DESARROLLO DE UN MODELO DE DATOS COMÚN EN ENFERMEDAD DE MOTONEURONA EN COMUNIDADES AUTÓNOMAS ESPAÑOLAS

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE MOTONEURONA Y SUS FENOTIPOS

Dra. Maria A Barceló

Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), University of Girona, Spain
CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain

OBJETIVOS PRINCIPALES

1) Promover la investigación, tanto básica como aplicada, sobre la Enfermedad de Motoneurona entre las diferentes Comunidades Autónomas.

2) Desarrollar un modelo de datos común (MDC) que permitirá el análisis sistemático, de una forma descentralizada, de diferentes bases de datos procedentes de estudios observacionales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1) Estimar la prevalencia e incidencia de Enfermedad de Motoneurona, así como de sus diferentes fenotipos, en las diferentes Comunidades Autónomas.

2) Representar gráficamente la estimación de la prevalencia y de la incidencia de Enfermedad de Motoneurona.

3) Estimar la progresión de la Enfermedad de Motoneurona.

ÍNDICE

- Definición de Modelo de Datos Común (MDC)
- 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.

MODELO DE DATOS COMÚN

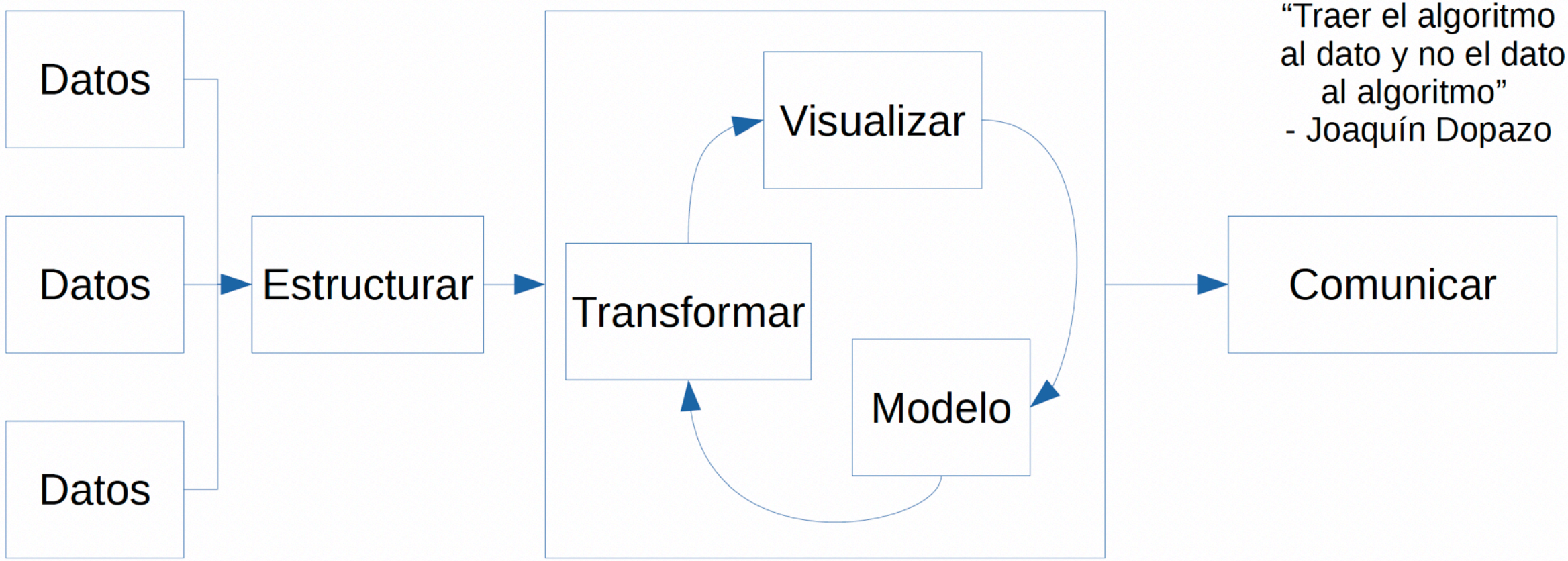
Un modelo de datos es una estructura que define cómo se relacionan los datos entre sí y qué tipos de datos hay definidos en dicha estructura.

La importancia de un modelo de datos común reside en la optimización de recursos y en una mayor eficiencia en la realización del trabajo.

BENEFICIOS MODELO DE DATOS COMÚN

- detectar errores con mayor facilidad
- compartir código para la reproducción de los análisis
- reutilizar la documentación
- crear herramientas comunes (informes personalizados, módulos de análisis, aplicaciones, etc).
- mejor interpretación de los datos
- mayor transferencia de conocimiento

PROCESO DE ANÁLISIS CON UN MODELO DE DATOS COMÚN



"Traer el algoritmo al dato y no el dato al algoritmo"
- Joaquín Dopazo

COMPOSICIÓN DEL MODELO DE DATOS COMÚN

- fuentes de datos que nutrirán el modelo (RWD)
- diccionario común de variables (nombre, formato, definición)
- herramientas para el almacenamiento de los datos (módulo, vista, controlador)
- herramientas de introducción de datos (formulario)
- herramientas para la validación de los datos
- módulos de análisis

FUENTES DE DATOS DEL MODELO DE DATOS COMÚN – REAL WORLD DATA

Las bases de datos de las cuáles se nutrirá el MDC proceden de diversas y diferentes fuentes. Es en este contexto donde toman su relevancia los denominados Real World Data (RWD).

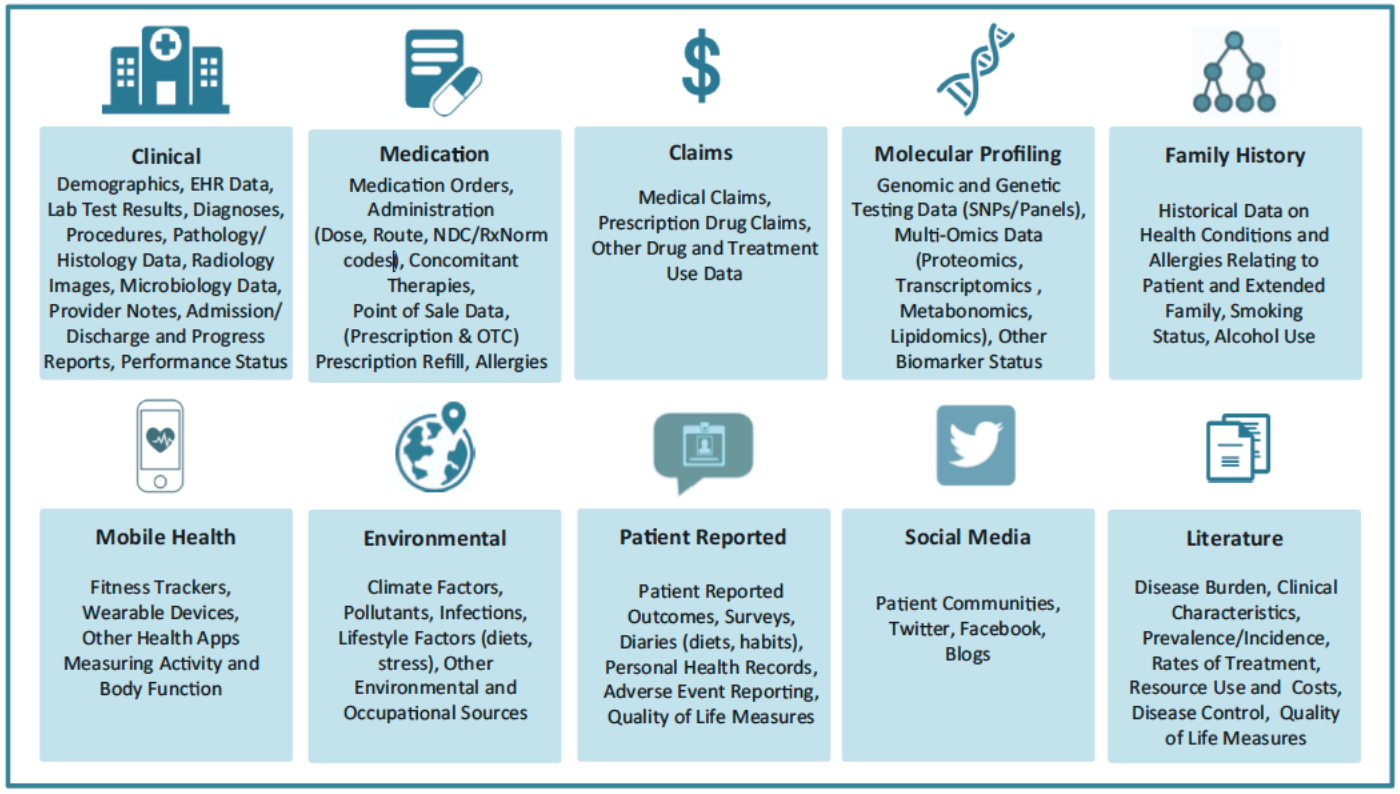
Los RWD son estudios observacionales basados en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria, es decir, estudios que recogen datos relevantes para la salud humana que no provienen de ensayos clínicos aleatorizados convencionales.

