il nuovo test sembra valido; il decidere se utilizzarlo nella popolazione generale richiede informazioni sul suo valore predittivo positivo, che in questo caso è $8/1008 = 0,0079$. Questo valore molto basso è legato alla bassa prevalenza della malattia. Per questa ragione non sarebbe appropriato raccomandare un uso generale del test.

8.4 Il valore predittivo positivo di un test di screening è la proporzione dei soggetti con risultati positivi al test e che effettivamente hanno la malattia. Il determinante maggiore del valore predittivo positivo è la prevalenza

della malattia preclinica nella popolazione sottoposta a screening. Se la popolazione è a basso rischio di malattia, la maggior parte dei risultati positivi sarà falsa. Il valore predittivo dipende anche dalla sensibilità e specificità del test.

- 9.1 a) Per FEP nei globuli rossi, e probabilmente anche per ALAD.
b) Bambini.
- 9.2 a) Un crescente rischio relativo di cancro polmonare.
b) Perché è noto che la quantità totale (dose) di particelle di asbesto (fibre) inalate (concentrazione x durata di esposizione) è ciò che determina il rischio di malattia indotta da asbesto.
- 9.3 a) Il gruppo di lavoratori deve essere stratificato secondo la durata dell'esposizione. Quelli che hanno meno di tre mesi di esposizione avranno livelli ematici più bassi rispetto agli altri lavoratori, anche se essi hanno sperimentato la stessa situazione di esposizione.
b) Una nuova situazione di esposizione al cadmio sarebbe caratterizzata da un alto livello medio di cadmio nel sangue nella popolazione, mentre il cadmio nell'urina sarebbe ancora basso. Una esposizione che perdura da molti anni porterebbe ad alti livelli di cadmio sia nel sangue sia nell'urina.
- 9.4 Dovresti iniziare raccogliendo le anamnesi dei casi, parlando con membri dei servizi medici locali e visitando le industrie sospettate, per sviluppare l'ipotesi dello studio. In seguito dovrebbe essere condotto uno studio caso-controllo sul cancro polmonare nella città.
- 9.5 Sarebbero utili informazioni sulle morti negli anni precedenti (senza smog) e sulle cause di morte specifiche per età. Le dimostrazioni provenienti da esperimenti su animali potrebbero servire a documentare gli effetti dello smog (in effetti, anche gli animali che erano in mostra al London's Smithfield Meat Market hanno sofferto danni). La stretta associazione temporale dello smog e delle sue sostanze inquinanti con un aumento nelle morti rappresenta un'evidenza forte dell'esistenza di una relazione causale.
- 9.6 L'effetto del lavoratore sano si riferisce ai bassi tassi di morbosità di base e di mortalità che si trovano sia nei gruppi esposti sia in quelli non esposti nel luogo di lavoro. La ragione risiede nel fatto che, per essere attive in una professione, le persone devono essere ragionevolmente sane. I malati e i disabili sono selettivamente esclusi dai gruppi di studio. Se un gruppo di controllo viene scelto dalla popolazione generale, potrebbero essere introdotti errori sistematici perché il gruppo è intrinsecamente meno sano.

10.1 Si devono porre diverse domande nei diversi stadi del ciclo di programmazione:

Quanto sono comuni le cadute negli anziani?

Quali dati epidemiologici sono disponibili?

Quali studi sono richiesti?

Come possono essere prevenute le cadute?

Quali risorse di trattamento sono disponibili?

Quanto sono efficaci i servizi di trattamento?

Quali sono i servizi di riabilitazione disponibili, e sono efficaci?

Qual è il rapporto tra il costo di questi servizi e la loro efficacia?

Dovrebbero essere istituiti e valutati nuovi tipi di servizi?

Il verificarsi delle cadute è cambiato da quando sono stati forniti nuovi servizi?

10.2 Le strategie di promozione della salute comportano le seguenti azioni: costruire una politica di sanità pubblica, costruire condizioni ambientali favorevoli, rafforzare l'azione comunitaria, sviluppare abilità personali e aggiornare i servizi sanitari.

