

ORIGINAL ARTICLE

Elementos de datos comunes para la artrogriposis múltiple congénita: Un marco internacional

Shahrzad Nematollahi^{1,2}  | Klaus Dieterich³  | Isabel Filges⁴ | Johanna I. P. De Vries⁵ | Harold Van Bosse⁶ | Daniel Natera de Benito^{7,8} | Judith G. Hall⁹ | Bonita Sawatzky¹⁰ | Tanya Bedard¹¹ | Victoria Castillo Sanchez¹² | Carolina Navalon-Martinez¹² | Tony Pan^{13,14} | Coleman Hilton¹⁵ | Noémi Dahan-Oliel^{1,2} 

¹Escuela de Fisioterapia y Terapia Ocupacional, Universidad McGill, Montreal, Canadá

²Departamento de Investigación Clínica, Hospitales Shriners para Niños, Montreal, Canadá

³Université Grenoble Alpes, Inserm U1209, Instituto de Biociencias Avanzadas, CHU Grenoble Alpes, Centro de Referencia de Artrogriposis y Neuromuscular, Grenoble, Francia

⁴Genética Médica, Instituto de Genética Médica y Patología y Departamento de Investigación Clínica, Hospital Universitario de Basilea y Universidad de Basilea, Basilea, Suiza

⁵Obstetricia y Ginecología, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, University Medical Center, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, the Países Bajos

⁶Departamento de Cirugía Ortopédica, Cardinal Glennon Children's Hospital/SSM Health/St. Louis University, St. Louis, MO, EE.UU

⁷Unidad Neuromuscular, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁸Investigación Aplicada en Enfermedades Neuromusculares, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, España

⁹Departamento de Genética Médica y Pediatría, Universidad de Columbia Británica y BC Children's Hospital, Vancouver, Columbia Británica, Canadá

¹⁰Departamento de Ortopedia, Universidad de British Columbia, Vancouver, British Columbia Columbia, Canadá

¹¹Sistema de Vigilancia de Anomalías Congénitas de Alberta, Genética Clínica, Alberta Children's Hospital, Alberta Health Services, Calgary, Alberta, Canadá

¹²Asociación Artrogriposis Múltiple Congénita España, Barcelona, Spain

¹³Departamento de Informática Biomédica, Universidad de Emory, Atlanta, GA, EE.UU

¹⁴Instituto de Ingeniería y Ciencia de Datos, Instituto de Tecnología de Georgia, Atlanta, GA, EE.UU

¹⁵Shriners Children's, Sede central, Tampa, FL, EE.UU

Correspondence

Shahrzad Nematollahi, Department of Clinical Research, Shriners Hospitals for Children—Canada, 1003 boulevard Décarie, Montreal, Quebec, Canada, H4A 0A9.
Email: shahrzad.nematollahi@mail.mcgill.ca

Resumen

Objetivo: Para facilitar los estudios multicéntricos y la investigación clínica internacional, este estudio pretende identificar de forma consensuada los elementos de datos estandarizados para la artrogriposis múltiple congénita (AMC).

Método: Estudio de métodos mixtos de grupos de discusión y tres rondas de encuestas Delphi modificadas para llegar a un consenso utilizando dos escalas de clasificación por niveles.

Resultados: En total, 45 expertos clínicos y adultos con experiencia vivida (incluidos 12 miembros de un consorcio de AMC) participaron en este estudio procedentes de 11 países: Norteamérica, Europa y Australia. Los CDEs incluyen 321 elementos de datos y 19 medidas estandarizadas en varios dominios desde el desarrollo fetal hasta la edad adulta. Los elementos de datos relativos a los rasgos fenotípicos del CDEs se mapearon de acuerdo con la Ontología de Fenotipos Humanos. Se identificaron como principales facilitadores la estructura de gobernanza universal, protocolos operados de forma local y los planes de sostenibilidad, mientras que los principales obstáculos observados son la capacidad limitada para compartir datos y la necesidad de una infraestructura informática federada.

Interpretación: La recopilación de datos sistemáticos sobre la AMC mediante CDEs permitirá investigar las vías etiológicas, describir el perfil epidemiológico y establecer correlaciones genotipo-fenotipo de forma estandarizada. Los CDEs propuestos facilitarán las colaboraciones multidisciplinares internacionales mejorando los estudios a gran escala y las oportunidades para compartir datos, translación de conocimiento y difusión.

Los elementos de datos comunes (CDEs) son palabras clave definidas con precisión con respuestas válidas determinadas por las partes interesadas mediante consenso.¹ Proporcionan un lenguaje común para los marcos de datos entre conjuntos de datos, y una ventaja crítica en la investigación de enfermedades raras.² Una enfermedad rara que afecta a 5 personas o menos por cada 10 000 en Europa y a 8 ó 9 personas por cada 10 000 en Norteamérica.³ Las enfermedades raras son prioridades de salud pública en Europa y Norteamérica; Sin embargo, la investigación en enfermedades raras se enfrenta a numerosos retos debido a las lagunas en epidemiología, experiencia y bases de datos sistemáticas.^{2,4} Los CDE se están convirtiendo en esenciales para la investigación de enfermedades raras en todo el mundo, como el Registro Global de Pacientes de Enfermedades Raras, que contiene 75 CDE diferentes,^{1,5} y las recomendaciones de uso de los CDE por parte del Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea,⁴ la Infraestructura Europea de Registro de Enfermedades Raras,⁶ y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares.⁷ A pesar de algunos puntos en común entre los CDEs para enfermedades raras (por ejemplo, historial de la enfermedad), se requieren CDEs específicos de la enfermedad para apoyar la caracterización del paciente y mejorar la interoperabilidad de los datos.

