

### **Tercer ejercicio. Modelo 1.**

**Escala de Técnicos Especializados de los Organismos Públicos de Investigación. Programa: Centros de referencia en Biomedicina y Salud Humana. Enfermedades Raras. (Tribunal Calificador N° 30)**

#### **Exposición a largo plazo a la contaminación del aire y esclerosis lateral amiotrófica en los Países Bajos: un estudio de casos y controles basado en la población**

**ANTECEDENTES:** Recientemente, ha habido una creciente evidencia de que la exposición a la contaminación del aire está relacionada con enfermedades neurodegenerativas, pero se sabe poco acerca de la asociación con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

**OBJETIVOS:** Analizar la asociación entre la exposición a la contaminación del aire y el riesgo de desarrollar ELA a largo plazo.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio de casos y controles basado en la población en los Países Bajos del 1 de enero de 2006 al 1 de enero de 2013. Se analizaron los datos de 917 pacientes con ELA y 2.662 controles. Las concentraciones medias anuales de contaminación del aire se evaluaron mediante modelos de regresión del uso del suelo (LUR) desarrollados como parte del Estudio europeo de cohortes para los efectos de la contaminación del aire (ESCAPE). Las estimaciones de exposición incluyeron nitróxidos (NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>), material particulado (PM) con diámetros de <2: 5  $\mu$ m (PM<sub>2.5</sub>), <10  $\mu$ m (PM<sub>10</sub>), entre 10  $\mu$ m y 2: 5  $\mu$ m (PM<sub>coarse</sub>), y PM<sub>2.5</sub> de absorbancia. Se realizó un análisis de regresión logística condicional utilizando dos modelos multivariados diferentes (modelo 1b ajustado por edad, género, educación, hábito fumador, consumo de alcohol, índice de masa corporal y nivel socioeconómico; modelo 2c adicionalmente ajustado por grado de urbanización).

#### **TEMAS A DESARROLLAR**

1. Con los datos actuales,
  - a. Formular la hipótesis correspondiente a los objetivos planteados
  - b. comentar la idoneidad de testar esta hipótesis, utilizando este diseño de estudio y el tipo de análisis estadístico
  - c. si existe alguna opción para elegir otro diseño de estudio, definir dicho diseño en su caso, las variables exposición y *outcome* de salud, y tipo de análisis
  - d. las ventajas e inconvenientes de utilizar un diseño alternativo frente al diseño propuesto.
2. Revisar la tabla 1, donde se muestran ambos grupos de participantes y evaluar y comentar la idoneidad del grupo control en relación a las variables consideradas en la tabla 1.
3. Revisar la tabla 2, donde se muestran las estimaciones de riesgo para cada parámetro de exposición estratificado por niveles. A la vista de dicha tabla, definir:
  - a. Resultados de exposición que pueden estar asociados al resultado de salud
  - b. Posibilidades de que algunas variables de las incluidas en el estudio puedan estar actuando como variables de confusión – observar los modelos ajustados
  - c. Resumir y establecer unas conclusiones de estos resultados en relación al objetivo del estudio descrito en el enunciado
4. Comentar los criterios de causalidad observados en este estudio y evaluar la posibilidad de vincular la exposición a la polución ambiental con el origen de la ELA.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los participantes**

<b>Características</b>	<b>Pacientes ELA (n= 917)</b>	<b>Controles (n= 2,662)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Hombres, n (%)</b>	560 (61.1)	1,633 (61.3)	0.88
<b>Edad (años) media (IQR)</b>	63.5 (57.0, 70.1)	63.5 (57.5, 69.7)	0.81
<b>Comienzo bulbar, n (%)</b>	321 (35.0)	—	—
<b>El Escorial clasificación, n (%)</b>			
Definida	166 (18.1)	—	—
Probable	377 (41.1)	—	—
Probable apoyada por el laboratorio	215 (23.4)	—	—
Posible	144 (15.7)	—	—
<b>Educación, n (%)</b>			
Escuela primaria	74 (8.1)	190 (7.1)	—
Secundaria/Institutos	603 (65.8)	1,702 (63.9)	0.23
Universidad	240 (26.2)	770 (28.9)	—
<b>IMC Pre-mórbido (%)</b>			
Peso bajo (< 18,5)	30 (3.3)	23 (0.9)	—
Normal (18,5 –< 25,0)	512 (55.8)	1,143 (42.9)	< 0:001
Sobrepeso (25,0 – < 30,0)	300 (32.7)	1,239 (46.5)	—
Obeso (≥ 30:0)	75 (8.2)	257 (9.7)	—
<b>Fumador actual, n (%)d</b>	154 (16.8)	346 (13.0)	0.004
<b>Consumo actual de alcohol n (%)</b>	699 (76.2)	2,283 (85.8)	< 0:001
<b>Area socioeconómica, mediana (IQR)</b>	20.0 (18.0, 23.0)	20.6 (18.0, 24.0)	0.03
<b>Grado de urbanización, (%)</b>			
Muy alto (≥ 2,500)	121 (13.2)	243 (9.1)	—
Alto (1,500 –< 2,500)	244 (26.6)	683 (25.7)	—
Moderado (1,000 –< 1,500)	235 (25.6)	659 (24.8)	< 0:001
Bajo (500 –< 1,000)	245 (26.7)	755 (28.4)	—
Muy bajo (< 500)	72 (7.9)	322 (12.1)	—

Valores de p calculados usando chi-cuadrado para variables categóricas y U-Test de Mann-Whitney para variables continuas.