Per quanto riguarda il fumo di sigaretta, una politica di sanità pubblica implicherebbe un'azione da parte del settore agricolo per promuovere raccolti diversi dal tabacco, misure fiscali mirate ad aumentare la tassa sul tabacco, e decisioni a livello commerciale per limitare la sua importazione. Una condizione ambientale favorevole sarebbe aiutata dal divieto di pubblicizzare e promuovere i prodotti del tabacco. L'azione comunitaria sarebbe rafforzata dall'incoraggiare la diffusione di aree per non-fumatori nei luoghi pubblici. Sarebbe utile educare i fumatori alle tecniche finalizzate a interrompere il fumo. I servizi sanitari potrebbero incoraggiare misure di controllo del fumo, come restrizioni sul fumo in tutti i servizi pubblici e forme di aiuto per fumatori ad alto rischio, e tra questi le donne incinte e i pazienti con malattie cardiovascolari e respiratorie.

11.1 Questo è stato un trial controllato randomizzato ben progettato e ben condotto sull'uso dell'aspirina nella prevenzione primaria della mortalità cardiovascolare. Lo studio è stato condotto su medici americani maschi che, a posteriori, risultarono essere molto sani. Su un totale di 261 000, 22 000 furono scelti a caso. Le condizioni particolarmente sane dei medici fecero sì che lo studio avesse meno potere statistico di quanto originariamente progettato. L'estrapolare i risultati ad altre popolazioni è difficile a causa delle esclusioni che limitarono la popolazione di questo studio a medici, soggetti che avevano maggiore probabilità di aderire allo studio e di non presentare effetti collaterali. Queste caratteristiche del disegno dello studio aumentarono la probabilità di un alto tasso di

successo. È necessario che derivi anche da altri studi la conferma dei benefici dell'aspirina. È sempre necessario bilanciare i benefici contro i rischi (effetti collaterali gastrointestinali, aumento del rischio di emorragia, etc.).

11.2 L'evidenza ecologica sulla terapia dell'asma si riferisce all'indicazione di un aumento della mortalità per asma. Sarebbe difficile essere d'accordo con la conclusione. Vengono presentate informazioni solo su persone che muoiono di asma; non è fornita alcuna informazione sugli asmatici che non muoiono. Questo studio descrive una serie di casi; non ci sono controlli. Un tale studio, tuttavia, sottolinea che sarebbero auspicabili ulteriori indagini. In questo caso un esame più formale dei trend di mortalità per asma ha identificato una nuova epidemia di morti per asma, la cui causa è ancora sotto indagine, anche se apparentemente un farmaco particolare ha contribuito a ciò in modo sostanziale.

Riviste di epidemiologia

American journal of epidemiology

Rivista ufficiale della Society for Epidemiologic Research, pubblicata due volte al mese. Contiene un'ampia serie di rassegne, commenti e documenti originali in tutti i rami dell'epidemiologia, con particolare attenzione alla ricerca eziologica.

Per ulteriori informazioni: American journal of epidemiology, 2007E Monument Street, Baltimore, MD 21205, USA.

Annals of epidemiology

Rivista ufficiale dell'American College of Epidemiology con uscita trimestrale. Pubblica relazioni su ricerche originali di epidemiologia delle malattie acute e croniche per clinici e ricercatori di sanità pubblica.

Per ulteriori informazioni: Annals of epidemiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 55 Pond Avenue, Brookline, MA 02146, USA.

Bulletin of the World Health Organization

Rivista bimestrale che pubblica articoli originali di autori di tutto il mondo in inglese e francese con il riassunto nell'una o nell'altra lingua.

Per ulteriori informazioni: Editor, Bulletin of the World Health Organization, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Epidemiologic reviews

Rivista annuale sponsorizzata dalla Society for Epidemiologic Research e dalla International Epidemiology Association. Pubblica le più importanti recensioni su argomenti chiave di epidemiologia e di sanità pubblica.
Per ulteriori informazioni: American journal of epidemiology, 2007 E Monument Street, Baltimore, MD 21205, USA.

Epidemiology

Pubblicazione bimestrale di Williams and Wilkins e Epidemiology Resources Inc. Tratta tutti gli aspetti dell'epidemiologia.
Per ulteriori informazioni: Epidemiology, Williams and Wilkins, 248 E Preston Street, Baltimore, MD 21202, USA.

European journal of epidemiology

Rivista bimestrale che pubblica articoli sull'epidemiologia delle malattie trasmissibili e non trasmissibili e il loro controllo.
Per ulteriori informazioni: European journal of epidemiology, Via Zandona 11, 00194 Roma, Italia.