La artrogriposis múltiple congénita (AMC) representa un grupo heterogéneo de enfermedades raras que abarcan múltiples contracturas congénitas en dos o más articulaciones corporales.⁸ La AMC ocurre en 1 de cada 3000 a 5200 nacidos vivos,⁹ y pueden clasificarse en (1) amiotrofia, (2) artrogriposis distal y (3) afectación del sistema nervioso central/sindrómica AMC.¹⁰ Las etiologías incluyen más de 400 mutaciones genéticas y numerosos factores ambientales.¹¹ Las contracturas no progresivas son más graves al nacer, y la rehabilitación precoz (por ejemplo, escayola, estiramientos, ortesis), el tratamiento ortopédico, la educación, el apoyo psicológico y el seguimiento continuo pueden mejorar sustancialmente los resultados funcionales a largo plazo.¹²⁻¹⁵ Dolor, limitación de la actividad y restricciones de la participación comunicadas por los adultos afectados; ajuste del lugar o del tiempo de trabajo, presencia de ayuda humana, empleo a largo plazo y las actividades sociales pueden facilitar la funcionalidad y la movilidad.^{12,14,16} En ausencia de un diagnóstico universal y de directrices para la atención médica, la diversidad de prácticas médicas puede conducir a una mala estimación del riesgo y de la relación coste-beneficio de las intervenciones, lo que justifica un enfoque multidisciplinar hacia la investigación de la AMC.¹⁷⁻¹⁹ Para abordar las lagunas de conocimiento mediante el avance de la investigación, en 2020 se creó un consorcio internacional de AMC formado por 15 expertos en AMC de disciplinas clínicas (es decir, ortopedia, rehabilitación, neurología pediátrica, obstetricia, genética, epidemiología, kinesiología), bioinformática y personas con experiencia vivida de Norteamérica y Europa. El consorcio reconoció el reto que supone la baja

prevalencia de la AMC para la investigación, así como la dispersión geográfica de las personas afectadas y la fragmentación de los conjuntos de datos.²⁰ El desarrollo de los CDEs se convirtió en una prioridad para el consorcio dadas las diferentes vías de investigación a seguir, y con el fin de apoyar las investigaciones etiológicas, epidemiológicas y de fenotipado exhaustivo. El marco de datos unificado y estandarizado de los CDEs facilita la colaboración multidisciplinar para incrementar el número de casos y aumentar la potencia estadística de los estudios epidemiológicos y genéticos, sobre todo teniendo en cuenta que la AMC y los diagnósticos asociados son poco frecuentes.²¹ El objetivo de este estudio fue definir un conjunto de criterios consensuados estandarizados para crear un registro internacional de AMC.

MÉTODO

Este estudio exploratorio secuencial de métodos mixtos constó de tres fases consecutivas: (1) identificar un conjunto de elementos de datos candidatos; (2) seleccionar y normalizar los CDE y (3) describir recomendaciones para los CDEs (Figura S1). El diseño del estudio se seleccionó para resaltar objetivos cualitativos (1 y 3) y cuantitativo (objetivo 2).²² La recogida de datos tuvo lugar de septiembre de 2021 a noviembre de 2022 y fue supervisada por el consorcio internacional AMC. Los expertos de los grupos fueron elegibles para todas las fases del estudio (1) especialistas (por ejemplo, ortopedia, pediatría, neurología, terapia ocupacional/ fisioterapia), genética médica, etc.); (2) adultos con experiencia vivida, cuidadores de personas con AMC, o grupos de apoyo de AMC; y (3) investigadores en ciencias básicas, clínicas y/o traslacionales en AMC. Se utilizaron sistemas de muestreo intencional y de bola de nieve para reclutar expertos a través de colaboraciones con el consorcio internacional de AMC, grupos de apoyo de AMC y departamentos clínicos y académicos de EE.UU., Canadá, Europa y Australia.

Fase 1: Identificación de un conjunto candidato de elementos de datos

Los elementos de datos se crearon a partir de conjuntos de datos (pediátricos y de adultos) y una amplia revisión bibliográfica,^{20,23-27} y fueron revisados en una hoja de Excel por los miembros del consorcio de AMC para abordar coherencias y ámbitos de interés. Una lista primaria de datos elementos relativos a la etiología del AMC, la gestión clínica y factores importantes (personales y ambientales) sobre la calidad de vida y la atención de las personas con AMC. Para garantizar la exhaustividad de los datos, se organizaron dos grupos de discusión (GD) de tres horas de duración con un panel de entre 8 y 10 participantes. Debido a las restricciones de COVID-19 y para facilitar la participación internacional, los debates se celebraron de forma remota mediante plataformas de videoconferencia seguras. Los siguientes

datos fueron recogidos en formato de estudio: información demográfica de los participantes (edad, sexo, país de residencia, tipo de profesión y duración de la experiencia relacionada con el AMC).

