

**Protocolo de estudio:****Riesgo de accidente vascular cerebral asociado al uso de medicamentos: estudio de casos y controles****Código: IJG-AVC-2015****Promotor: Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol****Investigadora Principal:**

Nombre	Filiación
<i>María Ángeles Quijada Manuitt</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>
Co-Investigadoras	
<i>Rosa Morros Pedrós</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>
<i>Caridad Pontes García</i>	<i>Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí - UAB</i>

Versión del Protocolo	Sustituye a
<i>Versión 1 de 23 de Diciembre de 2015</i>	

1. Información general

1.1. Página de firmas

Con la firma del presente protocolo, los abajo firmantes declaran conocer el contenido del mismo y comprometerse a participar en el mismo, siguiendo lo establecido en la versión del protocolo aprobada por el CEIC, y que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Investigador	Filiación	Firma y fecha
<i>María Ángeles Quijada Manuitt</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>	
<i>Rosa Morros Pedrós</i>	<i>Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol</i>	
<i>Caridad Pontes García</i>	<i>Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí - UAB</i>	

2. Índice

1.	Información general.....	2
1.1.	Página de firmas	2
2.	Índice	3
3.	Información general.....	5
3.1.1.	Título del estudio:.....	5
3.1.2.	Código de estudio:	5
3.1.3.	Promotor	5
3.1.4.	Organización administrativa y personal del estudio	5
3.1.5.	Comité Ético de Investigación Clínica concernido	5
3.1.6.	Calendario previsto	6
4.	Resumen	7
5.	Abreviaturas	8
6.	Justificación	9
7.	Hipótesis y objetivos del estudio	11
7.1.	Hipótesis.....	11
7.2.	Objetivos:	11
7.2.1.	Objetivo Principal:	11
7.2.2.	Objetivos secundarios:.....	12
8.	Diseño del estudio	12
8.1.	Diseño general del estudio.....	12
8.2.	Obtención de los datos.....	13
8.3.	Definición de enfermedad cerebrovascular.....	14
8.4.	Criterios para llevar a cabo la revisión clínica	15
8.5.	Plan de trabajo	15
8.5.1.	Fase de coordinación.....	15
8.5.2.	Fase de depuración de los datos	15
8.5.3.	Análisis de los datos y elaboración del informe final.....	15
9.	Población en estudio	15
9.1.	Estudio descriptivo	15
9.2.	Estudio de casos y de controles.....	16
9.2.1.	Criterios de inclusión.....	16
9.2.2.	Criterios de exclusión:.....	17
10.	Variables estudiadas.....	17
10.1.	Características demográficas y antropométricas.....	17
10.2.	Hábitos tóxicos	17
10.3.	Comorbilidades.....	17
10.4.	Exploraciones complementarias	17
10.5.	Valoración de riesgo cardiovascular	18
10.6.	Exposiciones a medicamentos	18
11.	Farmacovigilancia	20
12.	Análisis estadístico	20
12.1.	Descripción de los métodos estadísticos.....	20
12.2.	Datos demográficos y otras características basales	21
12.3.	Análisis principal	21
12.4.	Tamaño previsto de la muestra.....	21
12.5.	Nivel de significación	22
12.6.	Procedimiento de gestión de los datos faltantes	22
13.	Consideraciones prácticas.....	22
13.1.	Aspectos éticos.....	22

13.2.	Conducción ética del estudio	23
13.3.	Autorizaciones	23
13.4.	Registro de estudios observacionales de seguridad postautorización	23
El estudio será inscrito en el registro electrónico europeo de estudios postautorización.....		23
13.5.	Control de calidad.....	23
13.6.	Mantenimiento de registros y archivo	23
13.6.1.	Confidencialidad de los datos.....	24
13.7.	Modificaciones del Protocolo	24
13.8.	Financiación.....	24
14.	Informe y publicación de los resultados	25
14.1.	Informe final	25
14.2.	Publicación	25
15.	Limitaciones	25
16.	Referencias.....	27
Anexo I. Códigos de identificación de los diagnósticos		29
Anexo II. Códigos de identificación exposiciones medicamentosas de interes		31

3. Información general

3.1.1. Título del estudio:

Riesgo de accidente vascular cerebral asociado al uso de medicamentos: estudio de casos y controles

3.1.2. Código de estudio:

IJG-AVC-2015

3.1.3. Promotor

Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

3.1.4. Organización administrativa y personal del estudio

Investigadora principal	María Ángeles Quijada Manuitt Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol	Diseño, redacción del protocolo, interpretación de resultados y elaboración de informe y publicaciones
Co-Investigadoras	Rosa Morros Pedrós Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Caridad Pontes García Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí – UAB	Diseño, revisión del protocolo, coordinación, interpretación de resultados, revisión de informe y redacción de publicaciones
Gestión de datos y análisis estadístico	Josep Maria Elorza Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Josep Ramón Marsal Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol	Extracción y depuración de datos. Programación y análisis estadísticos