International journal of epidemiology

Rivista ufficiale dell'International Epidemiological Association. Pubblicata mensilmente, riporta lavori originali, recensioni e lettere all'editore sulla ricerca e l'insegnamento in epidemiologia. Tutti i lavori sono disponibili in inglese anche se la presentazione di articoli è accettata anche in altre lingue. Ciascun numero contiene numerosi articoli che abbracciano una vasta gamma di argomenti.
Per ulteriori informazioni: Journal Subscriptions Department, Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 60 P, England.

Journal of clinical epidemiology

Questa rivista, che un tempo si intitolava *Journal of chronic diseases*, viene pubblicata mensilmente. Si occupa di ricerca su malattie croniche e di epidemiologia clinica. Pubblica articoli sia sui metodi sia sui risultati della ricerca.
Per ulteriori informazioni: Journal of clinical epidemiology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, P.O. Box 3333, New Haven, CT 06510-8025, USA.

Journal of epidemiology and community health

Pubblicata trimestralmente dalla British Medical Association, questa rivi-

sta contiene lavori originali nell'ambito dell'epidemiologia, della salute della collettività e dell'organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari. Per ulteriori informazioni: British medical journal, BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR, England.

Revue d'épidémiologie et de santé publique (Epidemiology and public health)

Rivista pubblicata trimestralmente. Gli articoli in francese e in inglese includono lavori originali in epidemiologia, salute della collettività e valutazione dei servizi sanitari.

Per ulteriori informazioni: INSERM, U 149, 123 Boulevard de Port-Royal, F-75014 Paris, France.

World health statistics quarterly

Questo giornale trimestrale pubblica articoli in inglese e in francese, con un riassunto nell'una e nell'altra lingua. Ogni numero ha un tema e gli articoli generalmente sono scritti su invito dell'OMS, ma vengono anche presi in considerazione, quando presentati, articoli originali.

Per ulteriori informazioni: Editor, World health statistics quarterly, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Indice analitico

A

Abitudini di vita malsane 103
 Accuratezza, studi epidemiologici 56
 Addestramento, ulteriore 175
 Adesione 133
 Affidabilità 61,111
 Agente infettivo 119-120
 AIDS 11-12,38,116,124
 definizioni di caso 17
 politica pubblica 165

Ambiente

in rapporto alla salute 135-138
 in rapporto alle malattie
 trasmissibili 122

Analisi costo/beneficio 158-159
 Analisi costo/efficacia 128,158-159
 Analisi delle tavole di mortalità 132
 Analisi di sopravvivenza 131,132
 Analisi multivariata 61
 Anni di vita corretti secondo la qualità 156,158,159

Anni persi di vita potenziale 29

Anormalità 126-128

associata alla malattia 127-128
 definizione operativa 126
 in quanto trattabile 128

Appaiamento 59

Apporto energetico, pro capite 81

Asbesto

in rapporto al cancro
 polmonare 10,87,140

Asma 32,41,94

Aspettativa di vita 29-30

in salute (priva di disabilità). *Vedi*
 Speranza di vita in salute

Avvelenamento da metilmercurio 7,76

B**Bambini**

cura preventiva 133
 esposizione a bassi livelli di piombo 90
 livelli ematici di piombo 54,138,143
 marker di epatite B 41
 sottopeso 81

Bias. *Vedi* Errore sistematico

Bias di lunghezza (lunghezza/tem-
 po) 110

Bias di richiamo (anamnestico) 50,57

Bias di selezione 50,56-57

Biossido di zolfo 101,102,103,139

Bisogno, di servizi sanitari 156

C

Cadmio 141,142

Campioni 70

casuali (*random*) 71

Cancro 144-145

cervicale 107,110

in rapporto alla pioggia radioattiva 47

tassi di mortalità 26,98

Cancro polmonare

in rapporto al
 fumo 2,10,34,84,88,92,93

in rapporto all'inquinamento atmosferico 34

interazioni tra fumo e asbesto 10,87

prevenzione primordiale 101

Carta di Ottawa per la Promozione della
 Salute 161-162

Catena di infezione 119-122

Causa (cause)