RWD se usa como sinónimo de Real World Evidence (RWE), sin embargo, no son sinónimos exactos.

Los RWD son los que, debidamente analizados, nos conducen a las evidencias (RWE). Entre ambos, se encuentran los procesos analíticos que nos permiten convertir datos en evidencias.

FUENTES DE DATOS DEL MODELO DE DATOS COMÚN – REAL WORLD DATA

Types of Real World Data (Swift et al. 2018)



FUENTES DE DATOS DEL MODELO DE DATOS COMÚN – REAL WORLD DATA

- cohortes de base poblacional de EMN de diferentes Comunidades Autónomas
- otras variables a nivel individual, tales como datos clínicos y administrativos, encuestas de salud, muestras biológicas (sangre, orina, saliva, otras muestras,…), datos ómicos (genotipo, genoma o exoma, estudios epigenéticos, estudios metabólicos, …), etc.
- bases de datos transversales de variables contextuales de determinantes socioeconómicos (índice de privación construido a partir de variables censales, tasa de desempleo, etc)
- bases de datos longitudinales de exposición a factores de riesgo medioambiental (contaminantes atmosféricos, pesticidas, etc)

FUENTES DE DATOS DEL MODELO DE DATOS COMÚN – REAL WORLD DATA

Una vez definidas las fuentes de datos que nutrirán el modelo de datos común:

- Crearemos un procedimiento estandarizado de recogida de los datos procedentes de diferentes fuentes de RWD
- Desarrollaremos un proceso de automatización para asignar datos a un modelo de datos común y actualizar de forma automática la base de datos, así como de los resultados, conforme llegan nuevos datos

MODELO DE DATOS COMÚN: DICCIONARIO COMÚN DE VARIABLES

Definir un conjunto mínimo de variables y establecer unos estándares comunes.

Visualización	Tipos de datos y fuente	Nombre variable	Tipo de campo	Definición de la variable	Etiquetas de la variable
Fecha de nacimiento	datos_demográficos	date_of_birth	texto (dd-mm-yyyy)	Día, mes, año en que nace una persona	
Sexo	datos_demográficos	gender	dropdown	Género de la persona	0 hombre 1 mujer
Diagnóstico definitivo	datos_clínicos	definitive_diagnostic	dropdown	Definición de diagnóstico definitivo	0 ELA 1 AMP 2 ELP

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA EL ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS

Se realizará la integración de las diferentes fuentes de información en un repositorio común en el que junto con la información clínica, también se incorporarán las variables contextuales, geográficas o ambientales, con los estándares del RGPD.

A este repositorio se accederá mediante una interfaz de programación de aplicaciones (API, por sus siglas en inglés) con una arquitectura orientada a recursos (ROA).

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA EL ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS

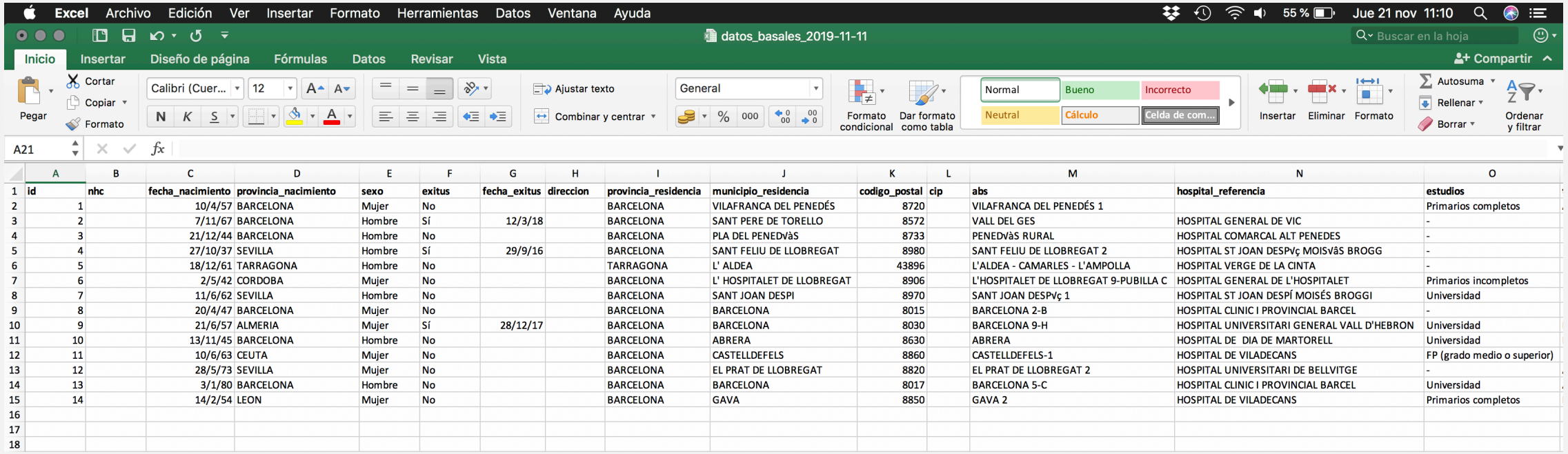
Para el almacenamiento y análisis de conjuntos de datos grandes y complejos se pueden utilizar una serie de técnicas, de sistemas de gestión de bases de datos, que incluyen, entre otras:

- NoSQL (No sólo SQL)
- SGBDR (Sistemas de Gestión de Bases de Datos Relacionales)
- MapReduce, como Hadoop
- Aprendizaje Automático (Machine Learning)

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS DE INTRODUCCIÓN DE DATOS

Existen diferentes herramientas para introducir los datos y visualizar los mismos.