Grado de urbanización. Indicador de nivel de viviendas del Servicio de estadísticas de Holanda

**Tabla 2. Análisis de Regresión logística condicional: ELA y Contaminación del aire**

Contaminantes del aire	Modelo no ajustado OR (95% CI)	Tendencia p-Value	Modelo 1b OR (95% CI)	Tendencia p-Value	Modelo 2c OR (95% CI)	Tendencia p-Value
<b>PM10 (I g=m3)</b>						
Q1 (≤ 30:9)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 30:9 –≤ 31:6)	0.79 (0.61, 1.02)		0.77 (0.59, 1.00)		0.75 (0.57, 0.98)	
Q3 (> 31:6 –≤ 32:2)	0.83 (0.63, 1.10)	0.004	0.83 (0.62, 1.10)	0.006	0.77 (0.57, 1.05)	0.19
Q4 (> 32:2)	1.29 (0.98, 1.70)		1.29 (0.97, 1.72)		1.12 (0.79, 1.57)	
<b>PMcoarse (I g=m3)</b>						
Q1 (≤ 9:9)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 9:9 –≤ 10:2)	0.83 (0.65, 1.06)		0.82 (0.64, 1.05)		0.77 (0.60, 1.00)	
Q3 (> 10:2 –≤ 10:5)	0.97 (0.76, 1.24)	0.003	0.95 (0.74, 1.24)	0.01	0.84 (0.64, 1.11)	0.24
Q4 (> 10:5)	1.28 (0.99, 1.64)		1.24 (0.95, 1.61)		1.04 (0.77, 1.41)	
<b>PM2:5 (I g=m3)</b>						
Q1 (≤ 20:7)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 20:7 –≤ 21:3)	0.99 (0.76, 1.28)		0.98 (0.75, 1.28)		0.92 (0.70, 1.21)	
Q3 (> 21:3 –≤ 21:7)	0.82 (0.61, 1.11)	0.08	0.85 (0.62, 1.16)	0.10	0.80 (0.59, 1.09)	0.24
Q4 (> 21:7)	1.37 (0.99, 1.89)		1.35 (0.97, 1.88)		1.24 (0.89, 1.73)	
<b>PM2:5 absorbancia (10–5=m)</b>						
Q1 (≤ 1:29)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 1:29 –≤ 1:38)	1.13 (0.89, 1.45)		1.14 (0.88, 1.47)		1.11 (0.85, 1.44)	
Q3 (> 1:39 –≤ 1:49)	1.06 (0.81, 1.37)	< 0:001	1.12 (0.86, 1.47)	< 0:001	1.09 (0.81, 1.47)	0.002
Q4 (> 1:49)	1.65 (1.28, 2.14)		1.67 (1.27, 2.18)		1.57 (1.14, 2.17)	
<b>NO2 (I g=m3)</b>						
Q1 (≤ 22:5)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 22:5 –≤ 25:8)	1.33 (1.05, 1.61)		1.38 (1.09, 1.76)		1.29 (1.01, 1.66)	
Q3 (> 25:8 –≤ 29:0)	1.17 (0.91, 1.51)	< 0:001	1.25 (0.97, 1.63)	< 0:001	1.15 (0.85, 1.55)	0.03
Q4 (> 29:0)	1.71 (1.32, 2.23)		1.74 (1.32, 2.30)		1.55 (1.08, 2.21)	
<b>NOx (I g=m3)</b>						
Q1 (≤ 38:2)	Referencia		Referencia		Referencia	
Q2 (> 38:2 –≤ 42:2)	0.97 (0.77, 1.22)		0.98 (0.78, 1.24)		0.91 (0.71, 1.15)	
Q3 (> 42:2 –≤ 47:3)	1.07 (0.85, 1.86)	0.001	1.12 (0.87, 1.43)	0.004	0.99 (0.76, 1.30)	0.14
Q4 (> 47:3)	1.40 (1.10, 1.78)		1.38 (1.07, 1.77)		1.17 (0.87, 1.57)	

Exposición dividida en cuartiles

Modelo 1b ajustado por género, edad, nivel de educación, fumador actual, consumidor actual de alcohol, IMC y nivel socioeconómico

Modelo 2c ajustado como el modelo 1 pero añadiendo el nivel de urbanización (ver nota aclaratoria al pie de la tabla 1)