interazione tra cause 87

necessaria 84

singole e multiple 85-86

sufficiente 83,84

Causalità 4,5,83-95,156

come determinarla 87-95

concetto 83-87

fattori coinvolti 86-87

linee guida per la determinazione 88-
 95

Chi quadrato (test) 79-80

Classe sociale 58,85

Coefficiente di correlazione 80

dei ranghi di Kendall (τ) 80

dei ranghi di Spearman (r_s) 80

prodotto-momento di Pearson (r) 80

Coerenza, associazioni causali 91-92

Colera 1,52,85,86,89,116,117,119

Colesterolo, sierico

distribuzione nelle malattie cardia-
 che 126,127

in rapporto al rischio di malattia
 cardiaca 103,104,126,127

obiettivi 103,105

politica pubblica 164

Compliance. *Vedi* Adesione

Comunità, efficacia degli interventi 158

Confondimento 50,56,58-61

controllo 59-61

- Consenso informato 63
 Coronaropatia. *Vedi anche* Infarto miocardico
 in rapporto al colesterolo sierico. *Vedi* Colesterolo, sierico
 in rapporto al consumo di caffè 59
 in rapporto alla dieta 92,164
 in rapporto all'ipertensione 58-59
 politica pubblica 162-165
 prevenzione primaria 103,104
 primordiale 100-101,103
 tassi di mortalità 30,98
 trial sul campo 52-53
 Correlazione 80
 Costi
 in rapporto alle dimensioni del campione 55
 studi di coorte 47-48
 Criteri diagnostici 16-17
 di Jones, febbre reumatica 16
 Curva continua 68
- D**
- Deviazione standard 69,70
 Diabete mellito 18,20,21
 Dieta e coronaropatia 92,164
 Dimensioni del campione
 calcoli 55
 in rapporto agli intervalli di confidenza 72-73
 test a una coda 76
 Distribuzioni
 di frequenza 66-70
 dose 142
 log normale 69-70
 normale 69-70
 sovrapposizione di normale e anormale 126,127
 Documentazione, esposizioni professionali 148
 Domanda, di servizi sanitari 156
 Dose 34,138-145
 di popolazione 144
 distribuzione 142
 infettante 120
 misurazioni individuali e di gruppo 141-145
 monitoraggio biologico 140-141
 responsabile globalmente 144
- E**
- Effetto del lavoratore sano 57,137,150
 Efficienza. *Vedi* Misura dell'efficienza
 Epatite B 16,41,104,124
 Epidemia da smog a Londra 138
 Epidemia di morbillo 116,118
 Epidemie 18,116-118
 contagiose 116
 indagini e controllo 122-124
 sorgente puntiforme 116
 Epidemiologia
 continuare la formazione 167-176
 definizione 3
 moderna 2-3
 origini 1-2
 politica pubblica e politica sanitaria 160-162
 risultati conseguiti 6-12
 scopo 3-5
 Epidemiologia ambientale 135-151
 Epidemiologia clinica 125-134
 Epidemiologia occupazionale 18,110,135-151
 prevenzione primaria 103-106
 studi 57
 Errore casuale (*random*) 54-55
 Errore sistematico 56-58
 di lunghezza (di lunghezza-tempo) 110
 di misura 57
 di richiamo (anamnestico) 50,57
 di selezione 50,56-57
 ecologico 42
 non differenziale 58
 Errore standard della media 71
 Errori
 casuali 54-55
 sistematici 56-57
 studi epidemiologici 54-62
 tipo I e tipo II 78
 Esposizione 38,138-145
 comparazione 34-36
 limiti 149-150
 misurazioni individuali e di gruppo 141-145
 monitoraggio biologico 140-141
 studi osservazionali 44,46
 valutazione 147-148

Età
 come motivo di
 confondimento 58,59,60
 in rapporto alla relazione dose-risposta 147

Etica, studi epidemiologici 62-63

F

Fallacia ecologica (bias) 42

Fattori ambientali 4,135-138
 limiti di esposizione 149

Fattori attivanti 87

Fattori biologici, che interessano la salute 136

Fattori chimici, che interessano la salute 136

Fattori rinforzanti 87

Fattori di rischio 87

Fattori genetici 4,135

Fattori precipitanti 87

Fattori predisponenti 86

Fattori psicologici, che interessano la salute 136

Febbre reumatica 7-8
 criteri diagnostici di Jones 16

Fissare obiettivi 159

Forza delle associazioni causali 92

Frazione attribuibile (negli esposti) 34

Frazione eziologica (negli esposti) 34

Fumo, di sigaretta 101-103,139
 confondimento 59
 in rapporto al cancro polmonare 2,34,84,88,92,93
 in rapporto all'ictus 22,34-36,49
 in rapporto all'infarto miocardico 92
 interazioni con asbesto 10,87
 interruzione 107,133,134
 studi osservazionali 40,47