MODELO DE DATOS COMÚN: DICCIONARIO COMÚN DE VARIABLES



datos_basales_2019-11-11

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	id	nhc	fecha_nacimiento	provincia_nacimiento	sexo	exitus	fecha_exitus	direccion	provincia_residencia	municipio_residencia	codigo_postal	cip	abs	hospital_referencia	estudios
2	1		10/4/57	BARCELONA	Mujer	No			BARCELONA	VILAFRANCA DEL PENEDÉS	8720		VILAFRANCA DEL PENEDÉS 1		Primarios completos
3	2		7/11/67	BARCELONA	Hombre	Sí	12/3/18		BARCELONA	SANT PERE DE TORELLO	8572		VALL DEL GES	HOSPITAL GENERAL DE VIC	-
4	3		21/12/44	BARCELONA	Hombre	No			BARCELONA	PLA DEL PENEDVàS	8733		PENEDVàS RURAL	HOSPITAL COMARCAL ALT PENEDES	-
5	4		27/10/37	SEVILLA	Hombre	Sí	29/9/16		BARCELONA	SANT FELIU DE LLOBREGAT	8980		SANT FELIU DE LLOBREGAT 2	HOSPITAL ST JOAN DESPVç MOISVâS BROGG	-
6	5		18/12/61	TARRAGONA	Hombre	No			TARRAGONA	L' ALDEA	43896		L'ALDEA - CAMARLES - L'AMPOLLA	HOSPITAL VERGE DE LA CINTA	-
7	6		2/5/42	CORDOBA	Mujer	No			BARCELONA	L' HOSPITALET DE LLOBREGAT	8906		L'HOSPITALET DE LLOBREGAT 9-PUBILLA C	HOSPITAL GENERAL DE L'HOSPITALET	Primarios incompletos
8	7		11/6/62	SEVILLA	Hombre	No			BARCELONA	SANT JOAN DESPI	8970		SANT JOAN DESPVç 1	HOSPITAL ST JOAN DESPÍ MOISÉS BROGGI	Universidad
9	8		20/4/47	BARCELONA	Mujer	No			BARCELONA	BARCELONA	8015		BARCELONA 2-B	HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL BARCEL	-
10	9		21/6/57	ALMERIA	Mujer	Sí	28/12/17		BARCELONA	BARCELONA	8030		BARCELONA 9-H	HOSPITAL UNIVERSITARI GENERAL VALL D'HEBRON	Universidad
11	10		13/11/45	BARCELONA	Hombre	No			BARCELONA	ABRERA	8630		ABRERA	HOSPITAL DE DIA DE MARTORELL	Universidad
12	11		10/6/63	CEUTA	Mujer	No			BARCELONA	CASTELLDEFELS	8860		CASTELLDEFELS-1	HOSPITAL DE VILADECANS	FP (grado medio o superior)
13	12		28/5/73	SEVILLA	Mujer	No			BARCELONA	EL PRAT DE LLOBREGAT	8820		EL PRAT DE LLOBREGAT 2	HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE	-
14	13		3/1/80	BARCELONA	Hombre	No			BARCELONA	BARCELONA	8017		BARCELONA 5-C	HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL BARCEL	Universidad
15	14		14/2/54	LEON	Mujer	No			BARCELONA	GAVA	8850		GAVA 2	HOSPITAL DE VILADECANS	Primarios completos
16															
17															
18															

guardar | modificar | eliminar | + añadir | menú

visita 1

Datos personales

			Fecha de nacimiento	Provincia de nacimiento	DNI	Sexo	Exitus
XXXXXXXXX	XXXXXXXXX	XXXXXXX	14-10-1937	HUELVA	XXXXXXXX	(•) Hombre ( ) Mujer	(•) No ( ) Sí

Dirección actual	Provincia residencia	Municipio residencia	Código Postal
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	BARCELONA	EL PRAT DE LLOBREGAT	08820

Teléfono fijo	Teléfono móvil
XXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

Datos médicos

Número historia clínica	CIP	ABS	Hospital de referencia
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX	EL PRAT DE LLOBREGAT	HOSPITAL UNIVERSITAR

Estudios y trabajo

Estudios: Primarios incompletos

Situación laboral actual	Trabajo actual	Tiempo trabajado (en años)
Trabaja	BOMBERO AEROPUERTO BARCEL	

Otros trabajos de interés

Datos personales | Datos clínicos | Datos antropométricos y nutrición | Función respiratoria | Escala valoración funcional ELA | Muestras neurología

guardar | modificar | eliminar | añadir | menú

visita 1

Fecha visita
28-06-2013

Fecha inicio clínica
01-01-2011

Fecha diagnóstico ELA
01-01-2013

Fenotipo al diagnóstico
Otro

¿Cuál?
ELA ESPINAL-DFT

Fenotipo al Exitus
-

Distribución al inicio
MMII

Deterioro Cognitivo
- NS/NC
- No
- Sí

Estudio cognitivo
Deterioro Cognitivo Leve cognitivo (DCL cognitivo)

Estudio genético C9
- NS/NC
- No
- Sí

Resultado estudio C9
Normal

Estudio genético SOD1
- NS/NC
- No
- Sí

Resultado estudio SOD1
Normal

Estudio genético Otro
FDC 18-07-2013

Enfermedad de la motoneurona
- NS/NC
- No
- Sí

Alzheimer
- NS/NC
- No
- Sí

Parkinson
- NS/NC
- No
- Sí

Otra historia familiar
- NS/NC
- No
- Sí

Fumador
- NS/NC
- No fumador
- Exfumador
- Fumador

Riluzol
- NS/NC
- No
- Sí

Fecha inicio riluzol
28-06-2013

Otros antecedentes de interés

guardar | modificar | eliminar | añadir | menú

visita 1 | visita 2 | visita 3 | visita 4 | visita 5 | visita 6 | visita 7 | visita 8 | visita 9 | visita 10 | visita 11 | visita 12 | visita 13 | visita 14 | visita 15 | visita 16

Fecha visita: 20-11-2018

Peso actual (en Kg): 82.50

Fecha peso actual: 20-11-2018

Estatura (en cm): 170

IMC actual (Kg/m^2): 28.55

Peso premórbido (en Kg):

Fecha peso premórbido: dd-mm-yyyy

ALS-SS Puntuación:

Test EAT-10:

Disfagia: No

Modificación textura: No modifica

Espesante:
- NS/NC
- (•) No
- Sí

Suplementación Nutricional oral:
- NS/NC
- No
- (•) Sí

Fecha inicio suplementación nutricional oral: 02-01-2018

Aporte Kcal extra prescrito: ENSURE PLUS ADVANCE

Aporte Kcal extra tomado:

Suplementación Nutricional enteral:
- NS/NC
- (•) No
- Sí

Restreñimiento
- NS/NC
- (•) No
- Sí

Laxante
- NS/NC
- (•) No
- Sí

Gastrostomía

guardar | modificar | eliminar | añadir | menú

visita 1 | visita 2 | visita 3 | visita 4 | visita 5 | visita 6 | visita 7 | visita 8 | visita 9 | visita 10 | visita 11 | visita 12 | visita 13 | visita 14 | visita 15 | visita 16

Fecha visita: 20-11-2018

Patología respiratoria previa
- NS/NC
- (•) No
- Sí

PNS: 78

PCF: 300

FVC Sentado (Abs): 2680

FVC Sentado (%): 80

FEV Sentado (Abs): 1690

FEV Sentado (%): 69

PIM: 68

PEM: 78

Gasometría Arterial basal

pH de sangre arterial:

PaO2:

PaCO2:

