

□

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA EN COMUNIDADES AUTÓNOMAS ESPAÑOLAS

MÉTODOS ESTADÍSTICOS EN REAL WORLD DATA Y REAL WORLD EVIDENCE

Universidad de Girona, 7 de Noviembre de 2019

OBJETIVO

- 1) Estimar la prevalencia de Esclerosis Lateral Amiotrófica, así como de sus diferentes fenotipos, en las Comunidades Autónomas de Valencia (2013-2018), Cataluña (2011-2019) y Madrid.
- 2) Representar gráficamente la estimación de la prevalencia de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

ÍNDICE

- Introducción.
- Antecedentes del tema.
- Definición de prevalencia.
- Cálculo de la prevalencia cruda y estratificada por grupos de edad y sexo.
- Estimación de la prevalencia estandarizada por grupos de edad y sexo por sección censal.
- Estimación de la prevalencia de ELA estandarizada por grupos de edad y sexo por sección censal mediante modelos estadísticos adecuados (prevalencia suavizada).
- Representación gráfica de la prevalencia suavizada de ELA por sección censal.

INTRODUCCIÓN: PERO, ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE MOTONEURONA (ENM)?

EMN es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema motor. Se caracteriza por una pérdida progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores que conduce a la atrofia muscular, parálisis y muerte del paciente, normalmente debido a un fallo respiratorio.

Según el grado de afectación clínica y neurofisiológica de la MNS y MNI, podemos dividir las EMN en:

Esclerosis Lateral Primaria (ELP)

Atrofia Muscular Progresiva (AMP)

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

INTRODUCCIÓN: CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS ENM

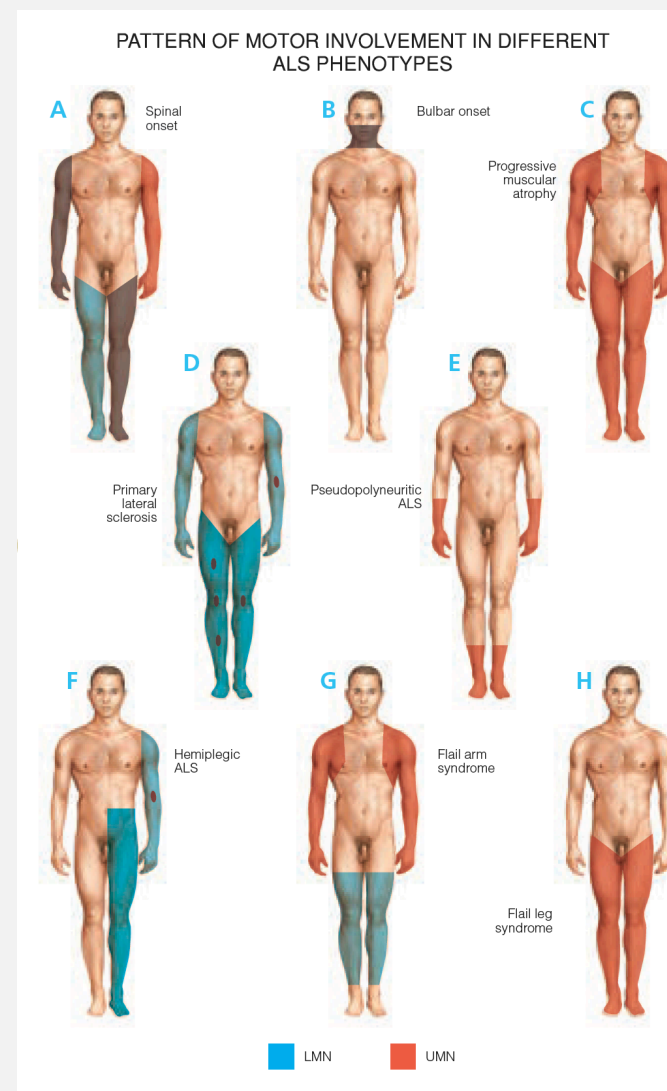
ELA, ELP Y AMP constituyen entidades propias con causas, patologías y cursos clínicos claramente diferenciados.

ELP afectación clínica exclusiva de primera neurona motora (MNS) durante al menos 4 años, con curso lento, pudiendo llegar a presentar supervivencias normales.

AMP afectación clínica exclusiva de segunda neurona motora (MNI) durante al menos 4 años, con curso lento.

ELA afectación de ambas motoneuronas y evolución rápida (supervivencia media de 3 a 5 años) .

INTRODUCCIÓN: CLASIFICACIÓN PACIENTES ENM



INTRODUCCIÓN: CLASIFICACIÓN PACIENTES ENM

Table 1. ALS phenotypes based on anatomical region of neuropathology

Phenotypic variant	Anatomical region of involvement			
	Neuronal region		Somatic region	
	UMN	LMN	Bulbar muscles	Limb muscles
Based on neuronal level of involvement				
Typical ALS	+	+	+	+
PLS	++	—	+	+
PMA	—	++	+ / —	++
Based on somatic region of involvement				
Bulbar ALS	—	++	++	—
Pseudobulbar ALS	++	—	++	—
Limb ALS	+	+	—	++
Limb variants	+ / —	++	—	++
Mill's variant	++	—	—	++

Adapted from data in Ravits et al. 2013.

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; UMN, upper motor neuron; LMN, lower motor neuron; + / —, possible but not typical; +, typical and to variable degree; ++, primary feature.

ENM: ESCLEROSIS LATERAL PRIMARIA (ELP) O PRIMARY LATERAL SCLEROSIS (PLS)

Es una forma de presentación de ENM en la que se afectan de forma exclusiva las neuronas motoras superiores.

Rasgo clínico dominante: espasticidad.

Algunos de los pacientes nunca presentan signos de afectación de la neurona motora inferior, aunque la mayoría sí lo hacen a lo largo del curso clínico.

El pronóstico suele ser más benigno que el de la ELA.

Puede tener un origen paraneoplásico, especialmente en mujeres con cáncer de mama.

ENM: ATROFIA MUSCULAR PROGRESIVA (AMP) O PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY (PMA)

AMP es una forma de presentación de ENM que produce dificultad en los movimientos de brazos, piernas y otros grupos musculares.

La destrucción de las MNI ocasiona parálisis flácida. Con el paso del tiempo puede deteriorarse también la función de las MNS.

Los primeros síntomas suelen afectar a las manos, cuyos músculos se atrofian, produciéndose manos en garra. Un rasgo típico es la presencia de fasciculaciones.

La edad media de inicio es de 40 años. Es más frecuente en varones en una proporción 3:1.