3.1.5. Comité Ético de Investigación Clínica concernido

Comité Ético de Investigación Clínica del Institut D'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

3.1.6. Calendario previsto

Primer borrador de protocolo:	Noviembre 2015
Versión definitiva de protocolo, solicitud de autorización al CEIC y solicitud de clasificación AEMPS	Enero-Febrero 2016
Obtención y depuración de datos:	Marzo-Mayo 2016
Análisis de datos y primer borrador de informe final:	Mayo-Agosto 2016
Versión definitiva de informe final	Enero 2017

4. Resumen

Se propone un estudio de casos y de controles de base poblacional destinado a evaluar el riesgo de accidente vascular cerebral (AVC), de tipo isquémico y/o hemorrágico, asociado a la exposición a un número de fármacos para los cuales previamente se ha descrito una asociación de incremento de riesgo en otros medios. En concreto, se pretende evaluar si en nuestro medio se observa un incremento de riesgo de AVC isquémico asociado a la exposición a AINEs, antipsicóticos, antidepresivos sedantes y anticomiciales, así como si se observa un incremento de riesgo de AVC hemorrágicos asociado al uso de antiagregantes y anticoagulantes. Se prevé la inclusión de unos 12.000 casos incidentes de AVC y unos 120.000 controles similares en edad, sexo y procedencia geográfica obtenidos por muestreo de densidad. Se realizará un análisis de regresión logística multivariante, considerando una serie de potenciales factores de confusión que incluirán patología cardiovascular asociada y nivel de riesgo cardiovascular, uso de fármacos destinados a la reducción del riesgo cardiovascular, y presencia de otros factores moduladores del riesgo de AVC. Por otra parte, se prevé realizar el análisis en detalle de dos subgrupos de pacientes de especial interés: el de los pacientes con artrosis y el de los pacientes con demencia. La relevancia de estas poblaciones se debe a su elevada prevalencia, en el primer caso, y a su especial susceptibilidad y elevada incidencia de AVC, en el segundo. Puesto que en ambos casos existen alternativas terapéuticas a los fármacos para los que se ha descrito el aumento de riesgo de AVC, en el supuesto de observar riesgos menores o de tipo protector para alguna de estas alternativas, se podrían derivar recomendaciones de estrategias preventivas específicas.

Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

AVC: Accidente cerebro vascular

BDE: base de datos del estudio

CatSalut: Servicio Catalán de la Salud

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CMBD-AH: conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria

COX: ciclooxigenasa

CV: cardiovascular

DDDs: dosis diarias definidas

e-CAP: registros electrónicos de la historia clínica

HDL: lipoproteínas de alta densidad

ICS: Institut Català de la Salut

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

OA: osteoartritis

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

SYSADOAs: Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

5. Justificación

Los accidentes vasculares cerebrales (AVC) o ictus son déficits neurológicos agudos derivados de una interrupción del flujo sanguíneo cerebral, de causa isquémica o hemorragia, que cursan con signos clínicos de aparición rápida que traducen alteraciones de la función cerebral focal o global, y que duran más de 24 h, sin otra causa aparente que el supuesto origen cerebrovascular. Son responsables del 15 al 25% de la mortalidad de origen cardiovascular, y su incidencia en España se estima en 150-250 casos por 100.000 habitantes/año. Las lesiones de tipo isquémico representan el 80-85% del total de los casos, siendo el restante de tipo hemorrágico. El envejecimiento de la población condiciona una mayor incidencia de AVC y, a la vez, la mejora de los cuidados y las medidas de prevención determinan un incremento en la prevalencia de esta enfermedad. En Catalunya el ictus constituye la primera causa de muerte en mujeres y la quinta en varones, y es la 1ª causa de invalidez permanente en ambos sexos, por lo que condiciona un alto coste socio-sanitario^{1, 2}.

El ictus es una enfermedad en la que intervienen numerosos factores de riesgo. Estos factores pueden ser modificables y no modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad (el riesgo aumenta de forma importante a partir de los 60 años), el sexo masculino (aunque en las mujeres la incidencia y la mortalidad son mayores debido a la mayor supervivencia), la raza negra americana y los antecedentes personales o la historia familiar de AVC. Por otro lado, los factores de riesgo modificables incluyen el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, la vida sedentaria, los niveles elevados de colesterol y triglicéridos, la hipertensión arterial (tanto sistólica como diastólica, o ambas), la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares, y especialmente la fibrilación auricular, la arteriosclerosis de las arterias coronarias y el infarto de miocardio³.