HCO3:

Pulsioximetría nocturna

SaO2 media: 92.4

CT90: 16

ODI (3%): 39

Polisomnografia
- NS/NC
- No
- (•) Sí

Fecha realización: 17-07-2014

CT90:

IAH:

SAS

- [ ] No
- [ ] Apneas obstructivas
- [ ] Apneas no claramanete obstructivas
- [x] Apneas centrales
- [ ] Apneas mixtas

Indicación CPAP
- NS/NC
- No
- (•) Sí

Fecha incio CPAP: 01-07-2014

Cumplimiento CPAP (h/dia): MASCARETA NASOBUCAL 12CM NOCTU

Síntomas

- [ ] Intolerancia al decúbito
- [ ] Disnea de esfuerzo
- [ ] Síntomas de hipoventilación nocturna
- [ ] Tos ineficaz

guardar | modificar | eliminar | + añadir | menú

visita 1 | visita 2 | visita 3 | visita 4 | visita 5 | visita 6 | visita 7 | visita 8 | visita 9 | visita 10 | visita 11 | visita 12 | visita 13 | visita 14 | visita 15 | visita 16

Fecha visita

20-11-2018

ALSFRS (Escala funcional con 12 ítems que van de 0 a 4 siendo 4 normal)

1 Lenguaje:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- 3
- (•) 4

2 Salivación:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- 3
- (•) 4

3 Deglución:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- 3
- (•) 4

4 Escritura:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- 3
- (•) 4

5A Cortar sin PEG:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- 3
- (•) 4

5B Cortar con PEG:
- NS/NC
- (•) 0
- 1
- 2
- 3
- 4

6 Vestido:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- (•) 3
- 4

7 Cama:
- NS/NC
- 0
- 1
- 2
- (•) 3
- 4

8 Caminar:
- NS/NC
- 0
- 1
- (•) 2
- 3
- 4

9 Subir Escaleras:
- NS/NC
- (•) 0
- 1
- 2
- 3
- 4

10 Disnea:
- NS/NC
- (•) 0
- 1
- 2
- 3
- 4

11 Ortopnea:
- NS/NC
- (•) 0
- 1
- 2
- 3
- 4

12 Insuf. resp:
- NS/NC
- 0
- 1
- (•) 2
- 3
- 4

Total: 30

Total subescala bulbar: 12

Estadíos

Mitos (de mejor a peor)
(•) NS/NC ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

Kings (de mejor a peor)
(•) NS/NC ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

En esta etapa del MDC se crearán estándares de calidad de los datos y de los procesos de validación de los mismos.

La calidad se evaluará en cuatro dimensiones:

- calidad de los datos
- validez clínica
- validez del software
- validez del método

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

La **calidad de los datos** se define mediante tres componentes:

- Conformidad: ¿se corresponden los datos a la estructura y formatos especificados?
- Completitud: ¿los datos se capturan por completo (no hay valores faltantes)?
- Plausibilidad: ¿son verosímiles los valores recogidos en las diferentes variables?

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

La **validez clínica** se consigue:

- conociendo las características de la base de datos final
- estimando la seguridad de una cohorte (sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos)
- evaluando la generalización del estudio

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Validez del software

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Validez del método

¿Es la metodología apropiada para la pregunta, dadas las fortalezas y debilidades de los datos? Es decir, ¿no existen errores sistemáticos?, o lo que es lo mismo, ¿el estudio tiene validez, interna y externa?

La **validez interna** se consigue controlando los sesgos, tanto de **información** como de **selección**.

Cuando el estudio es válido internamente, lo será **externamente**, o se podrá generalizar, cuanto más se aproxime la población de estudio a la población general.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Los posibles errores en la medición, tanto en la exposición como en el resultado, conducen al **sesgo de información** (también conocido como **sesgo de clasificación)**.

El **sesgo de información** puede ser el resultado de identificar a los sujetos que no experimentaron el resultado, cuando en realidad lo experimentaron, o estuvieron expuestos, cuando, en realidad, no lo estuvieron o viceversa.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Existen dos tipos de **sesgo de información**:

- **no diferencial** (aleatorio): cuando el grado de error es el mismo para todos los grupos
- **diferencial** (no aleatorio): cuando el grado de error es diferente para los distintos grupos estudiados

El **sesgo de información** se refiere particularmente a este último tipo.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Un **sesgo de información**, frecuente sobretodo cuando los datos provienen de cuestionarios, son los **sesgos de memoria** (recall bias) y **de autoinforme** (self report bias), que se producen por la incapacidad de los encuestados para recordar o dar información, tendencias a dar valores extremos o redondeados, así como la tendencia hacia la deseabilidad social.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

El **sesgo de información** debería ser minimizado.

Se han propuesto diversos métodos para ello:

- establecer un procedimiento estandarizado de recogida de datos, como el contemplado en el MDC
- Implementar medidas/marcos estándar para la medición (por ejemplo, utilización de clasificaciones como CIE-10, ATC, etc)

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

La mayoría de los RWD no utilizan muestras aleatorias de población, por lo que es muy probable que se produzca un **sesgo de selección**.

Si la muestra fuese aleatoria, los sujetos del estudio deberían ser muy similares entre sí y, también a la población general de la cuál se seleccionaron.

Sesgo de selección: es un error sistemático que ocurre cuando la distribución de frecuencias de las variables explicativas son sistemáticamente diferentes, bien entre los individuos o bien entre los diferentes grupos (en particular, entre los grupos de intervención y control).

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

El **sesgo de selección** es el origen del **sesgo de confusión**. Existe **sesgo de confusión** cuando observamos una asociación no causal entre la exposición y el evento en estudio o cuando no observamos una asociación real entre la exposición y el evento en estudio debido a una tercera variable que no es controlada (denominada **confusor** o **factor de confusión**).

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

A menudo el **sesgo de confusión** puede presentarse bajo distintas denominaciones:

- confusión por indicación (confounding by indication), o también channeling bias
- confusión por discapacidad funcional o por deterioro cognitivo
- el sesgo del usuario sano o del adherente saludable (healthy user and healthy adherer bias)
- sesgo protopático

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

La **confusión por indicación** (confounding by indication), o también channeling bias, se refiere a la tendencia de los médicos a prescribir medicamentos y realizar procedimientos en pacientes que son más propensos a beneficiarse de ellos. La **confusión por contraindicación** se referiría a la no prescripción de una terapia que se sabe que presenta un efecto adverso.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

La **confusión por discapacidad funcional** o **por deterioro cognitivo**

Estos pacientes pueden ser menos capaces de visitar a un médico o ir a una farmacia y, por lo tanto, puede que reciban menos atención sanitaria o que recojan menos recetas.

Este fenómeno podría exagerar los beneficios de la prescripción de medicamentos, vacunas, pruebas de diagnóstico, así como una menor adherencia al tratamiento.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

El **sesgo del usuario sano** o del adherente saludable (healthy user and healthy adherer bias)

Los pacientes que inician un tratamiento preventivo o una medicación puede ser más problable que otros que participen en otros comportamientos saludables, orientados a la prevención.

Del mismo modo, los pacientes que se adhieren al tratamiento, también son más propensos a participar en otros comportamientos saludables.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Sesgo protopático

Este sesgo es particularmente frecuente en farmacoeconomía. Se produce cuando la exposición es condicionada por una etapa precoz de la enfermedad.