La supervivencia oscila entre pocos años y más de 20 en algunos casos. El proceso avanza lentamente y causa incapacidad severa después de años de evolución.

ENM: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) O AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

Es la enfermedad neurodegenerativa de motoneurona más frecuente. Constituye el 85% de las enfermedades de neurona motora.

Se origina cuando las motoneuronas disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren, lo que provoca una parálisis muscular progresiva de pronóstico mortal.

En sus etapas avanzadas, los pacientes sufren una parálisis total que se acompaña de exaltación los reflejos tendinosos.

En la ELA la sensibilidad y la inteligencia se mantienen inalteradas. Apenas resultan afectadas las MN que controlan los músculos extrínsecos del ojo (movimientos oculares hasta el final).

ENM: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

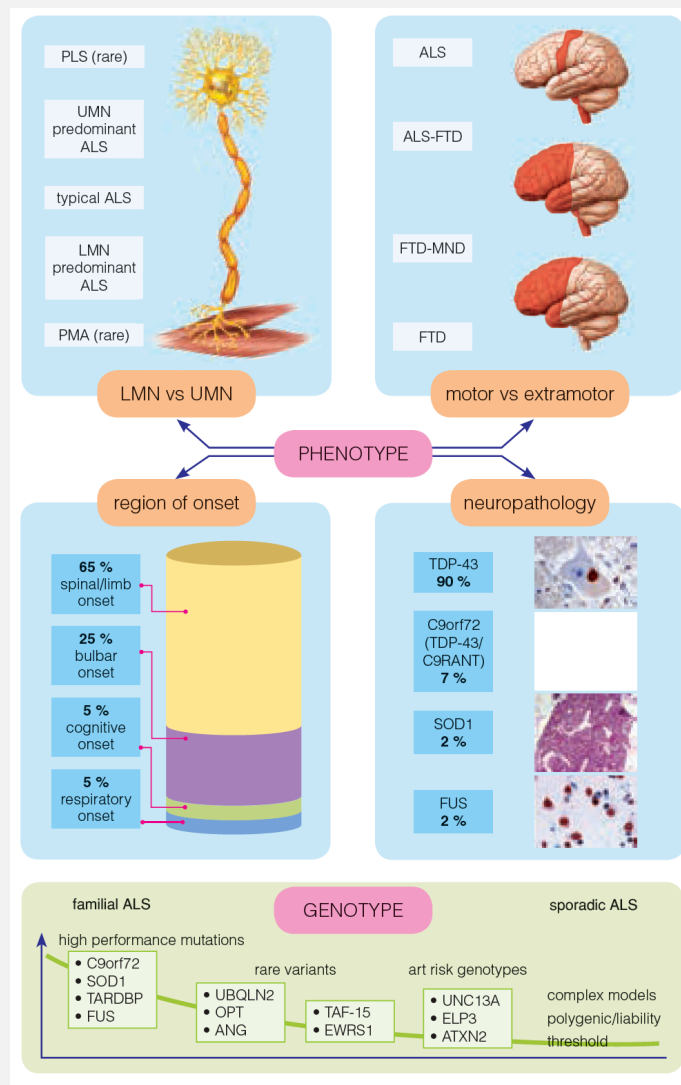
ELA es una enfermedad muy heterogénea, puede adquirir presentaciones muy diversas en la práctica clínica.

Para tratar de recoger esta complejidad, se han ido describiendo distintos fenotipos (subgrupos de pacientes agrupados por compartir determinadas características clínicas presentes en el momento del diagnóstico) de enfermedad.

CLASIFICACIÓN PACIENTES ELA

1. Según el grado de afectación de MNS y MNI, distinguiríamos tres fenotipos:
 - a. ELA clásica: combinación de signos de MNS y MNI
 - b. ELA MNI: mínimos signos clínicos o neurofisiológicos de MNS
 - c. ELA MNS: mínimos signos clínicos o neurofisiológicos de MNI
2. Según la región de inicio y/o las regiones afectas en el momento del diagnóstico:
 - a. ELA bulbar. Se habla también de parálisis bulbar progresiva (PBP) o parálisis pseudobulbar progresiva para designar a aquellos pacientes con afectación aislada de la MNI o MNS respectivamente, en la región bulbar, en el momento del diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la parálisis pseudobulbar progresiva no siempre va a evolucionar a una ELA ya que en algunos casos puede hacerlo a una ELP
 - b. ELA espinal. Incluye a su vez otros subfenotipos:
 - i. Flail leg: inicio asimétrico como pie caído con predominio de MNI y sin progresión a otro territorio durante al menos un año
 - ii. Pseudopolineurítica: inicio simétrico como pie caído bilateral con predominio de MNI y patrón distal proximal (patrón polineuropático)
 - iii. Flail arm: inicio proximal en MMSS, asimétrico y predominio MNI
 - iv. Hemipléjica (síndrome de Mills): inicio hemicorporal, predominio MNS
 - v. Respiratoria/axial
3. Según el grado de afectación cognitiva:
 - a. ELA – demencia frontotemporal
 - b. ELA – deterioro cognitivo disejecutivo
 - c. ELA – deterioro cognitivo no disejecutivo
 - d. ELA – alteración leve del comportamiento
4. Según la edad de inicio:
 - a. ELA juvenil: en el momento del diagnóstico de la enfermedad el paciente tiene menos de 25 años.
 - b. ELA de inicio en la juventud: en el momento del diagnóstico de la enfermedad el paciente tiene menos de 45 años.
5. Según la supervivencia:
 - a. ELA supervivencia corta: tiempo entre diagnóstico y muerte menor a 2 años.
 - b. ELA supervivencia media: tiempo entre diagnóstico y muerte entre 2 y 5 años.
 - c. ELA supervivencia larga: tiempo entre diagnóstico y muerte mayor a 5 años.
6. Según la progresión de la enfermedad:
 - a. ELA rápidamente progresiva: retraso diagnóstico menor a 8 meses
 - b. ELA media: retraso diagnóstico entre 8 y 18 meses
 - c. ELA lentamente progresiva: retraso diagnóstico mayor a 18 meses
7. Según la progresión de la enfermedad en función de la pérdida de puntos por mes en la Adaptación Española de la Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, ALSFRS-R (Salas *et al.*, 2010):
 - a. ELA rápida: pérdida >1-4 puntos
 - b. ELA media:
 - c. ELA lenta: pérdida <0-4 puntos
8. Según la historia familiar:
 - a. ELA familiar
 - b. ELA esporádica

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS



ENM: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) O AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

La enfermedad afecta, especialmente, a personas de edades comprendidas entre los 40 y 70 años. Es poco frecuente antes de los 40 años. Es más frecuente entre los 60 y 69 años.