G

Ghana Health Assessment Project Team 29-30

Giorni persi di vita in salute 29

Grafico a barre 66

Gruppi di controllo 43-45,50

Gruppi etnici e confondimento 60-61

H

Handicap 33

I

Ictus
 in rapporto al fumo 22,34-36,49
 tassi di incidenza 21,22
 tassi di mortalità 30,40,98

Immunità 121

Immunizzazione 106,121
 programmi 124

Impatto sulla salute pubblica 155

Implementazione, interventi di sanità pubblica 159

Incidenti 23,98,99,136,149-150

Incidenti stradali legati al traffico 98,149,150

Incidenza 18-19

Indagini 28-29,43

Infarto miocardico
 criteri diagnostici 17
 dimissione ospedaliera precoce 51,52
 durata della degenza ospedaliera 157
 in rapporto al fumo 92
 β -bloccanti 91
 successiva sopravvivenza 131,132

Inferenza causale 87,94

Inferenza statistica 73-79

Infezione da HIV 12,104. *Vedi anche* AIDS

Infezione da virus dell'immunodeficienza umana. *Vedi* Infezione da HIV

Infezioni del tratto respiratorio superiore 115

Inquinamento 7,138
 dell'aria. *Vedi* Inquinamento atmosferico

Inquinamento atmosferico 101,102,103
 epidemia da smog a Londra 138
 in rapporto al cancro polmonare 34

Intervalli di confidenza 72-73

Interventi 49-50
 attuazione 159
 efficienza 158-159
 misurare l'efficacia 133,157-158
 monitoraggio 159-160
 nuova valutazione del carico di malattia 160
 programmazione 153-160
 valutazione 5,153-160

Interventi di assistenza sanitaria. *Vedi* Interventi

Invaldità 33

- Ipertensione (alta pressione sanguigna) 9,100,103,110
 in rapporto alla coronaropatia 59
 non diagnosticata 156
 programmare un intervento 160
 trattamento 108,128,129,158
- Ipotesi nulla 73,75
- Istogrammi 66,67
- L**
- Laboratorio, bias di misura 57
- Letalità 23
- Lettura
 critica, di documentazione pubblica-
 ta 168-171
 ulteriore approfondimento 174-175
- Limiti di confidenza 72
- Linee guida sulla qualità dell'aria 149
- M**
- Malattia
 causalità. *Vedi* Causalità
 classificazione 25
 definizioni 15-17,38
 durata 19,23,24
 informazione epidemiologica 168,169
 misurare 15-36
 misure di frequenza 17-24
 notificabile 32
 paragonare le frequenze 33-36
 quantitativo di malattia 4-5,155-
 156,160
 utilizzo di informazioni disponibili 25-
 33
- Malattia cardiaca
 coronarica. *Vedi* Coronaropatia
 reumatica 7
- Malattia endemica 116-118
- Malattie cardiovascolari. *Vedi anche*
 Coronaropatia, Ipertensione, Ictus
 studio di Framingham 49
 tassi di mortalità 30,98-99
 trial di comunità 54
- Malattie del sistema circolatorio. *Vedi anche*
 Malattie cardiovascolari
- Malattie infettive. *Vedi* Malattie
 trasmissibili
- Malattie trasmissibili 2,3,86,115-124
 catena di infezione 119-122
 causalità 86-87
 endemia 116-118
 epidemie 18,116-118
 indagini e controllo di epidemie 122-
 124
 modificazioni nei tassi di mortalità 97-
 100
 notifica 32
 politica pubblica 165
 prevenzione 104-107
 spettro di malattia 119
- Mammografia 113,159
- Media 68
 errore standard 71
- Mediana 68
- Menomazione 33
- Meta-analisi 91
- Misura dell'efficienza 158-159
- Misurazioni
 bias 57
 continue 66
 discrete 66
 scale 65-66
- Misurazioni biochimiche, bias 57
- Misure di variabilità 69
- Moda 68
- Modelli statistici 61
- Monitoraggio
 biologico 140-141
 degli interventi di assistenza sanita-
 ria 159,160
- Morbosità 31-33,155-156
 modificazioni 99
 studi osservazionali 43
- Mortalità 25-26
- Morte
 cause 25
 certificato 25
- N**
- Normalità 126-127
- Nuova valutazione, interventi di assistenza
 sanitaria 160
- O**
- Odds Ratio (OR) 45
- Organizzazione Mondiale della Sanità
 (OMS) 6
 definizione di salute 15
 strategia della salute-per-tutti 162
- Ospedali, dati di morbosità 32