Un ejemplo de ello es la asociación entre estrógenos y cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio, de especial incidencia en la transición a la menopausia, produce en su inicio metrorragias, que son controladas mediante la administración de estrógenos. Un estudio posterior encontraría un aumento de la exposición en casos, concluyendo falsamente que podría ser un factor de riesgo.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el **sesgo de confusión**

1) Métodos de diseño
   - Restricción
   - Aleatorización
   - Emparejamiento (matching)

2) Métodos de análisis
   - Estratificación
   - Estandarización
   - Ajustes de modelos (selección en observables y selección en no observables)

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el sesgo de confusión

1) Métodos de diseño
   - **Restricción**: limita la participación en el estudio a sujetos que son similares respecto a la variable de confusión. Lo que en nuestro abordaje estructurado de los problemas implica definer los criterios de exclusión/inclusión según los objetivos propuestos.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el sesgo de selección

1) Métodos de diseño
   - **Aleatorización**: El objetivo de la aleatorización, es decir, de la asignación al azar de los tratamientos (de la exposición) es lograr la formación de grupos homogéneos en lo que se refiere a todas las características que puedan influir en el riesgo de desarrollar el evento. Lo que se busca lograr es que los individuos o grupos sean similares en todo excepto en la exposición que se busca evaluar. En los RWD, los suplementos de un RCT tradicional y los ensayos clínicos pragmáticos se aleatorizan.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el sesgo de selección

1) Métodos de diseño
   - **Emparejamiento (matching)**: Iguala en el proceso de selección a los individuos o a los grupos de comparación con relación a los factores de confusión. Por lo que se refiere a los RWD, las cohortes de base poblacional pueden emparejarse, bien mediante los diseños nested-case control, o bien mediante los diseños case-cohort.

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el **sesgo de confusión**

2) Métodos de análisis
   - Estratificación
   - Estandarización
   - Ajuste en modelos (selección en observables y selección en no observables)

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el **sesgo de confusión**

2) Métodos de análisis
   - Ajuste en modelos

   Los métodos de control de la confusión se pueden clasificar en **selección en observables** (también de control de la confusión observada) y en **selección en no observables** (o de control de la confusión no observada)

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el **sesgo de confusión**

2) Métodos de análisis

   - Ajuste en modelos de regresión: **selección en observables**

   Ajuste en modelos en una muestra emparejada, Propensity score, Inverse probability weighting (IPW), Propensity score matching, Doubly robust methods, Regresión basada en propensity score

MODELO DE DATOS COMÚN: HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS DATOS

Métodos para controlar el **sesgo de confusión**

2) Métodos de análisis

   - Ajuste en modelos de regresión: **selección en no observables**

   Métodos de ajuste externo (calibración), Variables instrumentales, Modelos mixtos

MODELO DE DATOS COMÚN: MÓDULOS DE ANÁLISIS

El desarrollo de módulos de análisis consistirá en la realización de análisis sistemáticos utilizando una biblioteca de rutinas analíticas estándar escrita en base al formato común.

Entre ellos y en nuestro caso concreto, creación de 'scripts' específicos para:

- análisis descriptivo
- estimación y representación gráfica de la prevalencia y de la incidencia de enfermedad de motoneurona
- análisis de la progresión de la enfermedad de motoneurona.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1) Estimar la prevalencia e incidencia de Enfermedad de Motoneurona, así como de sus diferentes fenotipos, en las diferentes Comunidades Autónomas.

2) Representar gráficamente la estimación de la prevalencia y de la incidencia de Enfermedad de Motoneurona.

3) Estimar la progresión de la Enfermedad de Motoneurona.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

CARACTERÍSTICAS		
	Valencia (n = 362)	Cataluña (n =620)
Variables		
Secciones censales [n (%)]	3473	5018
Casos ENM por sección		
0	3149 (90.7)	4463 (88.9)
1	290 (8.4)	496 (9.9)
2	30 (0.9)	53 (1.1)
3	4 (0.1)	6 (0.1)
Población total	4.990.470	7.472.920
Población menor 16	808.805	1.246.595
Población mayor 16	4.180.520	6.226.325
Población 16 a 64	3.336.200	4.978.106
Población 65 o más	843.265 (mis=14)	1.248.219
Hombres	2.481.257	3.701.280
Hombres menor 16	416.825 (mis=17)	645.025
Hombres mayor 16	2.060.847 (mis=17)	3.056.415
Hombres 16 a 64	1.693.039	2.520.051
Hombres 65 o más	370.258 (mis=33)	531.909
Mujeres	2.508.893	3.771.595
Mujeres menor 16	391.980 (mis=17)	601.570
Mujeres mayor 16	2.114.278 (mis=15)	3.170.035
Mujeres 16 a 64	1.643.225	2.456.554
Mujeres 65 o más	473.083 (mis=31)	707.904
Índice de privación	0.082 (0.862)	-0.470 (0.784)
	0.110 (-0.423-0.601)	-0.503 (-1.015-0.005)

Tabla 1.-Análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas en función de la CCAA

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ESTRATIFICADAS POR CCAA		
	Valencia (n = 362)	Cataluña (n =620)
Variables		
Sexo [n (%)]		
Mujer	161 (44.5)	280 (45.2)
Hombre	201 (55.5)	340 (54.8)
Edad al diagnóstico	61.30 (12.19) (n=361)	63.11 (12.72) (n=618)
	62 (55.0-70.0)	64.5 (55.0-73.0)
	(21-88)	(25-89)
Edad al diagnóstico en quintiles		
<=52	71 (19.7)	114 (18.4)
(52-61]	98 (27.1)	124 (20.1)
(61,67]	71 (19.7)	131 (21.2)
(67,74.6]	74 (20.4)	123 (19.9)
>74.6	47 (13.0)	126 (20.4)
Diagnóstico definitivo		
ELA	298 (82.3)	540 (87.1)
AMP	37 (10.2)	15 (2.4)
ELP	23 (6.4)	10 (1.6)
PBP		
Flail arm	4 (1.1)	
Lugar inicio síntomas		
Bulbar	88 (24.3)	162 (26.1)
Espinal	257 (71.0)	356 (57.4)
Respiratorio	6 (1.7)	20 (3.2)
Demencia	11 (3.0)	13 (2.1)
Fenotipo al diagnóstico		
ELA	206 (56.9)	495 (79.8)
Flail arm	16 (4.4)	11 (1.8)
Flail leg	7 (2.0)	15 (2.4)
PBP	25 (6.9)	25 (4.0)
FOSMN	1 (0.3)	
MNI	65 (18.0)	30 (4.8)
MNS	18 (5.0)	20 (3.2)
Paraparesia	23 (6.4)	2 (0.3)
Segmental distal	1 (0.3)	
Retraso diagnóstico (meses)	17.06 (20.69) (n=361)	15.56 (22.59) (n=613)
	11.00 (6.0-19.5)	11.00 (7.0-18.0)
	(0.0-194)	(0.0-317)
C9orf72	27 (8.00) (n=339)	33 (7.4) (n=445)
SOD1	11 (3.24) (n=339)	4 (2.84) (n=141)
Exitus		
No	138 (38.1)	226 (36.5)
Sí	224 (61.9)	394 (63.5)

mean (sd)
median(1st-3rd quartiles)
(min-max)

ESTIMACIÓN PREVALENCIA ELA

- Estimar y representar gráficamente la prevalencia de ELA durante el periodo 2011-2018 en la Comunidad Autónoma de Valencia utilizando métodos estadísticos adecuados.
- Estimar y representar gráficamente la prevalencia de ELA durante el periodo 2011-2019 en Cataluña utilizando métodos estadísticos adecuados.