Adicionalmente, se ha descrito un aumento del riesgo de AVC asociado al uso de algunos medicamentos, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los antipsicóticos, los antidepresivos, los estabilizadores del estado de ánimo, las benzodiacepinas, los fármacos empleados en el tratamiento del Parkinson, los tratamientos de la demencia, y los anticonceptivos orales. Algunos de estos medicamentos se ha relacionado con alteraciones metabólicas y fisiológicas desfavorables (resistencia a insulina, obesidad, dislipidemia, hipertensión) secundarias a efectos sobre los receptores H1, M3 y 5HT2 de algunos psicofármacos, así como de

algunos antiepilépticos que inducen los citocromos implicados en el metabolismo del colesterol (por ejemplo carbamazepina o fenitoína), u otros que son inhibidores pero pueden tener efectos a distintos niveles, como el ácido valproico, con el consecuente aumento del riesgo cardiovascular. Se han propuesto muchos otros mecanismos que podrían por diversos mecanismos favorecer estasis venosa, alteraciones endoteliales, activación inflamatoria, activación de las vías procoagulantes e hiperagregabilidad plaquetar, como por ejemplo el agonismo estrogénico, la interferencia sobre los ejes hormonales de los antiepilépticos, la hipotensión ortostática asociada al bloqueo alfa-1 adrenérgico, el incremento de la frecuencia cardíaca por bloqueo de los receptores alfa 1 y M2, la sedación mediada por efectos sobre receptores D2, 5HT2 y H1, los síntomas extrapiramidales secundarios a bloqueo D2, la hiperprolactinemia, o el desequilibrio entre los mecanismos anti y proagregante secundario a la inhibición preferente de la COX-2 por algunos AINEs ⁴⁻¹⁰.

La elevada prevalencia de uso de muchos de estos medicamentos en la población de edad avanzada hace que el estudio de su asociación con incrementos del riesgo de AVC sea relevante, puesto que de confirmarse que son factores de riesgo, son potencialmente modificables y por tanto posibles objetos de una intervención sanitaria con un impacto relevante sobre la población.

Por ejemplo, la osteoartritis se asocia a un uso muy frecuente de AINEs; en un estudio preliminar de la población catalana atendida por el sistema sanitario público de atención primaria, se ha estimado que la prevalencia de uso de AINEs en la población con OA durante el año 2010 fue superior al 60%¹¹. Según datos de la Sociedad Española de Reumatología, un 11,6% de la población española padece artrosis de rodilla, y esta prevalencia aumenta hasta el 18% si se consideran conjuntamente la artrosis de rodilla, mano o columna¹². Por lo tanto, considerando que esta población tiene un riesgo elevado de AVC, cualquier incremento de riesgo asociado al uso de AINEs tiene un impacto potencialmente elevado, que puede modificarse priorizando alternativas terapéuticas carentes de este riesgo o que pudieran tener un efecto protector cardiovascular¹³.

Asimismo, varios estudios han descrito un aumento entre 1,3 a 2 veces del riesgo de AVC en los usuarios de antipsicóticos en comparación con los no usuarios. Estos datos también indican que el mayor riesgo aparece en las primeras semanas de tratamiento, y especialmente en pacientes con edad avanzada, deterioro cognitivo y enfermedad vascular preexistente⁷. Este tipo de fármacos se utiliza con cierta

frecuencia en esta población en nuestro medio, y nuevamente, la confirmación de este incremento de riesgo en nuestro entorno puede detectar oportunidades de intervención que pueden tener potencialmente un elevado impacto sanitario. De manera similar, existe una creciente utilización crónica de medicaciones antiepilépticas en diversas indicaciones además de su uso como anticomiciales, que incluyen el tratamiento de dolores crónicos neuropáticos, su uso como antimigrañosos o como estabilizadores del humor, y que se han asociado a un incremento de la exposición global en la población a estos grupos terapéuticos¹⁴. Por lo tanto, el estudio de su posible efecto sobre el riesgo de AVC resulta de especial interés.

Así, es relevante confirmar si los riesgos detectados en otros entornos se confirman en nuestra población, cuantificarlos, y detectar si existen diferencias en el riesgo asociado a los distintos fármacos que se han asociado a un incremento de riesgo de AVC, de cara a establecer estrategias preventivas que minimicen dichos riesgos. Por ello, el presente estudio pretende cuantificar la incidencia de acontecimientos cerebrovasculares asociado al uso de medicamentos en la población catalana.

6. Hipótesis y objetivos del estudio

6.1. Hipótesis

La hipótesis que se plantea es que el tratamiento con determinados medicamentos para los que se ha descrito un incremento del riesgo de AVC (antipsicóticos, antiepilépticos, suplementos hormonales estrogénicos y AINES) puede condicionar un riesgo mayor de presentar AVC, en particular de tipo isquémico, y que este riesgo puede variar en función de la magnitud y duración de la exposición a los distintos fármacos.