Ospite 121

P

Patogenicità 119

Percentili 143

Perdita di udito, indotta da rumore 93,110,147

Periodo di incubazione 121

Pesticidi 47,54

Piombo

esposizione a bassi livelli 90

livelli ematici 54,137,143

Plausibilità, associazioni causali 89-90

Poliomielite 53,124

Politica pubblica 160-162

nella pratica 162-165

prevenzione primordiale 101-103

Politica sanitaria 160-162

in pratica 162-165

Popolazione (popolazioni) 4,70-71

a rischio 17-18

dose 144-145

standard 30

Portatori 120

Postulati di Koch 85-86

Potenza, test statistico 78

Precisione, studi epidemiologici 55

Pressione sanguigna

alta. *Vedi* Ipertensione

misurazioni 108

Prevalenza 18-19

Prevenzione 83,85,97-113

livelli 100-109

nella pratica clinica 133-134

paradosso 107

primaria 100,103-107

strategia di popolazione 106

strategia per individui ad alto

rischio 106

primordiale 100-103

scopo 97-100

secondaria 100,107-108

terziaria 100,108-109

Progetti di ricerca, programmazione 171-174

Prognosi 131-132

Programmazione

ciclo 154-160

degli interventi di assistenza sanitaria 153-160

progetti di ricerca 171-174

Programmi educativi 104,124

Promozione della salute 162-165

Q

Qualità di vita 29,156

Quantili 69,143

Quoziente di intelligenza (QI) 144

R

Randomizzazione 60

Range 69

Range semiquartile 69

Rapporto di probabilità. *Vedi Odds Ratio* (OR)