Utilizaremos las poblaciones de las Comunidades Autónomas de Valencia y Cataluña para el año 2011 (Censo de Población y Viviendas, 2011), respectivamente.

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

Recientes estudios de base poblacional señalan una prevalencia de EMN entre 4,1 y 8,4 por 100.000 personas y una incidencia entre 0,6 y 3,8 por 100.000 personas/año (Longinetti et al. 2019).

Sin embargo, cabe destacar la gran heterogeneidad observada en todos los estudios epidemiológicos de la EMN.

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

Esta gran variabilidad de los resultados, además de ser una consecuencia de la heterogeneidad de la enfermedad, puede ser debida:

- a la población estudiada (es decir, a su geografía, a la estructura de edad y sexo de la población, a factores medioambientales y socioeconómicos, a la predisposición genética, ...)
- al periodo de estudio considerado
- a criterios diagnósticos diferentes, diferente práctica clínica, ...
- a las fuentes de datos utilizadas

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

- al tipo de diseño (prospectivo-retrospectivo, estudio de cohortes-estudio transversal)
- al método utilizado para calcular y/o estimar las mismas (cruda, estratificada, estandarizada, ajuste en modelos)
- ...

Un problema adicional importante es que muchos de los autores no explicitan el método utilizado para estimar la prevalencia y la incidencia.

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

Esta heterogeneidad también está presente en las estimaciones por áreas geográficas:

- Europa: prevalencia cruda mediana 5.40, IQR (4.06–7.89) por 100000 habitantes y una incidencia mediana, en el periodo 1995-2011, de 2.08, IQR (1.47-2.43) por 100.000 personas-año (Chiò et al. 2013, Couratier et al. 2016).

- Europa occidental: prevalencia mediana estandarizada 4.06 por 100.000 habitantes (Chiò et al. 2013) y una incidencia cruda de 1.92 por 100.000 personas-año y una incidencia estandarizada de 1.89 por 100.000 personas/año (95% IC: 1.46-2.3) (Marin et al. 2017)

- Cataluña: prevalencia cruda 5.4 por 100.000 habitantes (final periodo 1999-2001) e incidencia anual, tanto cruda como estandarizada, de 1.4 por 100.000 habitantes (Pradas et al. 2013)

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

- Estados Unidos:
  - prevalencia estimada (utilizando métodos de captura y recaptura) de 3.7 por 100.000 en 2002, 4.4 por 100.000 en 2003 y 4.8 por 100.000 en 2004 (Nelson et al. 2018)
  - prevalencia cruda, por 100.000 habitantes, de 5.0, en 2014 y de 5.2, en 2015 (Mehta et al. 2016)
- Antioquia, Colombia:
  - prevalencia puntual de 4.9 por 100.000 habitantes (95%IC 2.0-7.8) en diciembre de 2014 y una incidencia de 1.4 por 100.000 personas-año (95%IC 0.5-2.2) (estimadas ambas mediante métodos de captura y recaptura) (Zapata et al. 2019)

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

- Asia:
  - China: prevalencia cruda mediana de 1.0 por 100.000 habitantes (Chiò et al. 2013) y una incidencia estimada de 0.8 (2010-2015) y 1.2 (2011-2015), por 100.000 personas-año (Longinetti y Fang, 2019).
  - Japón: prevalencia mediana estandarizada 11.3 por 100.000 habitantes (Chiò et al. 2013) y 9.9 por 100.000 habitantes en 2013 (Doi et al. 2014) y una incidencia estimada de 2.2 por 100.000 personas-año (Doi et al. 2014).

PREVALENCIA E INCIDENCIA ENM: ANTECEDENTES

- Oceanía:
  - prevalencias mucho más elevadas que en el resto de las áreas. Por ejemplo, en las isla de Guam la prevalencia es 50 veces mayor que en otros países (Couratier et al. 2016).

PREVALENCIA ENM: CÁLCULO DE LA PREVALENCIA CRUDA Y ESTRATIFICADA DE ELA

La prevalencia cruda general de ELA para la Comunidad Autónoma de Valencia para el periodo 2011-2018 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

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, la mediana y la media recortada al 95% 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 Valencia y/o con la UFMN del Hospital de Bellvitge de Cataluña.

Al ser la muestra no aleatoria, tenemos un sesgo de selección. Por lo tanto, el cálculo de la prevalencia cruda (global o estratificada) 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 algun 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 alternativos, como el modelo en dos partes, denominado “hurdle”, 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.

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

Por lo tanto, nosotros no estimaremos estas dos partes de forma separada, tal y como hacían Deb y Trivedi (Deb y Trivedi, 2002), sino conjuntamente (Saez et al., 2009).

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

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:

Condicional 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, $P(x_i)$, $i = 1, \ldots, n$, se distribuye como una binomial.

$$Y_i|P(x_i) \sim \ Binomial(n.trials_i, P(x_i))$$

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

La función vínculo es la siguiente,

$$log(\frac{P(x_i)}{1-P(x_i)}) = \beta_0 + \eta_{1i} + S(x_i) + \beta_1 gender_i + \sum_{k=2}^{5} \beta_{2k} age_diagQ_{ik} + \sum_{k=2}^{5} \beta_{3k} deprivationQ_{ik}$$
$$+ \beta_4 log(men_16to64_i) + \beta_5 log(men_65ormore_i) + \beta_6 log(women_16to64_i) + \beta_7 log(women_65ormore_i) + offset(population_over16_i)$$

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:

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

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 (90.7% en el caso de Valencia y 88.9% en el caso de Cataluña).

- 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,

Condicional 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, $\theta(x_i)$, $i = 1, \ldots, n$, se distribuye como una Poisson truncada.

$$Y_i|\theta(x_i) \sim \ Poisson_truncated(\theta(x_i))$$

En este caso la función vínculo es la que sigue,

$$log(\theta(x_i)) = \beta_0 + \eta_{1i} + S(x_i) + \beta_1 gender_i + \sum_{k=2}^{5} \beta_{2k} age_diagQ_{ik} + \sum_{k=2}^{5} \beta_{3k} deprivationQ_{ik}$$
$$+ \beta_4 log(men_16to64_i) + \beta_5 log(men_65ormore_i) + \beta_6 log(women_16to64_i) + \beta_7 log(women_65ormore_i)$$