Fase 2: Encuesta Delphi modificada para seleccionar los CDEs

Se llevaron a cabo tres rondas en línea utilizando una plataforma de encuesta electrónica segura.. Se utilizó un enfoque a dos niveles para identificar los consenso para el AMC, y (2) clasificar los CDEs. El anonimato se mantuvo estrictamente durante el proceso. Los panelistas no estaban obligados a responder ronda(s) previa(s) de la encuesta Delphi para ser invitados a las rondas siguientes. En el primer nivel se midió el grado de (des)concordancia con los elementos de los datos mediante una escala de 3 puntos: “Esencial”, “Útil pero no esencial”, “No necesario”. Junto con casillas para comentarios adicionales. Si los participantes no se sentían capacitados para responder a una pregunta concreta, se les ofrecía la opción de responder “Sin opinión”. El resultado de cada ronda fue el consenso, ya fuera acuerdo o desacuerdo con un dato.²⁸ Durante las rondas 2 y 3 los panelistas podían ver los resultados de las rondas anteriores. Cuando no se llegó a un consenso, se propuso una versión modificada de los elemento(s) de datos en las rondas posteriores. Frente a argumentos de peso en contra del consenso de un elemento de datos, el consorcio decidió alternativas, como mantener el elemento de datos con información adicional y/o añadir modificaciones semánticas. El segundo nivel utilizó las recomendaciones del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares para clasificar los CDEs en Núcleo general (información esencial aplicable a cualquier estudio de enfermedad o área terapéutica), Específico de la enfermedad núcleo (información específica para la investigación del AMC), Suplementario-Altamente recomendada (información muy recomendada basada en determinadas condiciones de la investigación clínica), y Exploratorio (temas emergentes en AMC).⁷ Los elementos de datos en los dominios CDEs de embarazo, nacimiento y rasgos fenotípicos de AMC se mapearon de acuerdo con la Ontología del Fenotipo Humano (HPO)²⁹ (v2023-06-06) por tres grupos de trabajo (cada uno con dos miembros) utilizando un algoritmo probado previamente (correlación intraclass = 0,75 [intervalos de confianza del 95%: 0,50-0,91]).

Fase 3: Recomendaciones para la aplicación de los CDEs

Se celebraron dos grupos de discusión virtuales mediante videoconferencias seguras con el fin de identificar las consideraciones importantes para la aplicación internacional de los CDEs en investigación clínica. Cada sesión duró 3 horas

y participaron entre 10 y 15 expertos del AMC, incluidas personas con experiencia vivida. Se utilizó una guía de entrevista específica para el estudio sobre fuentes de datos, obstáculos y facilitadores, y viabilidad de la recogida de datos. Los resultados de esta fase modificaron estrategias para alternar la clasificación de los CDE, y/o o proponer fuentes de datos viables.²³

Análisis estadístico

Las transcripciones literales se utilizaron para identificar los temas de los datos. Las grabaciones de audio de los GDs fueron transcritas literalmente y codificadas por dos miembros del equipo (SN y ND-O) en una hoja de cálculo Excel. Los temas se identificaron de forma inductiva basado en los datos y se seleccionaron tras alcanzar un acuerdo del 70% o más entre ambos evaluadores.³⁰ Las respuestas Delphi desidentificadas se introdujeron en una hoja de cálculo Excel, donde los datos cuantitativos se describieron usando medias, proporciones, y rangos. El resultado fue el consenso, definido como un porcentaje superior al porcentaje medio de la opinión de la mayoría opinión ($\geq 50\%$) de que un elemento de datos es “esencial o “no necesario” en cada ronda.²⁸ El consenso se cuantificó mediante el coeficiente de validez de contenido de Lawshe, con un nivel aceptable de 0,30 a 0,40 en cada ronda.³¹

Ética de la investigación

Se obtuvo la aprobación administrativa del Departamento de Investigación Médica de los Hospitales Shriners para Niños-Canadá (CAN2110). Se obtuvo la aprobación ética de la investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad McGill de la Facultad de Medicina de la Universidad McGill (A09-B66- 21B). Para los GFs, el coordinador de la investigación clínica leyó el formulario de consentimiento y obtuvo el consentimiento verbal de todos los participantes antes de comenzar. Para la encuesta Delphi, la información sobre el consentimiento se facilitó a los participantes en la encuesta electrónica y se solicitó el consentimiento para participar cumplimentando la encuesta. La información sobre el consentimiento incluía los resultados esperados los riesgos/beneficios de la metodología diseñada, las posibles alternativas de participación en el estudio, e información de contacto del equipo de investigación.

RESULTADOS

Fase 1: Identificación de un conjunto candidato de elementos de datos

Se celebraron dos GD con 8 y 10 participantes respectivamente (número de invitaciones: 13, tasa de participación: 77%). La edad media de los participantes en la edad media

TABLA 1 Distribución de los participantes en el estudio.