Es más frecuente en varones (relación hombre/mujer es 1,5-2/1).

El enfermo muere por insuficiencia respiratoria en un plazo de 3 a 5 años, aunque un 10% tiene una supervivencia superior.

Su baja prevalencia e incidencia hace que entre en el grupo de enfermedades raras.

ENM: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) O AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

La forma de inicio espinal es la más frecuente, con aparición de síntomas dependientes de la afectación de la neurona motora inferior en extremidades superiores (40-60 %) o inferiores (20 %).

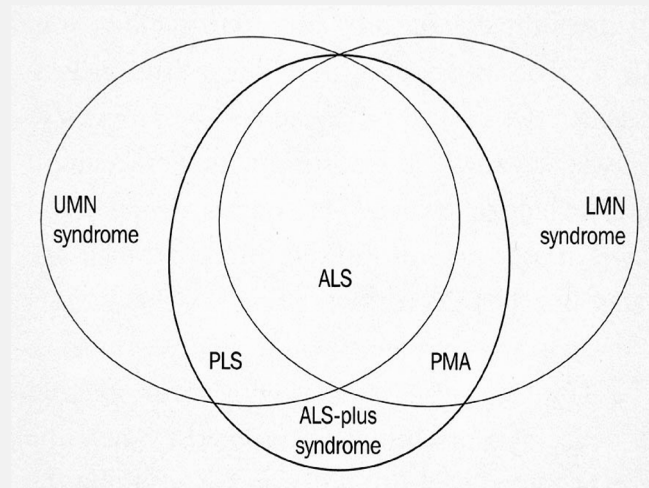
El inicio bulbar ocurre en un 25-30 % de los casos. Suele presentarse en forma de disartría y disfagia, acompañándose a lo largo de la enfermedad de sialorrea, trastorno de la fonación, llanto y risa espasmódicos. Dicha forma de inicio es más frecuente en mujeres o individuos de edad avanzada.

ELA



EN RESUMEN:

ELA: Combina características de MNS y MNI que afectan a cualquier región. Bulbar/extremidades.



ELP: Afectación MNS. $T \geq 4a$ MNI. Simétrico. Musculatura extremidades:

- Espasticidad
- Espasmos
- Hiper reflexia
- Rigidez



AMP: Afectación MNI. $T \geq 4a$ MNS. Asimétrico. Musculatura extremidades:

- Debilidad
- Rampas
- Fasciculaciones
- Pérdida de reflejos

EMN: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) O AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

ELA espinal

70% de los casos

5% casos respiratorios

- Debilidad musculatura extremidades
- **Disfagia tardía**
- Pérdida de peso
- Pérdida de masa muscular
- Bajada respiratoria tardía

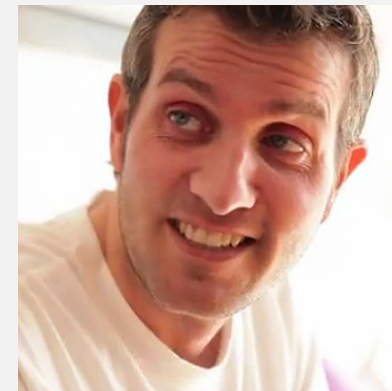


<https://www.youtube.com/watch?v=V2xOusN92u0>

ELA bulbar

25% de los casos

- Debilidad musculatura orofaríngea
- **Disfagia temprana**
- Pérdida de peso brusca
- Tos ineficaz
- Bajada respiratoria precoz



<https://www.youtube.com/watch?v=i8TaB7QvPs4>

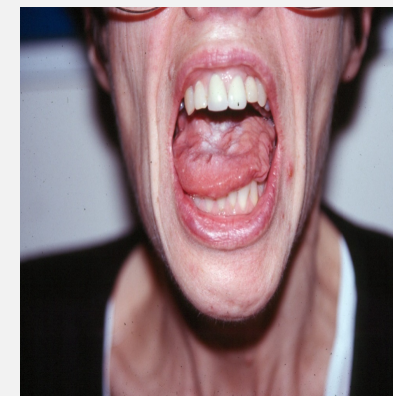
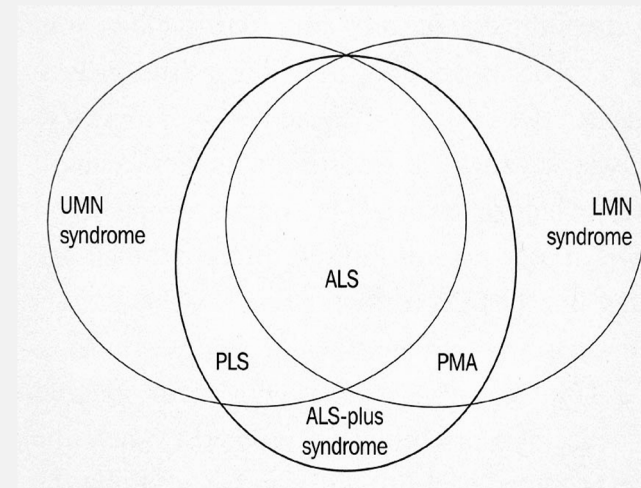
EMN: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) O AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

PBP: Afectación MNS a nivel de lengua y nervios craneales inferiores

- Labilidad emocional
- Voz nasal "Pato Donald"
- Regurgitación nasal
- Exceso de saliva
- Lengua movimiento ralentizado
- Reflejos faciales y mandibulares vigorosos

PBP: Afectación MNI a nivel de lengua y nervios craneales inferiores

- Discurso borracho
- Dificultad para tragar DISFAGIA
- Exceso de saliva
- Infecciones orofaríngeas
- Lengua pequeña, con fasciculacions



ANTECEDENTES: PREVALENCIA

Distribución geográfica prevalencia ELA muy heterogénea:

- Europa: prevalencia mediana estandarizada 5.40, IQR (4.06–7.89) por 100000 habitantes (Chiò et al. 2013)
- Europa occidental: prevalencia mediana estandarizada 4,06 por 100.000 habitantes (Chiò et al. 2013)
- Cataluña: prevalencia cruda 5,4 por 100.000 habitantes (calculada al final del periodo 1999-2001) (Pradas et al. 2013).

ANTECEDENTES: PREVALENCIA

Distribución geográfica prevalencia ELA muy heterogénea:

- Estados Unidos: prevalencia mediana estandarizada 3.40, IQR (3.15–3.65) por 100000 habitantes (Chiò et al. 2013). 3,9 por 100.000 habitantes en 2010-2011 (Doi et al, 2014) y una prevalencia cruda de 5,0 por 100.000 habitantes en 2013 (Mehta et al. 2016).
- Japón: prevalencia mediana estandarizada 11.30 por 100000 habitantes (Chiò et al. 2013). 9,9 por 100.000 habitantes en 2013 (Doi et al. 2014).