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

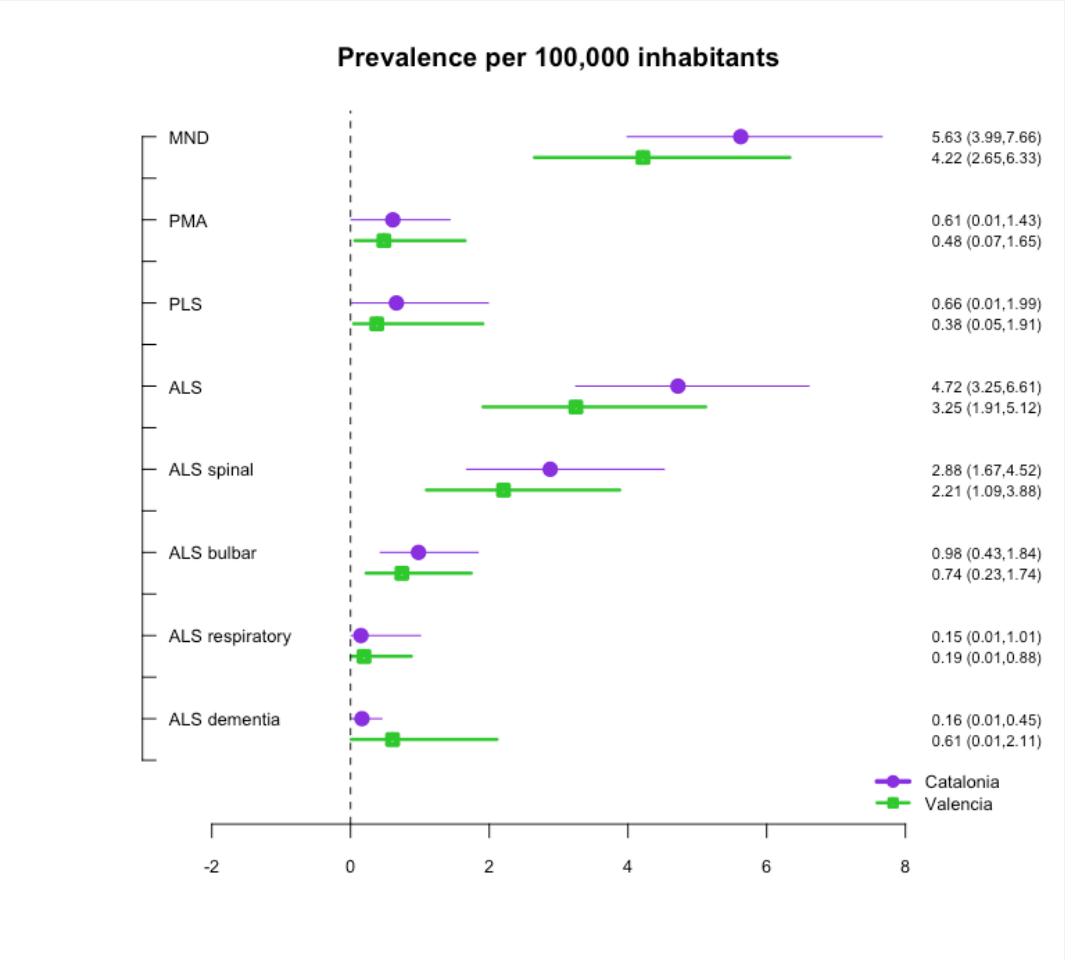
ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL

Una vez estimado el modelo tenemos que:

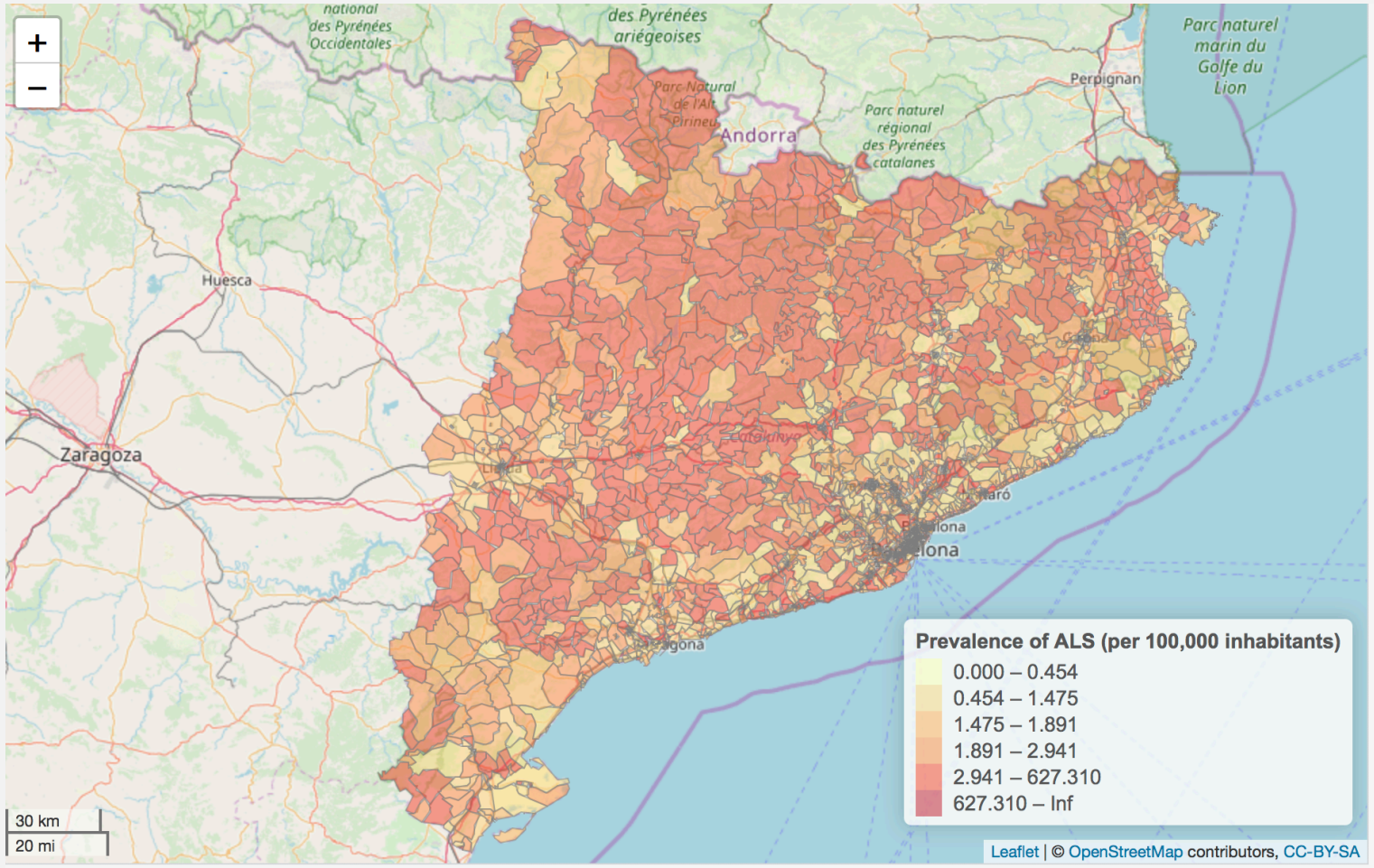
- la estimación media puntual de ELA por 100.000 habitantes en la Comunidad Autónoma de Valencia es de 8,86 (Intervalo de credibilidad al 95%: 5,39-13,62); mediana 1,60 (Intervalo de credibilidad al 95%: 0,99-2,40); **media recortada al 95% 3,25** (Intervalo de credibilidad al 95%: 1,91-5,12).

- la estimación media puntual de ELA por 100.000 habitantes en Cataluña (2011-2018) es de 10,77 (Intervalo de credibilidad al 95%: 7,52-14,96); mediana 1,89 (Intervalo de credibilidad al 95%: 1,35-2,55); **media recortada al 95% 4,72** (Intervalo de credibilidad al 95%: 3,25-6,61).