Características	Fase 1 (n = 10) ^a n (%)	Fase 2			Fase 3 (n = 17) ^b n (%)
		Ronda 1 (n = 42) n (%)	Ronda 2 (n = 35) n (%)	Ronda 3 (n = 33) n (%)	
Especialidad clínica					
Terapia ocupacional/física	4 (40.0)	18 (42.8)	15 (42.8)	14 (42.4)	5 (29.4)
Ortopedia	1 (10.0)	6 (14.3)	4 (11.4)	5 (15.1)	3 (17.6)
Genética médica	1 (10.0)	5 (11.9)	4 (11.4)	4 (12.1)	3 (17.6)
Medicina de rehabilitación física (fisiatría)	0	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.9)
Pediatría	0	1 (2.3)	1 (2.8)	0	0
Neurología pediátrica	0	1 (2.3)	2 (5.7)	1 (3.0)	0
Obstetricia	1 (10.0)	2 (4.8)	2 (5.7)	2 (6.1)	2 (11.8)
Kinesiología	0	1 (2.3)	0	0	0
Epidemiología	0	1 (2.3)	1 (2.8)	1 (3.0)	1 (5.9)
Representante de la comunidad AMC	3 (30.0)	5 (11.9)	3 (8.6)	4 (12.1)	2 (11.7)
País de residencia					
Estados Unidos de América	5 (50.0)	13 (30.9)	11 (31.4)	9 (27.3)	7 (41.2)
Canadá	0	8 (19.0)	5 (14.3)	6 (18.2)	2 (11.7)
Europa ^c	5 (50.0)	19 (45.2)	17 (48.6)	17 (51.5)	7 (41.1)
Australia	0	2 (4.8)	1 (2.8)	1 (3.0)	1 (5.9)

^aIncluidos ocho participantes en la primera sesión y 10 participantes (dos nuevos participantes) en la segunda sesión.

^bIncluidos 14 participantes en la primera sesión y 15 participantes (tres nuevos participantes) en la segunda sesión.

^cEspaña, Países Bajos, Noruega, Polonia, Rusia, Francia, Suiza y Suecia.

Abreviatura: AMC, artrogriposis múltiple congénita.

de los participantes era de 51 años (intervalo = 44–60 años), 57% eran mujeres, y el 57% eran clínicos que trataban AMC con una media de 22 años de experiencia (intervalo = 4–35 años). La participación más elevada correspondió a ortopedistas pediátricos, terapeutas ocupacionales/fisioterapeutas, obstetras, médicos genetistas y adultos con experiencias vividas/representantes de AMC (Tabla 1). A lo largo de 6 horas de debate en dos sesiones, surgieron temas para los elementos de datos desde la gestación hasta la edad adulta, situación socioeconómica y coste de la asistencia, antecedentes familiares de AMC, y utilización de la rehabilitación de por vida. Se acordó la medición de resultados estandarizados para evaluar aspectos importantes de la AMC (por ejemplo, habilidades de desarrollo, función y movilidad vida social, etc.) (Figura S1).

Fase 2: Encuesta Delphi modificada para seleccionar los CDEs

En total, 45 panelistas (incluidos 12 miembros del consorcio AMC) de 11 países de Norteamérica, Europa y Australia participaron en las rondas 1 a 3 (Tabla S1). La participación en el proceso Delphi fue mayor entre los terapeutas ocupacionales/fisioterapeutas, los ortopedistas, y genetistas médicos. Aproximadamente el 12% de los panelistas en cada ronda eran adultos con experiencia vivida/representantes de AMC (Tabla 1). De 553 elementos de datos, se alcanzó un consenso

para 321, empezando por la detección y atención prenatal (pruebas/ evaluaciones, estilo de vida materno, etc.), a los diagnósticos (genotipos y pedigrí), manifestaciones clínicas (fenotipos), atención y gestión, y socioeconómicos desde la infancia hasta la edad adulta. Los CDE se clasificaron en 44 (14%) Núcleo general, 134 (42%) Núcleo enfermedad, 113 (35%) Complementario-Altamente recomendados, y 30 (9%) Elementos de datos exploratorios. De las 53 medidas estandarizadas (cuestionarios y escalas), se alcanzó un consenso sobre 19 medidas altamente recomendadas. Dado que no existen medidas específicas para la AMC, ninguna de estas medidas son específicas la enfermedad; sin embargo, el Índice de Discapacidad de Oswestry ha sido validado para la AMC.³² Una visión general de las clasificaciones por dominio de datos se presentan en la Tabla 2 y la descripción de los CDEs en el Apéndice S1. Sesenta y cinco elementos de datos de los rasgos fenotípicos de la AMC (222 variables) a la base de datos HPO resultante un 60,8% (n = 174) de coincidencia completa, un 12,5% (n = 36) de coincidencia incompleta y un 26,5% (n = 76) de no coincidencia. Las categorías incompletas o las categorías incompletas o sin coincidencias se abordaron entre el consorcio AMC, equipo HPO, y un panel de expertos de AMC. Los resultados incluyeron sugerencias de 37 términos y 35 re-anotaciones para la ontología de la contractura articular en todas las ramas de (1) fisiología musculoesquelética anormal (HP:0011843), (2) anomalía del sistema musculoesquelético (HP:0033127), (3) anomalía de las extremidades (HP:0040064), (4) morfología anormal del músculo esquelético (HP:0011805). En detalles de la

TABLA 2 Elementos de datos comunes basados en el consenso y clasificación jerárquica.