ANTECEDENTES: INCIDENCIA

Marín et al. (2017) estiman la incidencia cruda mundial global de la ELA en 1,75 por 100.000 personas-año de seguimiento y una incidencia estandarizada de 1,68.

ANTECEDENTES: INCIDENCIA

Distribución geográfica incidencia ELA muy heterogénea:

- Europa: entre 2 y 4 casos por 100.000 personas-año (Al-Chalabi et al. 2013)
- Norte Europa: incidencia estandarizada igual a 1,89 por 100.000 personas-año (Marin et al. 2017)
- Europa occidental: incidencia 5,40 por 100.000 entre 1995-2011 y 4,70 por 100.000 en 2012 (Chiò et al. 2013)

ANTECEDENTES: INCIDENCIA

Distribución geográfica incidencia ELA muy heterogénea:

- España: incidencia anual entre 1 y 3 casos por 100.000 habitantes en 2013 (Santurtún et al. 2016)
- Cataluña: incidencia anual de 1,4 casos por 100.000 habitantes en 2013 (Pradas et al. 2013).

ANTECEDENTES: INCIDENCIA

Distribución geográfica incidencia ELA muy heterogénea:

- Asia:
 - Asia Oriental: incidencia estandarizada de 0,83 por 100.000 personas-año y Asia del Sur: 0,73 por 100.000 personas-año (Marin et al. 2017).
 - Japón: incidencia de 2,2 por 100.000 personas-año (Doi et al. 2014).

ANTECEDENTES

La heterogeneidad, tanto en la incidencia como en la prevalencia de la ELA, también se presenta en otras variables, como el sexo y la edad.

- Incidencia entre 1,3 y 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres
- ELA poco frecuente antes de los 40 años. Edad media de aparición varía entre los 58 y 63 años para la ELA esporádica y entre los 40 y 60 para la ELA familiar.

DEFINICIÓN DE PREVALENCIA

Se denomina prevalencia a la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado.

Prevalencia de una enfermedad es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo, dividido por la población en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo.

No debe confundirse con la incidencia. Incidencia es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

La prevalencia examina casos existentes, mientras que la incidencia examina casos nuevos.

DEFINICIÓN DE PREVALENCIA

$$Prevalencia = \frac{\text{número de casos}}{\text{población}} \times 100$$

En lugar de expresar la prevalencia en forma de porcentaje, también podemos describirla como el número de personas afectadas en una población de tamaño estándar, por 100.000 personas.

$$Prevalencia = \frac{\text{número de casos}}{\text{población}} \times 100.000 = x$$

Significa que de cada 100.000 personas, x de ellas han desarrollado la enfermedad.

DEFINICIÓN DE PREVALENCIA

En epidemiología, habitualmente hablamos de:

- Prevalencia puntual: número de casos de un evento de salud en un momento determinado, es decir, la probabilidad que tiene un sujeto de ser caso en un momento dado. Es útil para comparar diferentes puntos en el tiempo para ayudar a determinar si se está produciendo un brote.
- Prevalencia de periodo: proporción de personas que están o estarán enfermas en algún momento, es decir, número de casos de un evento de salud en referencia a un periodo de tiempo, a menudo 12 meses. Pretende saber cuánto de una determinada enfermedad está presente en una población durante un periodo más largo.

DEFINICIÓN DE INCIDENCIA

Incidencia: es el número de nuevos casos que se producen durante un periodo determinado en una población específica. Unidades: personas/año.

Incidencia = (nuevos casos)/población total.

- Incidencia acumulada: número de nuevos casos de enfermedad ocurriendo en un periodo de tiempo específico en una población en riesgo al inicio del intervalo.
- Densidad de incidencia: número de nuevos casos de enfermedad ocurriendo en un periodo de tiempo específico en una población en riesgo durante todo el intervalo.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA ELA EN COMUNIDAD VALENCIANA

En nuestro caso, definimos la prevalencia de ELA como el número total de los individuos que presentan ELA durante el periodo 2013-2018 en la Comunidad Autónoma de Valencia dividido por la población de dicha comunidad.

En el denominador haremos referencia a la población de la Comunidad Autónoma de Valencia para el año 2011 (Censo de Población y Viviendas, 2011).

CÁLCULO DE LA PREVALENCIA CRUDA Y ESTRATIFICADA DE ELA

$$Prevalencia_{cruda} = \frac{\text{número de casos de ELA}}{\text{población mayor de 16 años}} \times 100.000 = \frac{361}{4.179.605} \times 100.000 = 8,63718$$

Sexo y Grupos de edad	Número de casos	Población	Tasa específica	Tasa específica/100000 habitantes
Hombres <=16	0			
Hombres de 16-64	131	1693039	131/1693039=0,0000773757	7,73757
Hombres >=65	69	370258	69/370258=0,0001863565	18,63565
Mujeres <=16	0			
Mujeres de 16-64	75	1643225	75/1643225=0,000045642	4,5642
Mujeres >=65	86	473083	86/473083=0,0001817862	18,17862
Total	361	4179605	361/4179605=0,0000863718	8,63718

CÁLCULO DE LA PREVALENCIA CRUDA Y ESTRATIFICADA DE ELA

La prevalencia cruda general de ELA para la Comunidad Autónoma de Valencia para el periodo 2013-2018 es de 8,66 casos por cada 100.000 habitantes.

Si estratificamos por sexo y grupo de edad:

- la prevalencia cruda media general de ELA para la Comunidad Autónoma de Valencia es de 12,28 casos por cada 100.000 habitantes (mediana 12,96 casos por 100.000 habitantes).