Rapporto di rischio 35-36,46,92

Regressione 80-81

Relazione temporale, associazione causale 88-89

Relazioni dose-effetto 145-146

Relazioni dose-risposta 92-93,146-147,148

Restrizione, per controllo del confondimento 60

Reversibilità, associazioni causali 93

Riabilitazione 109

Ricerca dei casi 109

Rischio

assoluto 34

attribuibile (negli esposti) 34

attribuibile di popolazione 35

percentuale 35

cumulativo (tasso di incidenza cumulativa) 22-23

differenza 34

eccesso 34

gestione 147-148

mortalità 23

relativo 35-36,91-92

valutazione 147-148

Riservatezza (confidentiality) 63

Riservatezza personale (privacy) 63

Riviste di epidemiologia 175,197-199

S

Sale

consumo 41-42

iodato 9

Salute. *Vedi anche* Malattia

definizioni 15-17

- in rapporto all'ambiente 135-138
 - misurazioni 15-36
 - Sanità pubblica 2,4
 - Scale di intervallo 65
 - Scale di misura 65
 - Scale di rapporto 65
 - Scale nominali 65
 - Scale ordinali 65
 - Screening 109-112
 - criteri 109-112
 - di massa 109
 - mirato 109,110
 - multiplo o multifasico 109
 - opportunistico 109
 - Screening per cancro al seno 112,159
 - Sensibilità 111,127
 - Serbatoi (*reservoirs*) 120
 - Servizi sanitari
 - in rapporto al bisogno 156
 - in rapporto alla domanda 156
 - programmazione 153-160
 - tassi di utilizzo 43
 - valutazione 5,153-160
 - Sesso, confondimento 60-61
 - Sigarette. *Vedi* Fumo, di sigaretta
 - Significatività 75
 - relativa alla clinica e alla sanità pubblica 78
 - Sindrome da immunodeficienza acquisita. *Vedi* AIDS
 - Sistema di lettura critica McMaster 168-171
 - Sistemi sentinella di informazione sanitaria 122
 - Snow, John 1,85
 - Sorgente di infezione 120
 - Sorveglianza, epidemie 122,124
 - Sostanze chimiche, esposizione e dose 138,140-145
 - Sovrappiamento 60
 - Specificità 111,127
 - Speranza di vita in salute 156
 - Standard di sicurezza 148-149
 - Standardizzazione indiretta 36
 - Statistica 65-82
 - distribuzioni 65-68
 - misure riassuntive 65-70
 - relazione tra due variabili 79-81
 - stima 70-73
 - Stato di salute, misurazioni 4-5,155-156
 - Stato morboso. *Vedi* Malattia
 - Storia naturale 4,5,130-132
 - Stratificazione 60-61
 - Studi. *Vedi* Studi epidemiologici
 - Studi analitici 37
 - Studi caso-controllo 39,43-46,49,94
 - bias di richiamo 57-58
 - controllo del confondimento 59-60
 - dimensione del campione 55
 - nidificato 45,48
 - retrospettivo 43
 - Studi *cross-sectional*. *Vedi* Studi trasversali
 - Studi descrittivi 38-41
 - Studi di coorte 39,46-49,94
 - retrospettiva/storica 48,148
 - Studi di correlazione (ecologici) 39,41-42,50,94
 - Studi di follow-up. *Vedi* Studi di coorte
 - Studi di incidenza. *Vedi* Studi di coorte
 - Studi di intervento (sperimentali) 38,39,50-54,93
 - Studi di prevalenza (trasversali, *cross-sectional*) 39,42,50,94
 - Studi ecologici 39,41-42,49,94
 - Studi epidemiologici 37-63
 - capacità di provare la causalità 93-95
 - errori potenziali 54-62
 - osservazionali 38-49,94
 - sperimentali 37,38,39,50-54,93
 - tipi 37-38
 - Studi longitudinali 43,46
 - Studi osservazionali 37,38-49,94
 - applicazioni 49
 - vantaggi e svantaggi 50
 - Studi prospettivi 43,46
 - Studi retrospettivi 43
 - Studi sperimentali 37,38,39,50-54
 - Studi trasversali 39,42-43,49,94
 - Studio di Framingham 49
- ## T
- t*-test 77
 - Talidomide 45,55
 - Tasso di incidenza 19,20-22
 - tempo-persona 20
 - cumulativa 22-23
 - rapporti con altre misure 23-24
 - specifico per età 23
 - Tasso di letalità 23,131
 - Tasso di mortalità 155-156
 - cumulativa 23

fetale 27
 grezzo 25
 infantile 26,27-28,47,48
 materna 28-29,38,39
 modificazioni 97-100
 neonatale 27
 perinatale 27
 postnatale 27
 proporzionale 26
 specifico per età e sesso 26
 standardizzato 30-31,36
 standardizzato per età 30
 Tasso di mortalità infantile
 in rapporto al peso alla nascita 47,48
 Tasso di natimortalità 27
 Tasso di prevalenza 19-20
 interrelazioni con altre misure 23-24
 periodale 19
 puntuale 19
 Tavole di frequenza 66
 Tempo iniziale (*lead time*) 110
 Tendenza centrale (posizione), misu-
 re 68-69
 Test diagnostici 129-130
 Test statistico
 a due code 76
 a una coda 76
 t 77
 z 74-75
 Test *z* 74-75
 Trasmissione 120-121
 diretta 120-121
 indiretta 120-121
 Trasmissione per via aerea 121
 Trasmissione tramite veicoli 121
 Trasmissione tramite vettori 121
 Trattamento. *Vedi anche* Interventi
 efficacia 132-133
 gruppi 50
 Trial clinici. *Vedi* Trial randomizzati
 controllati
 Trial di comunità 38,39,93
 Trial randomizzati controllati 38,50-
 52,133,158
 capacità di provare la causalità 93
 errore di tipo I e di tipo II 78
 screening 112
 Trial sul campo 38,39,52-54,93
 Tubercolosi 84,97,98
 Tumore 136

U

Utilizzo di cinture di sicurez-
 za 89,90,106,150

V

Vaiolo 6-7,118
 Validità 61-62,111
 esterna 62
 interna 62
 Valore di *P* 73-76
 Valore predittivo
 negativo 111
 positivo 111
 test di screening 111-112
 test diagnostici 130
 Valutazione del pericolo 147
 Valutazione di impatto ambientale 147
 Valutazione, interventi 5,153-160
 Variabili, relazione tra due 79-81
 Varianza 69
 Variazioni geografiche 99
 Verifica ambientale 147
 Verifica delle ipotesi 73-77
 Virulenza 119