#	Dominio de datos	n(%)	Clasificación, n (%)			
			Núcleo general	Específico de la enfermedad núcleo	Suplementario-Altamente recomendada	Exploratorio
1	General /identificación	32 (10)	25 (78)	0	4 (13)	3 (9)
2	Historia familiar	11 (3)	0	5 (45)	5 (45)	1 (9)
3	Embarazo de una persona con AMC	85 (26)				
	3.1 Pruebas/evaluaciones	20 (23)	0	5 (25)	8 (40)	7 (35)
	3.2 Salud y estilo de vida de los padres	23 (27)	0	4 (17)	13 (57)	6 (26)
	3.3 Complicaciones/pluralidad	32 (38)	0	29 (91)	3 (9)	0
	3.4 Feto fallecido con AMC	10 (12)	0	2 (20)	8 (80)	0
4	Nacimiento	23 (7)	14 (61)	3 (13)	4 (17)	2 (9)
5	Estado de salud	110 (35)				
	5.1 Antropometría	12 (11)	5 (42)	0	0	7 (58)
	5.2 Afectación musculoesquelética	74 (67)	0	37 (50)	36 (49)	1 (1)
	5.3 Afectación no musculoesquelética	24 (22)	0	12 (50)	12 (50)	0
6	Utilización de la rehabilitación	33 (10)	0	13 (39)	17 (52)	3 (9)
7	Genética	27 (9)	0	24 (89)	3 (11)	0
	Total	321	44 (14)	134 (42)	113 (35)	30 (9)

Abreviatura: AMC, artrogriposis múltiple congénita.

metodología del proceso de mapeo a HPO y los resultados se describirán en otro lugar.

Fase 3: Recomendaciones para la aplicación de los CDEs

Se celebraron dos GDs entre 14 y 15 expertos. La edad de los participantes era de 57 años (rango=41–83), el 81% eran mujeres, y el 75% eran médicos que trataban AMC con una media de 24 años (intervalo=4–35 años) de experiencia. La participación fue mayor en ortopedas pediátricos, terapeutas ocupacionales/fisioterapeutas terapeutas y genetistas médicos, mientras que 12% de los participantes eran adultos con experiencia vivida/ representantes de AMC (Tabla 1). Una gobernanza universal con protocolos operativos, normas y planes de sostenibilidad a largo plazo como el principal facilitador para implantar CDE en el contexto de un registro internacional. Los principales obstáculos para de los CDEs eran la incoherencia de las bases de datos, los técnicos para compartir datos multidisciplinares incompatibles y problemas de viabilidad (por ejemplo recursos humanos, equipamiento, etc.). Para facilitar la investigación sobre las principales cuestiones de las correlaciones genotipo-fenotipo y del desarrollo fetal en AMC,^{20,33} el consorcio elaboró un conjunto mínimo de datos (n=37) de los CDE básicos. Se notificaron recomendaciones contexto específicas sobre fuentes de datos (por ejemplo, entrevistas familiares, historias clínicas) y consideraciones sobre la viabilidad de la recogida de datos. Los resultados de esta fase junto con dos reuniones por teleconferencia con el consorcio internacional de AMC modificaron la clasificación del 12% de los CDEs.

DISCUSIÓN

AMC es un término utilizado para describir múltiples contracturas articulares congénitas. Las personas con AMC manifiestan un movimiento limitado en las articulaciones afectadas prenatalmente, con causas y condiciones heterogéneas. Dado que la AMC es rara, se necesitan enfoques de la atención clínica y la investigación para avanzar en el conocimiento. Para facilitar estos esfuerzos, se están formando asociaciones y consorcios internacionales, pero se necesitan herramientas para recopilar datos significativos y compartibles. Para este objetivo, empleamos un enfoque consensuado para definir un conjunto de CDEs para el AMC. Al mejorar la calidad de los datos y de las inferencias estadísticas, los CDEs son un marco de datos en comparación con los métodos convencionales (p. ej., metaanálisis).¹ Los CDEs propuestos contribuirán a la armonización y normalización de los datos, y facilitarán el intercambio de datos y minimizarán los problemas de integración de datos hacia un repositorio universal de datos para un registro internacional sobre la AMC. Los CDEs aportan datos sobre diversos ámbitos de funciones y estructuras corporales (por ejemplo, descripción de fenotipos), actividad y participación (por ejemplo, medidas de resultados para evaluar la consecución de los hitos del desarrollo, función y movilidad, participación social), factores personales (por ejemplo, educación, sexo) y ambientales (por ejemplo, estilo de vida materno durante el embarazo, empleo) basado en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud.³⁴ (Apéndice S1). A lo largo de la vida, los CDE proporcionan información útil durante la lactancia/primera infancia (por ejemplo, hitos