ESTIMACIÓN PREVALENCIA ELA ESTANDARIZADA POR EDAD Y SEXO, POR SECCIÓN CENSAL

Sexo y Grupos de edad	Número de casos				Población (2)			
	1	2	...	Total (1)	1	2	...	Total
Hombres <=16	0	0		0	145	105		416825
Hombres de 26-64	1	2		131	500	470		1693039
Hombres >=65	1	0		69	165	85		370258
Mujeres <=16	0	0		0	130	125		391980
Mujeres de 16-64	0	0		75	480	420		1643225
Mujeres >=65	1	0		86	215	85		473083
Total	3	2		361	1635	1290		4988410

Sexo y Grupo edad	Tasa específica (A/B)			Tasa específica*Población (A/B)*C	
	1 (A1/B1)	2	...	1 (A1/B1)*C	2
Hombres <=16	0/145=0	0/105=0		0*416825=0	0*416825=0
Hombres de 26-64	1/500=0,002	2/470=0,004255		0,002*1693039=3386,078	0,004255*1693039=7204,4213
Hombres >=65	1/165=0,00606	0/85=0		0,00606*370258=2243,9878	0*370258=0
Mujeres <=16	0/130=0	0/125=0		0*391980=0	0*391980=0
Mujeres de 16-64	0/480=0	0/420=0		0*1643225=0	0*1643225=0
Mujeres >=65	1/215=0,00465	0/85=0		0,00465*473083=2200,386047	0*473083=0
Prevalencia				7830,451847/4179605=0,00187349	7204,4213/4179605=0,00172371

ESTIMACIÓN PREVALENCIA ELA ESTANDARIZADA POR EDAD Y SEXO, POR SECCIÓN CENSAL

Si calculamos la prevalencia de ELA para cada sección censal estandarizada por sexo y grupo de edad para la Comunidad Autónoma de Valencia y calculamos la media y mediana de las mismas tenemos:

- la prevalencia media de ELA estandarizada por sexo y grupo de edad para la Comunidad Autónoma de Valencia es de 10,43 casos por 100.000 habitantes (mediana 0 casos por 100.000 habitantes, media recortada al 95% 2,86).

PROBLEMAS EN LA ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE ELA USANDO MÉTODOS TRADICIONALES

Todos los métodos vistos anteriormente están basados en la hipótesis de que la muestra es aleatoria. Bajo estas condiciones, la probabilidad de que un individuo sea observado es idéntica para todos los individuos.

En nuestro caso, tenemos un diseño observacional con una muestra no aleatoria. Los individuos que observamos son los que han contactado con la UFMN del Hospital La Fé de la Comunidad Autónoma de Valencia.

Al ser la muestra no aleatoria, tenemos un sesgo de selección. Por lo tanto, el cálculo de la prevalencia cruda no estimará de manera correcta la prevalencia poblacional.

PROBLEMAS EN LA ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE ELA USANDO MÉTODOS TRADICIONALES

Si este sesgo de selección fuese debido únicamente a la estructura de edad y sexo de la población, bastaría con estandarizar la prevalencia por sexo y grupos de edad mediante el método directo que hemos visto anteriormente (es decir, esto equivale a ponderar la muestra dando menos peso a los individuos efectivamente observados; la ponderación corresponde al inverso del porcentaje de los pacientes sobre la población cubierta por cada hospital, estratificando por sexo y grupo de edad, considerando como población estándar la población cubierta por cada hospital).

PROBLEMAS EN LA ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE ELA USANDO MÉTODOS TRADICIONALES

Sin embargo, es muy probable que los individuos con algún síntoma de inicio de la enfermedad tengan una probabilidad mayor de contactar con la unidad que venga explicada no solo por su edad y sexo, sino por algún otro factor diferente (observado o no) que también pueda influir en la utilización de dicha unidad y que esté correlacionado con factores no observables que pueden afectar a la variable respuesta (Heckman, 1979). A esto se le llama selección endógena o censura informativa o missigness not at random.

Conclusión: la ponderación (estandarización) por edad y sexo de la prevalencia tampoco proporcionará un estimador insesgado de la prevalencia poblacional.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

En este caso (selección endógena), deben utilizarse modelos alternativo, como el modelo en dos partes, propuesto por Heckman (Heckman, 1976).

En este modelo, en la primera parte se estima la probabilidad de que un individuo sea observado. Esta probabilidad se utiliza como ponderación en la segunda parte del modelo con el objetivo de corregir la no aleatoriedad (sesgo de selección).

En la segunda parte Heckman utilizaba un modelo de regresión lineal para estimar el número de mujeres que querían participar en el mercado de trabajo considerando esta variable dependiente como continua.

Estas dos partes se estimaban de manera separada.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

En nuestro caso, también utilizaremos un modelo en dos partes denominado “hurdle” (Deb y Trivedi, 2002).

En la primera parte estimaremos la probabilidad de que un individuo sea observado. Esta probabilidad se utiliza como ponderación en la segunda parte del modelo con el objetivo de corregir la no aleatoriedad (sesgo de selección).

En la segunda parte estimamos el número de casos de ELA por sección censal (variable discreta).

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Estas dos partes se pueden estimar de forma separada, tal y como hacían Deb y Trivedi (Deb y Trivedi, 2002).

Problema de las aproximaciones en varias etapas: el error, inherente a la estimación, cometido en la primera parte, se arrastra a la segunda parte.

- Si este error es aleatorio, los estimadores (de la prevalencia) serán insesgados pero ineficientes (difícil encontrar asociaciones estadísticamente significativas).
- Si el error no es aleatorio, por ejemplo si no especificamos bien la primera parte del modelo, los estimadores serán sesgados y sus varianzas mal calculadas.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Nosotros NO lo haremos así, sino que estimaremos las dos partes de forma conjunta (Saez et al. 2009) especificando un modelo en dos partes denominado “hurdle”.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Primera parte: estimamos la probabilidad de que un individuo sea observado utilizando un modelo lineal generalizado mixto con vínculo binomial.

- Incluimos como variables asociadas a esta probabilidad aquellas que podrían explicar que un individuo fuese observado. En concreto, variables individuales (sexo y edad) y variables contextuales (índice de privación y población estratificada por sexo y grupos de edad) de la sección censal donde reside el individuo.
- Incluimos además dos efectos aleatorios: uno denominado heterogeneidad individual que recoge los confusores no observados invariantes en el tiempo (η) y otro que captura la dependencia espacial (S), vinculando así el GLMM con un modelo espacial.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Especificaremos el modelo para la primera parte como sigue:

Condiciona al verdadero riesgo en la localización x_i , la probabilidad de que ocurra un caso de la variable respuesta (en nuestro caso, ELA) en esa localización, $P(x_i)$, $i = 1, \dots, n$, se distribuye como una binomial.

$$Y_i | P(x_i) \sim \text{Binomial}(n, \text{trials}_i, P(x_i))$$

n, trials_i es la población a riesgo de ser ELA en la localización x_i .