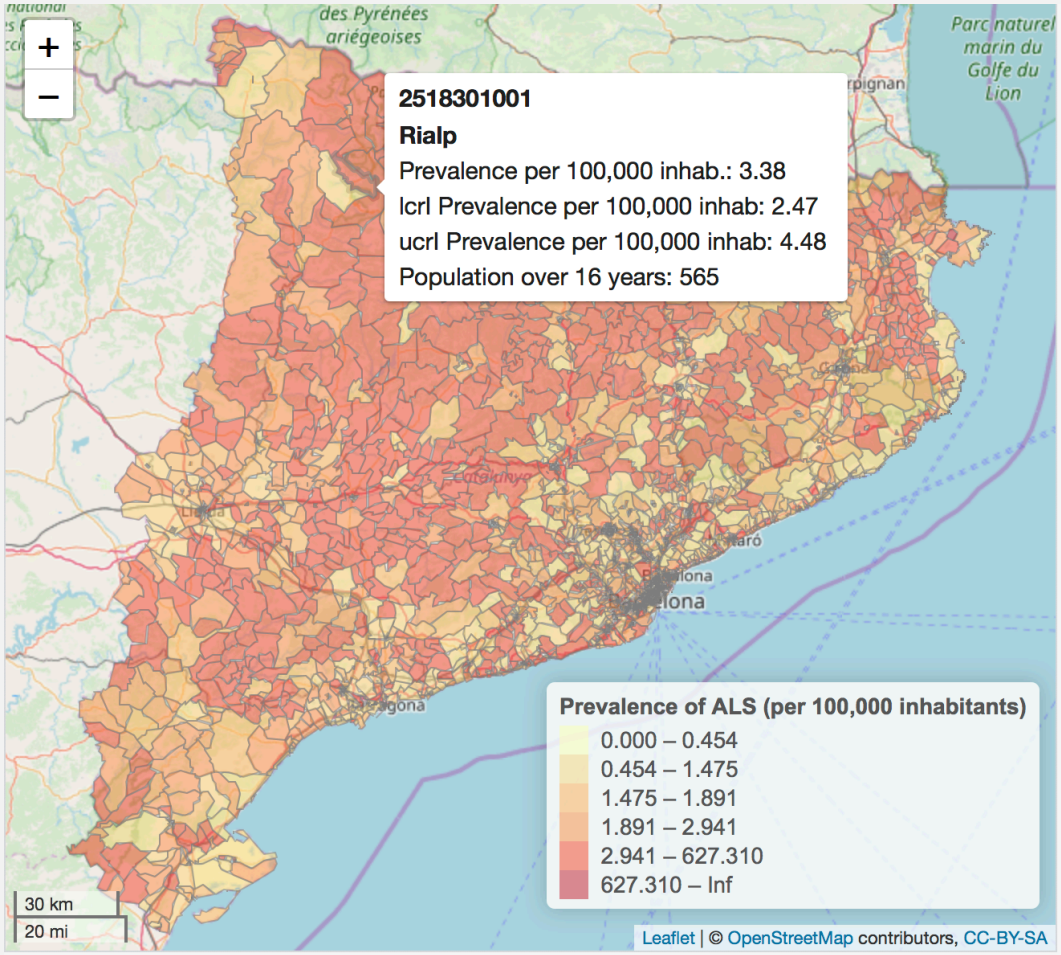
ESTIMACIÓN PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL



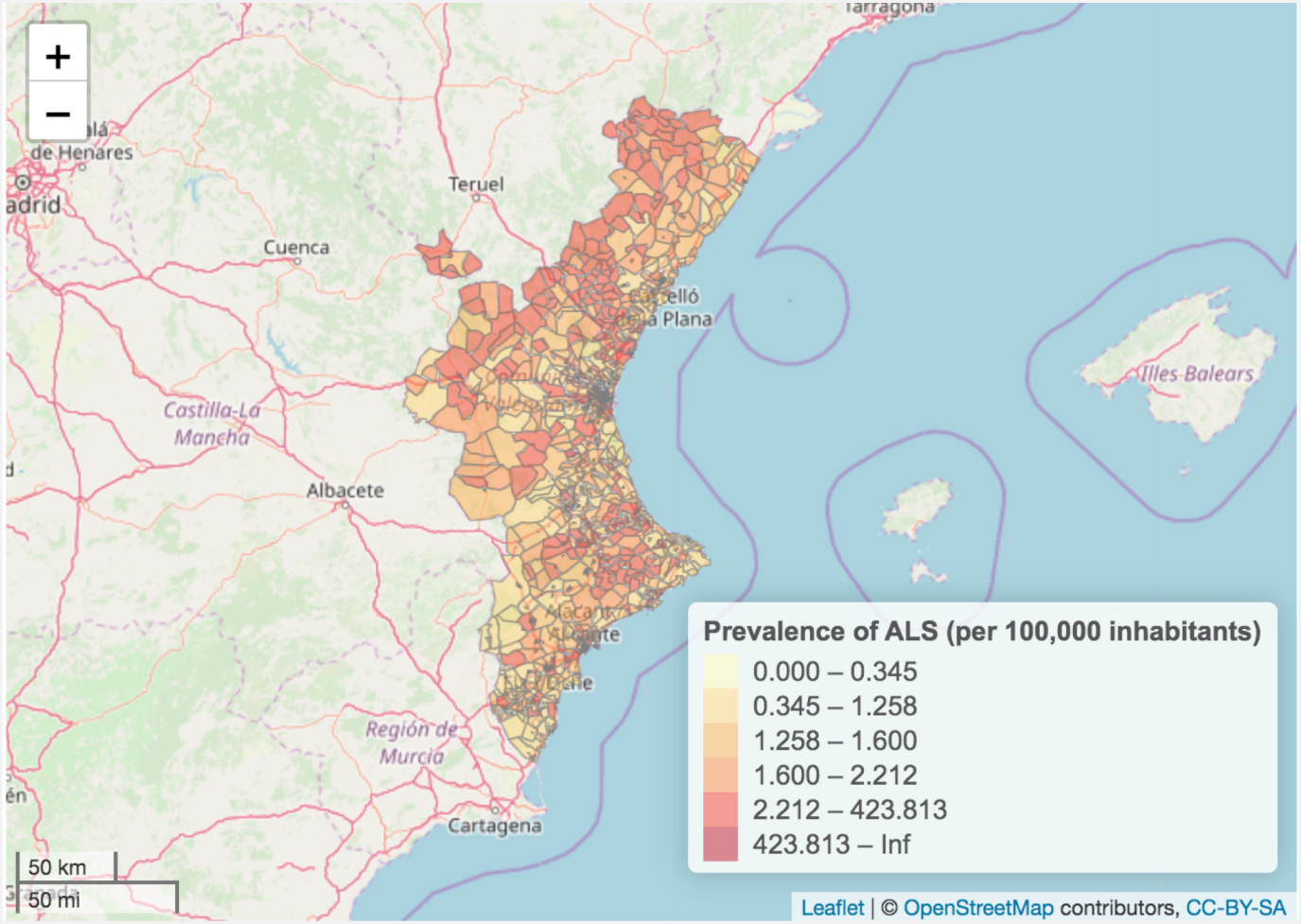
REPRESENTACIÓN GRÁFICA PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL



REPRESENTACIÓN GRÁFICA PREVALENCIA SUAVIZADA ELA POR SECCIÓN CENSAL



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.

CONCLUSIONES FINALES

- Es necesaria la constitución de cohortes de pacientes de motoneurona para que el avance de la investigación, tanto básica como aplicada, lo que sin duda contribuirá a una mejora de la asistencia, así como de la calidad de vida de los pacientes.
- Es muy importante desarrollar un modelo de datos común, que no significa necesariamente ceder los datos, sino trabajar de forma descentralizada pero coordinada a la hora de definir la estructura de los datos.
- Creemos que de esta forma conseguiremos una mayor difusión de los resultados a nivel español y una mayor visualización, tanto nacional como internacional.

MUCHAS GRACIAS

Por su tiempo y atención ...