del desarrollo), infancia (por ejemplo, movilidad, autocuidado), adolescencia/ adultez temprana (por ejemplo, calidad de vida, dolor), y adultez (por ejemplo, vida social y sexual). Se propone un conjunto mínimo de datos centrado en las correlaciones genotipo-fenotipo y en el desarrollo fetal para apoyar colaboraciones internacionales en la investigación del AMC. Se necesitan estudios adicionales para validar el uso de medidas en la AMC similares a los trabajos que validaron el Índice de Discapacidad de Oswestry³² en adultos con AMC, y para abordar la necesidad de medidas similares a los trabajos previos sobre las extremidades superiores.³⁵ Utilizando términos de clasificación ampliamente aceptados, nuestros resultados mostraron que los elementos de datos básicos se centran principalmente en la caracterización genotípica, los antecedentes familiares y los embarazo, mientras que los datos recomendados y exploratorios se centran principalmente en factores ambientales y la utilización de la asistencia sanitaria. Estos resultados reflejan la actual investigación de AMC, donde las investigaciones genotipo-fenotipo sobre los estudios epidemiológicos ambientales. La causa subyacente de la mayoría de las enfermedades está asociada a una de las más de 400 anomalías genéticas diferentes.¹¹ Las vías etiológicas que vinculan las presentaciones clínicas con mutaciones genéticas no se conocen del todo.³⁶ Los datos sistemáticos sobre el pedigrí familiar y las agrupaciones familiares de fenotipos de AMC proporcionarán oportunidades para investigar vías etiológicas. Elementos de datos para el desarrollo fetal de los resultados obtuvieron un alto consenso, lo que resaltaría la importancia de comprender las etiologías de las contracturas intrauterinas. A pesar del papel crítico de la detección prenatal de la AMC y las investigaciones subsiguientes del embarazo y el asesoramiento, trabajos anteriores han demostrado que casi la mitad de los casos de AMC no se detectan prenatalmente o se diagnostican al final de la gestación.^{20,37,38} Los CDEs seleccionados apoyarán un enfoque de base de datos para abordar áreas clave del desarrollo fetal y algoritmos de diagnóstico prenatal para la AMC, proporcionando un lenguaje conciso pero completo para los hallazgos ecográficos prenatales, evaluaciones motoras y evaluación postmortem de fetos fallecidos.^{37,39} Los beneficios de los CDEs para la AMC se extienden más allá del periodo prenatal, donde puede facilitar el intercambio de datos entre instituciones para investigar descripciones de fenotipos, hallazgos postnatales genéticos y pediátricos,^{37,40} a la edad adulta. Para evitar los problemas actuales que plantea el uso de terminologías asociadas a textos, este estudio utilizó HPO para normalizar los elementos de datos relativos a los rasgos fenotípicos. Al proporcionar anotaciones unificadas para términos clínicos, los CDEs normalizados crean una ontología estructurada para AMC, lo que facilita la colaboración multidisciplinar en un marco de investigación clínica diversa.^{29,41} El uso de colaboraciones multidisciplinarias e internacionales para definir los CDE presenta múltiples ventajas, como el uso eficiente de los recursos (por ejemplo, tiempo, datos, expertos), el desarrollo

de un marco de conocimiento multidisciplinar para la opinión de expertos más allá de las fronteras geográficas, y mayores oportunidades de traducción y difusión de conocimientos. En colaboraciones internacionales existentes para hacer avanzar la investigación en enfermedades como la parálisis cerebral⁴² y osteogénesis imperfecta⁴³ puede servir de hoja de ruta para otras investigaciones sobre correlaciones genotipo-fenotipo, vías etiológicas y la salud física y social. Los CDEs están diseñados para incorporarse a un registro internacional de AMC y a futuros estudios multisitio. Esta es la primera versión de los CDEs; por lo tanto, se recomienda precaución a los investigadores y médicos al utilizar estos datos ya que el contenido puede evolucionar en el futuro para incorporar un enfoque más de la recogida de datos evaluaciones e intervenciones. A pesar de su satisfactoria exhaustividad se necesitarán datos adicionales, especialmente sobre la transición a la edad adulta y los factores contextuales (por ejemplo, social, financieros), para captar las necesidades de las comunidades de AMC en diferentes lugares del mundo. Esto justifica la actualización rutinaria y la evolución continua de los CDE según los avances y conocimientos científicos.

Puntos fuertes y limitaciones

Este es el primer estudio hacia un marco de datos estandarizado para la AMC. La utilización de la metodología Delphi, adaptada a los indicadores de calidad recomendados^{28,44} ha mostrado tener ventajas relativas al anonimato, las presiones de los compañeros y el sesgo de respuesta, siento este uno de los puntos fuertes del estudio. El panel de expertos internacional multidisciplinar refleja la amplitud de los CDEs. No obstante, es posible que estos CDEs no representen todas las geografías en todo el mundo porque los participantes con experiencia vivida procedían de ingresos medios y medianos, sin ninguna representación de países con ingresos bajos. El enfoque puede mejorarse a partir de los comentarios de los expertos del CMA, destacando la importancia de actualizaciones iterativas de los CDEs. El uso del panel de expertos para decidir sobre elementos de datos no concluyentes puede introducir sesgos por la dinámica interpersonal del grupo. Esta cuestión no es un inconveniente de nuestra metodología, sino que ha dado lugar a un enfoque multidisciplinar, debates y consideraciones de diferentes perspectivas para llegar a un consenso. Para mantener la inclusión de elementos de datos en varios ámbitos, como la detección precoz, la identificación y las investigaciones genéticas, no se utilizó un marco específico. Por lo tanto, se requiere cautela a la hora de describir los dominios de los CDE relativos a los resultados funcionales.