La función vínculo es la siguiente,

$$\log\left(\frac{P(x_i)}{1-P(x_i)}\right) = \beta_0 + \eta_{1i} + S(x_i) + \beta_1 \text{gender}_i + \sum_{k=2}^5 \beta_{2k} \text{age_diag} Q_{ik} + \sum_{k=2}^5 \beta_{3k} \text{deprivation} Q_{ik} \\ + \beta_4 \log(\text{men_16to64}_i) + \beta_5 \log(\text{men_65ormore}_i) + \beta_6 \log(\text{women_16to64}_i) + \beta_7 \log(\text{women_65ormore}_i) + \text{offset}(\text{population_over16}_i)$$

donde el subíndice i indica la sección censal de los municipios de cada una de las Comunidades Autónomas; y β son los coeficientes de las variables explicativas (e^β es el riesgo relativo asociado a cada una de ellas). η y S son efectos aleatorios. η recoge la heterogeneidad individual no estructurada espacialmente. Es decir, recoge aquellos confusores no observables asociados a cada individuo que no varían en el tiempo. S es un efecto aleatorio estructurado espacialmente que se distribuye normalmente con media cero y una función de covarianza Mátern:

$$\text{Cov}(S(x_i), S(x'_i)) = \frac{\sigma^2}{2^{(\nu-1)}\Gamma(\nu)} (k||x_i - x'_i|)^\nu K_\nu(k||x_i - x'_i|)$$

donde K_ν es la función de Bessel modificada de segundo tipo y orden $\nu > 0$. ν es un parámetro de suavización, σ^2 es la varianza y $\kappa > 0$ se relaciona con el rango ($\rho = \sqrt{8\nu}/\kappa$), la distancia a la cuál la correlación espacial es próxima a 0.1.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Segunda parte: estimamos el número de casos de ELA por sección censal mediante otro modelo lineal generalizado mixto con vínculo Poisson truncada. Se utiliza una Poisson truncada y no una Poisson, como en Deb y Trivedi (Deb y Trivedi, 2002), porque el número de secciones censales donde no existe ningún caso de ELA es muy elevado (86,13%).

- Incluimos las mismas variables explicativas que en la primera parte del modelo.
- Incluimos también los dos efectos aleatorios vistos anteriormente.

Este modelo utilizado en la segunda parte, es conocido en estadística espacial como log Cox Gaussian (Diggle, 2013).

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Por lo que se refiere a la segunda parte, la especificación de la misma será como sigue,

Condiciona a verdadero riesgo en la localización x_i , la esperanza matemática de que ocurran casos de la variable respuesta en cada una de las secciones censales, $\theta(x_i)$, $i = 1, \dots, n$, se distribuye como una Poisson truncada.

$$Y_i | \theta(x_i) \sim \text{Poisson_truncated}(\theta(x_i))$$

En este caso la función vínculo es la que sigue,

$$\begin{aligned} \log(\theta(x_i)) = & \beta_0 + \eta_{1i} + S(x_i) + \beta_1 \text{gender}_i + \sum_{k=2}^5 \beta_{2k} \text{age_diag} Q_{ik} + \sum_{k=2}^5 \beta_{3k} \text{deprivation} Q_{ik} \\ & + \beta_4 \log(\text{men_16to64}_i) + \beta_5 \log(\text{men_65ormore}_i) + \beta_6 \log(\text{women_16to64}_i) + \beta_7 \log(\text{women_65ormore}_i) \end{aligned}$$

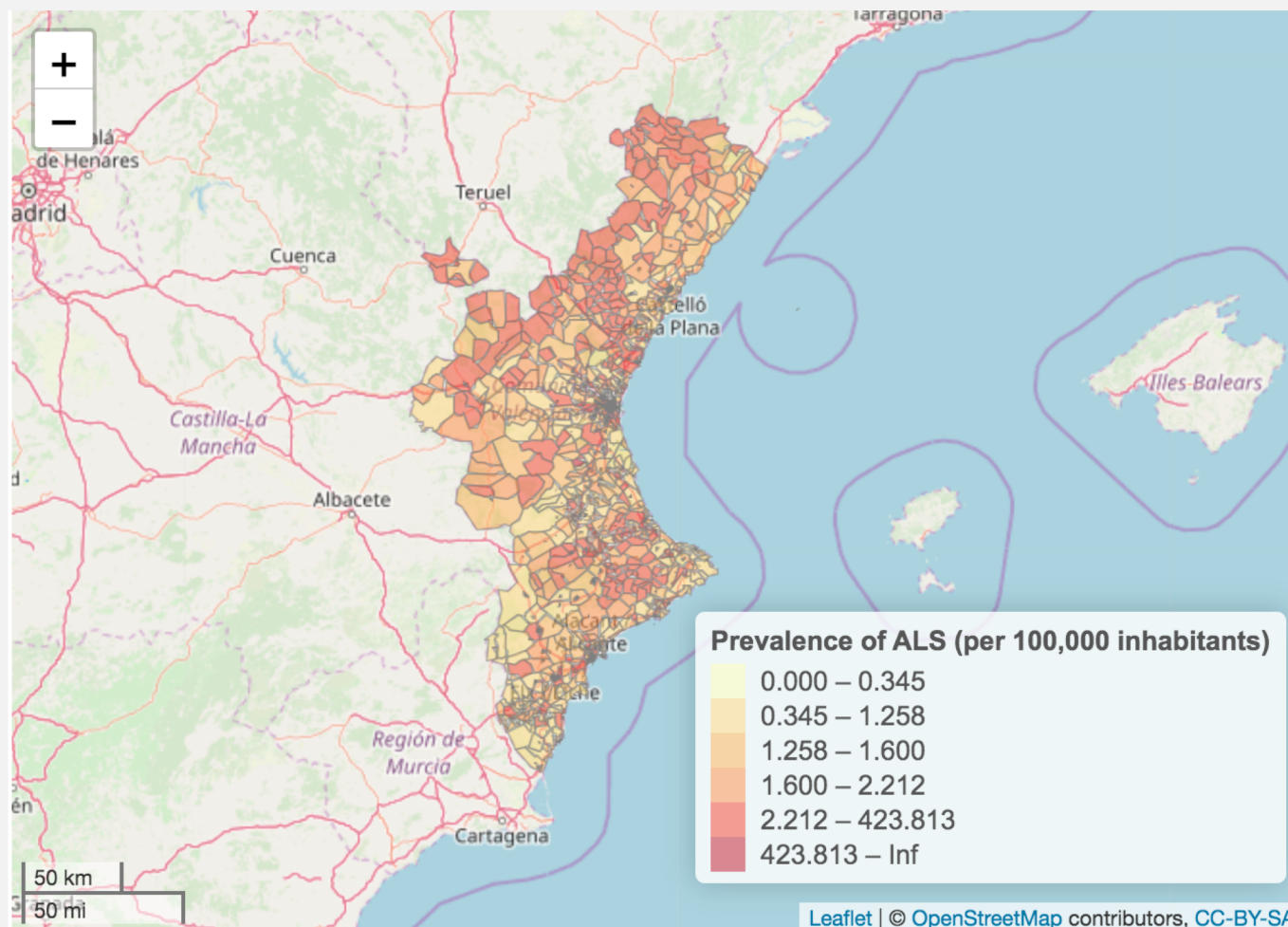
Siendo la definición de los parámetros, de las variables y de los efectos aleatorios, la misma que antes.

ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Una vez estimado el modelo tenemos que:

- la estimación media puntual de ELA por 100000 habitantes en la Comunidad Autónoma de Valencia es de 8,86 (Intervalo de credibilidad al 95%: 5,39-13,62); mediana 1,60 (Intervalo de credibilidad al 95%: 0,99-2,40); media recortada al 95% 3,25 (Intervalo de credibilidad al 95%: 1,91-5,12), todo por 100.000 habitantes.
- la estimación media puntual de ELA por 100000 habitantes en Cataluña (2011-2018) es de 10.774 (Intervalo de credibilidad al 95%: 7.515-14.959); mediana 1.891 (Intervalo de credibilidad al 95%: 1.354-2.550); media recortada al 95% 4.721 (Intervalo de credibilidad al 95%: 3.247-6.608), todo por 100000 habitantes.

REPRESENTACIÓN GRÁFICA PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL



CONCLUSIONES

- Aunque los intervalos de credibilidad de las prevalencias contienen las cifras de prevalencia sugeridas por la literatura, entorno a 5 casos por 100.000 habitantes, el estimador puntual de la misma es algo bajo. En el caso de Cataluña, este estimador puntual se aproxima mucho más al encontrado en la literatura. Nuestra hipótesis es que la población cubierta en el caso de Valencia es mucho menor y, por lo que parece, es casi la mitad que en el caso de Cataluña.

CONCLUSIONES

- La interpretación de los mapas interactivos por sección censal debe realizarse con cierta cautela, ya que aquellas secciones censales con una población a riesgo (es decir, mayores de 16 años) muy reducida en alguno de sus estratos, presentarán estimaciones puntuales muy extremas. Sí pueden interpretarse las estimaciones de la prevalencia por intervalo, aún cuando en estos casos pueden ser muy amplios.

CONCLUSIONES

- En el caso más habitual de tener un estudio observacional con una muestra no aleatoria, la prevalencia no puede ser estimada mediante la estandarización por el método directo. Se podría decir que si se estandariza por más variables (no solo sexo y edad) se podría obtener un estimador insesgado. Sin embargo, es muy complicado estandarizar por más de dos variables. Además, las prevalencias así calculadas serían muy inestables, ya que existirían estratos sin población.

CONCLUSIONES

- Lo más importante es que hay confusores no observados, por lo que no se puede estandarizar.
- En resumen, deben utilizarse métodos apropiados que controlen el sesgo de selección, como el propuesto en este trabajo.

TRANSPARENCIAS ADICIONALES

MOTONEURONA

Las motoneuronas son un tipo de células del sistema nervioso central que se encuentran situadas en el cerebro y en la médula espinal.

Tienen la función de producir los estímulos que provocan la contracción de los diferentes grupos musculares del organismo.

Son imprescindibles por lo tanto para las actividades cotidianas que precisan contracción muscular: andar, hablar, mover las manos y en general todos los movimientos del cuerpo.

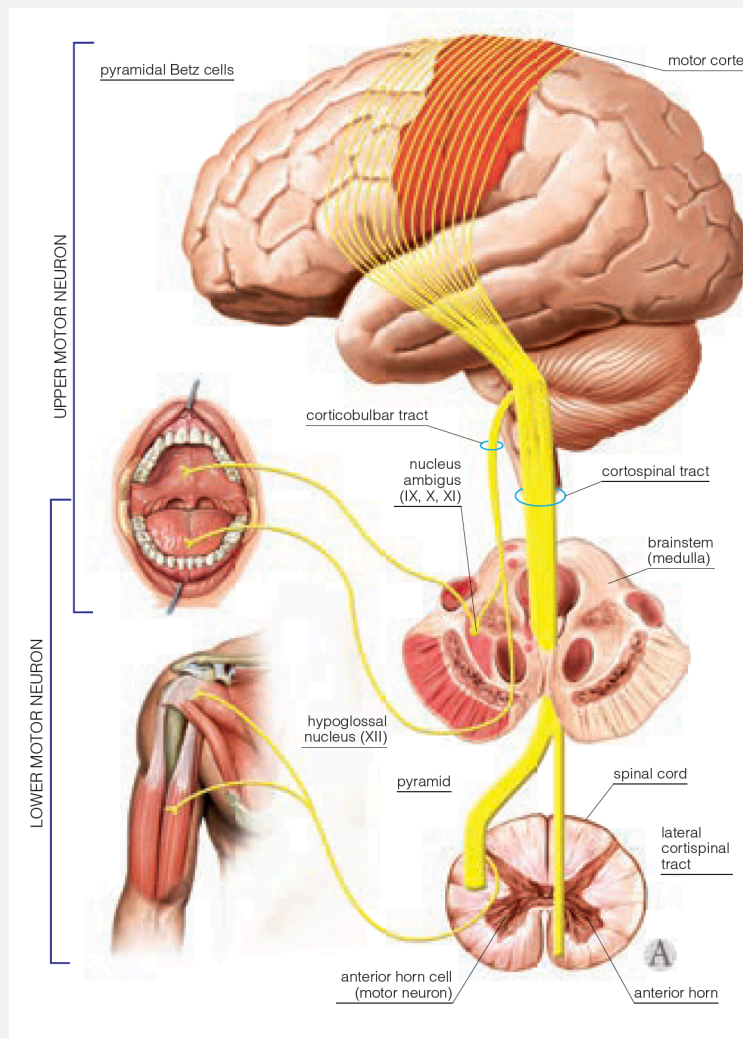
MOTONEURONA

Se pueden distinguir dos tipos de motoneuronas:

Primera motoneurona o motoneurona superior: Se encuentran en la corteza cerebral y emiten terminaciones nerviosas que forman la llamada vía piramidal que conecta con la médula espinal.

Segunda motoneurona o motoneurona inferior: Están situadas en el asta anterior de la médula espinal y emiten terminaciones nerviosas que llegan directamente a los músculos del organismo y provocan su contracción voluntaria.

INTRODUCCIÓN



ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA

EMN es un grupo de trastornos neurológicos que afectan selectivamente a las motoneuronas y producen una serie de síntomas característicos.