Conclusión

Los CDEs propuestos son una primera propuesta hacia un lenguaje uniforme y estandarizado para la AMC y pueden

facilitar colaboraciones multisite, como un registro internacional de AMC para investigar etiologías para investigar las etiologías heterogéneas, el tratamiento y la historia natural a lo largo de la vida de las personas con AMC. Los CDEs apoyarán la estandarización de datos de alta calidad y facilitarán el intercambio internacional de datos, la colaboración, así como la traslación y movilización de conocimientos s AMC.

ORCID

Shahrazad Nematollahi  <https://orcid.org/0000-0003-1248-7306>

Klaus Dieterich  <https://orcid.org/0000-0002-4362-4062>

Noémi Dahan-Oliel  <https://orcid.org/0000-0001-8567-7173>

REFERENCIAS

- Rubinstein YR, McInnes P. NIH/NCATS/GRDR* Common Data Elements: A leading force for standardized data collection. *Contemp Clin Trials* 2015;42(78–80): <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.03.003>.
- Choquet R, Maaroufi M, de Carrara A, Messiaen C, Luigi E, Landais P. A methodology for a minimum data set for rare diseases to support national centers of excellence for healthcare and research. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22:76–85. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2014-002794>.
- Nguengang-Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2019;28(2):165–73.
- The European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) Core recommendation on rare disease patient registration and data collection. http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_RDRegistryDataCollection_adopted.pdf (accessed 19 April 2023).
- Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R, Brown K, Christensen RA, Collier E, et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials* 2010;31:394–404.
- Kölker S, Gleich F, Mütze U, Opladen T. Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;4(13):832063. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022>.
- Grinnon ST, Miller K, Marler JR, Lu Y, Stout A, Odenkirchen J, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Common Data Element Project—approach and methods. *Clinical Trials.* 2012;9(3):322–9. <https://doi.org/10.1177/1740774512438980>.
- Dahan-Oliel N, Cachecho S, Barnes D, Bedard T, Davison AM, Dieterich K, et al. International multidisciplinary collaboration toward an annotated definition of arthrogryposis multiplex congenita. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;7: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31721>.
- Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1057–61. <https://doi.org/10.1002/bdra.20738>.
- Hall J. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet.* 2014;57:464–72. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.008>.
- Dieterich K, LeTanno P, Kimber E, Jouk PS, Hall J, Giampietro P. The diagnostic workup in a patient with AMC: overview of the clinical evaluation and paraclinical analyses with review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181:337–44. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31730>.
- Altiock H, Flanagan A, Krzak JJ, Hassani S. Quality of life, satisfaction with life, and functional mobility of young adults with arthrogryposis after leaving pediatric care. *Am J Med Genet.* 2019(181C):461–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31717>.
- Hamdy RC, van Bosse H, Altiock H, Abu-Dalu K, Kotlarsky P, Fafara A, et al. Treatment and outcomes of arthrogryposis in the lower extremity. *Am J Med Genet* 2019(181C):372–84. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31734>.
- Nouraei H, Sawatzky B, MacGillivray M, Hall J. Long-term functional and mobility outcomes for individuals with arthrogryposis multiplex congenita. *Am J Med Genet.* 2017;173A:1270–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38169>.
- Hansen-Jaumard D, Elfassy C, Montpetit K, Ghalimah B, Hamdy R, Dahan-Oliel N. A review of the orthopedic interventions and functional outcomes among a cohort of 114 children with arthrogryposis multiplex congenita. *J Pediatr Rehabil Med* 2020;13(3):263–71. <https://doi.org/10.3233/PRM-190657>.
- Dai S, Dieterich K, Jaeger M, Wuyam B, Jouk PS, Pérennou D. Disability in adults with arthrogryposis is severe, partly invisible, and varies by genotype. *Neurology.* 2018 90(18):e1596–e604. [10.1212/WNL.0000000000005418](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005418). Epub 2018 Apr 6.
- Dahan-Oliel N, Cachecho S, Fafara A, Lacombe F, Samargian A, Bussièrès A. Expert guidance for the rehabilitation of children with arthrogryposis: protocol using an integrated knowledge translation approach. *Res Involv Engagem* 2022 8(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40900-022-00336-y>.
- Cachecho S, Fafara A, Lacombe F, Bussièrès A, Dahan-Oliel N. Current rehabilitation practice for the evaluation and treatment of children with arthrogryposis: an international survey *Disabil Rehabil* 2022;1–9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2161644>. Epub ahead of print.
- McBain K, Dinh C, Haffar M, Steinberg E, Cachecho S, Bussièrès A, et al. Perspectives from clinicians and managers: facilitators and barriers to the uptake of rehabilitation guidance for children with arthrogryposis. *Disabil Rehabil.* 2023;1–17. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2263361>. Epub ahead of print.
- Dahan-Oliel N, Van-Bosse HJP, Bedard T, Darsaklis VB, Hall JG, Hamdy RC. Research platform for children with arthrogryposis multiplex congenita: Findings from the pilot registry. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181(3):427–35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31724>.
- Dahan-Oliel N, van Bosse H, Darsaklis VB, Rauch F, Bedard T, Bardai G, et al. Epidemiology, aetiology, interventions and genomics in children with arthrogryposis multiplex congenita: protocol for a multisite registry. *BMJ Open.* 2022;12(e060591). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060591>.
- Creswell JW, Plano Clark V. (2017). *Designing and conducting mixed methods research* (3rd ed.). Thousand Oaks, CA: SAGE Publications.
- Wilson YA, Smithers-Sheedy H, Ostojic K, Waight E, Krueger MC, Fahey MC. Common data elements to standardize genomics studies in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2022;64(12):1470–6. [10.1111/dmcn.15245](https://doi.org/10.1111/dmcn.15245). Epub 2022 Apr 20.
- Ward SL, Flori HR, Bennett TD, Sapru A, Mourani PM, Thomas NJ, et al. Design and rationale for common data elements for clinical research in pediatric critical care medicine. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2020;21(11e1038):1529–7535. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002455>.
- Mawji A, Li E, Chandna A, Kortz T, Akech S, Wiens MO, et al. Common data elements for predictors of pediatric sepsis: A framework to standardize data collection. *e0253051. PLoS ONE.* 2021;16(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253051>.
- Staheli LT, Hall JG, Jaffe KM, Paholke DO. (2008). *Arthrogryposis A text atlas* (1st ed). New York, NY: Cambridge University Press.
- Sawatzky B, Dahan-Oliel N, Davison AM, Hall J, Van Bosse H, Mortenson WB, et al. Development of an online registry for adults with arthrogryposis multiplex congenita: A protocol paper. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(3):454–60. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31706>.

28. von der Gracht HA. Consensus measurement in Delphi studies Review and implications for future quality assurance. *Technological Forecasting & Social Change* 2012;79:1525–36.
29. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world *Nucleic Acids Research*. 2023(gkad1005, <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005>).
30. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis*. 2nd ed. Thousand Oaks: Sage Publications; 1998.
31. Lawshe CH. A Qualitative Approach to Content Validity. *Personnel Psychology*. 1975;28:563–75.
32. Jones T, Miller R, Street JT, Sawatzky B. Validation of the Oswestry Disability Index for pain and disability in arthrogryposis multiplex congenita. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2019;62(2):92–7. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.05.1319>. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29894799.
33. Dahan-Oliel N, Hall J, Samargian A, Sawatzky B, van Bosse HJP. Summary of the 3rd international symposium on arthrogryposis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181c:277–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31705>. Epub 2019 May 23.
34. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)* Geneva: World Health Organization; 2001.
35. Elfassy C, Wagner L, Higgins J, Montpetit K, Snider L, Dahan-Oliel N. Stakeholder engagement in the development of an upper extremity outcome measure for children with rare musculoskeletal conditions. *Res Involv Engagem*. 2023 9(1):64. <https://doi.org/10.1186/s40900-023-00479-6>.
36. Dahan-Oliel N, Bedard T, Darsaklis VB, Hall JG, van Bosse HJP, Hamdy RC. Development of a research platform for children with arthrogryposis multiplex congenita: study protocol for a pilot registry. *BMJ Open*. 2018;8:e021377. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017->.
37. Tjon JK, Tan-Sindhunata MB, Bugiani M, Witbreuk MMEH, van der Sluijs JA, Weiss MM, et al. Care Pathway for Foetal Joint Contractures, Foetal Akinesia Deformation Sequence, and Arthrogryposis Multiplex Congenita. *Fetal Diagn Ther* 2021;48(11–12):829–39. <https://doi.org/10.1159/000520869>. Epub 2021.
38. Filges I, Hall JG. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia—proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 2013;33(1):61. 0197–3851 <https://doi.org/10.1002/pd.4011>.
39. Niles KM, Blaser S, Shannon P, Chitayat D. Fetal arthrogryposis multiplex congenita/fetal akinesia deformation sequence (FADS)—Aetiology, diagnosis, and management. *Prenat Diagn* 2019;39(9):720–31. <https://doi.org/10.1002/pd.5505>.
40. Filges I, Tercanli S, Hall JG. Fetal arthrogryposis: challenges and perspectives for prenatal detection and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(3):327–36. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31723>.
41. Bedard T, Lowry RB. Disease coding systems for arthrogryposis multiplex congenita. *Am J Med Genet* 2019;181c(3):304–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31718>.
42. Schiari V, Fowler E, Brandenburg JE, Levey E, McIntyre S, Sukal-Moulton T, et al. A common data language for clinical research studies: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Cerebral Palsy Common Data Elements Version 1.0 recommendations. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(10):976–86. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13723>. Epub 2018 Mar 15.
43. Nijhuis W, Franken A, Ayers K, Damas C, Folkestad L, Forlino A, et al. A standard set of outcome measures for the comprehensive assessment of osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01682-y>.
44. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AD, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(4):401. 0895–4356. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002>.

SUPPORTING INFORMATION

The following additional material may be found online:

Apéndice S1: Description of the common data elements in AMC.

Figura S1: Study schema and deliverables.

Tabla S1: Number of invitations and participation rates according to the Delphi rounds.

How to cite this article: Nematollahi S, Dieterich K, Filges I, De Vries JIP, Van Bosse H, Natera de Benito D, et al. Elementos de datos comunes para la artrogriposis múltiple congénita: Un marco internacional. *Dev Med Child Neurol*. 2024;00:1–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15914>