Las enfermedades de la motoneurona producen una deficiencia en la capacidad de realizar movimientos voluntarios (afectación motora) y fasciculaciones. Las fasciculaciones son pequeñas contracciones involuntarias que se pueden percibir fácilmente como pequeños movimientos bajo la piel o detectarse mediante pruebas diagnósticas como el electromiograma. No se afectan las capacidades mentales superiores como inteligencia o memoria.

ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA

Síndrome de motoneurona superior (piramidal)	Síndrome de motoneurona inferior
Atrofia muscular moderada	Atrofia muscular marcada
Tono muscular: Hipertonía	Tono muscular: Hipotonía
No existen fasciculaciones	Presencia de fasciculaciones
Reflejo cutáneo plantar extensor (signo de Babinski)	Reflejo cutáneo plantar flexor
Reflejos osteotendineos: aumentados	Reflejos osteotendineos: disminuidos
Afectación de grupos musculares amplios, hemiplejía	Distribución restringida o difusa.

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

Se produce cuando se lesionan las vías motoras descendentes desde la corteza cerebral hasta la médula espinal.

Distribución de la debilidad: el Síndrome de la motoneurona superior afecta a grupos musculares amplios y nunca afecta a músculos individuales, debido a que afectan a fibras superiores que conectan con muchas neuronas inferiores, que a su vez inervan y contraen a distintos músculos. Movimientos involuntarios incontrolados (sincinesias).

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

Si la lesión es unilateral puede dar lugar a monoparesia o hemiplejia (que es lo más frecuente). Si la lesión está por encima de la decusación, en el encéfalo, la hemiplejia es contralateral. Pero si por el contrario la lesión está por debajo de la decusación la hemiplejia es ipsilateral

Si la lesión es bilateral el paciente presenta tetraplejía o paraplejia dependiendo del nivel de la lesión.

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

Si se afectan los músculos faciales, sólo vamos a apreciar clara debilidad en la porción inferior (desviación de la boca) debido a que los músculos faciales inferiores están inervados por el hemisferio contralateral, y los músculos faciales superiores están inervados por los dos lados (bihemisférica) por lo que si existe lesión de alguno de los hemisferios queda compensado con el otro hemisferio. Los músculos del cuello, tronco, mandibulares, extraoculares apenas se van a ver afectados unilateralmente por esa inervación hemisférica.

En las extremidades suele haber mayor afectación de la musculatura distal y se ven afectados los movimientos finos y de precisión.

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

No es característica la atrofia marcada, sino moderada y secundaria al desuso.

Tono muscular y reflejos musculares. En la fase aguda puede haber un episodio transitorio de hipotonía (flaccidez) y disminución de los reflejos, pero posteriormente el tono se incrementa (espasticidad) y los reflejos aumentan (hiperreflexia). Este ascenso del tono se debe a que el arco reflejo pierde influencias que normalmente recibe de las estructuras nerviosas superiores, estando el arco reflejo desinhibido. La espasticidad es un tipo de hipertonía.

La resistencia que nota el explorador depende de la velocidad del desplazamiento. Resistencia ante los movimientos pasivos debido a la espasticidad.

Fenómeno de la navaja. La resistencia es mayor al principio hasta que cede.

SÍNDROME DE MOTONEURONA SUPERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

No afecta de forma homogénea a los músculos agonistas y antagonistas: en los MMII predominan en los músculos extensores y en el MMSS predomina en los músculos flexores, lo que justifica la postura de estos pacientes: flexión y pronación de los MMSS y en el MMII extensión y aducción y con el pie en flexión plantar e inversión (pie equino varo). También justifica la marcha hemipléjica en guadaña o del segador (circunducción de un miembro inferior, elevación de la pelvis).

Cuando se lesiona la vía piramidal el reflejo cutáneo plantar se hace extensor (signo de Babinski) y abolición del reflejo abdominal en el lado afectado.

En el Síndrome de la Motoneurona Superior no hay fasciculaciones. Estas van a ser características del síndrome de motoneurona inferior.

SÍNDROME DE MOTONEURONA INFERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

Se produce cuando la lesión está situada en el asta anterior de la médula espinal.

La distribución de la debilidad depende de la estructura lesionada y puede afectar a un único músculo o a un grupo restringido de músculos.

Presencia de fasciculaciones. Son contracciones espontáneas de una o más unidades motoras. Se observan, por inspección, como “saltitos” en el vientre muscular y también por la electromiografía (EMG). Además con la denervación pueden aparecer fibrilaciones, que son contracciones de fibras musculares aisladas detectados por el electromiograma.

SÍNDROME DE MOTONEURONA INFERIOR (SÍNDROME PIRAMIDAL)

Se produce cuando la lesión está situada en el asta anterior de la médula espinal.

La distribución de la debilidad depende de la estructura lesionada y puede afectar a un único músculo o a un grupo restringido de músculos.

Presencia de fasciculaciones. Son contracciones espontáneas de una o más unidades motoras. Se observan, por inspección, como “saltitos” en el vientre muscular y también por la electromiografía (EMG). Además con la denervación pueden aparecer fibrilaciones, que son contracciones de fibras musculares aisladas detectados por el electromiograma.

ENFERMEDAD MOTONEURONA

	Superior	Inferior	Miopatía
Atrofia	Leve (desuso)	Intensa	Leve
Fasciculaciones	No	Si	No
Tono	Espastico	Flácido	Flácido o normal
Distribución de la debilidad	Piramidal/ regional	Distal/ segmentaria	Proximal (cinturas)
Reflejos OT	Hiper	Hipo o A	Hipo o normal
Reflejos C	No	Si	Si
Sg de Babinski	Si	No	No

ENFERMEDAD MOTONEURONA

<https://www.youtube.com/watch?v=SOmPPwl2Xv8> (ELA espinal)

<https://adelaweb.org/archivo/videos/> (ELA bulbar)

https://www.youtube.com/watch?time_continue=295&v=Z_dlvO9UINo (Esclerosis lateral primaria)

<https://www.youtube.com/watch?v=-bny6V65T9s>

https://www.youtube.com/watch?v=VnGREZr_i9o

<https://www.youtube.com/watch?v=k--OUHlcZX0>

<https://www.youtube.com/watch?v=-0bT-xn8glo>

https://www.youtube.com/watch?v=_t_nQb6dMZE

INCIDENCIA Y PREVALENCIA ELA

En la Comunidad Autónoma Valenciana tenemos 3511 secciones censales y 362 pacientes. Se trata de pacientes diagnosticados de ENM entre 20-07-1995 y 18-10-2018.

En Cataluña tenemos 5019 secciones censales y 644 pacientes. Se trata de pacientes diagnosticados de ENM entre 01-06-1990 y 04-12-2019.