6.2. Objetivos:

6.2.1. Objetivo Principal:

1. Evaluar la asociación entre el AVC y la exposición a los diferentes grupos farmacológicos expuestos en el anexo II, y a los distintos principios activos en particular.

6.2.2. Objetivos secundarios:

1. Describir las características basales de los casos y los controles, y la prevalencia de los factores de riesgo conocidos más prevalentes para el AVC.
2. Evaluar la asociación por separado de AVC isquémico y hemorrágico y la exposición a los diferentes grupos farmacológicos y principios activos de interés.
3. Analizar la relación dosis-respuesta de las asociaciones a medicamentos que muestren significación estadística, en términos de duración de la exposición y de dosis acumulada.
4. Explorar las posibles interacciones entre exposiciones farmacológicas y potenciales modificadores de efecto, como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus, función renal u otros.
5. Describir los eventos mortales de AVC isquémica y hemorrágica durante el ingreso o en el mes posterior al evento.
6. Determinar el riesgo de AVC isquémico y hemorrágico asociado a AINEs en el subgrupo de pacientes con OA, y en comparación con el de otros tratamientos habitualmente empleados en el tratamiento de la OA para los que no se ha descrito un incremento de riesgo.
7. Determinar el riesgo de AVC isquémico y hemorrágico asociado a antipsicóticos y fármacos empleados en el tratamiento de la demencia en el subgrupo de pacientes con demencia, y en comparación con el de otros tratamientos habitualmente empleados en el tratamiento de la agitación y síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia para los que no se ha descrito un incremento de riesgo.

7. Diseño del estudio

7.1. Diseño general del estudio

Se realizará un estudio de casos y controles apareados en una cohorte de base poblacional, con datos procedentes de registros sanitarios de atención primaria. Para la confirmación de los casos se emplearán datos de registros poblacionales de

diagnósticos al alta hospitalaria entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2015.

7.2. Obtención de los datos

Para identificar y documentar la cohorte en estudio se utilizará el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), que incorpora los registros electrónicos de la historia clínica (e-CAP) del Institut Català de la Salut (ICS), y otras fuentes de datos como la facturación en las oficinas de farmacia del Servicio Catalán de la Salud (CATSALUT). Esta base de datos contiene información longitudinal desde el año 2006 procedente del programa e-CAP de 274 equipos de atención primaria de Cataluña, con una población asignada de 5.835.000 pacientes (80% de la población catalana). Se dispone de información para cada paciente sobre sexo, edad, antecedentes patológicos, actividad física, problemas de salud codificados según la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)¹⁵, visitas clínicas en los Centros de Atención Primaria, resultados de analíticas y otras pruebas complementarias, así como registros de toda la medicación prescrita.

Sin embargo, para la identificación de los casos y los controles se empleará una subpoblación del SIDIAP, denominada SIDIAP-H, que está constituida por las áreas de atención primaria cuya derivación principal y casi exclusiva es a centros hospitalarios del ICS, esta población consta de aproximadamente 1.700.000 pacientes. Se solicitarán los datos procedentes de los registros del conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria (CMBDAH) para el periodo estudiado. Este registro incluye los diagnósticos al alta de los hospitales del ICS, codificados según la CIE-9, y se empleará para contrastar los diagnósticos de los casos y asegurar que no existen clasificaciones incorrectas de casos como controles.

Para vincular ambos registros y mantener la confidencialidad de los datos se empleará un procedimiento de doble encriptación de los informes de altas hospitalarias de los casos y los controles seleccionados a partir del SIDIAP, por personal independiente del equipo investigador.

7.3. Definición de enfermedad cerebrovascular

Se define como:

- Registro de ingreso hospitalario en CMBD-AH con motivo de alguno de los siguientes códigos diagnósticos CIE-9:
 - 430 Hemorragia subaracnoidea
 - 431 Hemorragia intracerebral
 - 432 Otra hemorragia intracerebral o inespecífica
 - 433 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales
 - 434 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales
 - 435 Isquemia cerebral transitoria
 - 436 Enfermedad cerebrovascular mal definida
 - 437 Otra enfermedad cerebrovascular y mal definida
 - 438 Efectos tardíos de la enfermedad cerebrovascular
- Registro diagnóstico en la historia clínica e-CAP en CMBD-AH de alguno de los siguientes códigos diagnósticos CIE-10¹⁵:
 - I60 Hemorragia subaracnoidea
 - I61 Hemorragia intracerebral
 - I62 Otras hemorragia intracraneales no traumáticas
 - I63 Infarto cerebral
 - I64 Accidente vascular encefálico agudo
 - I65 Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales
 - I66 Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales
 - I67 Otras enfermedades cerebrovasculares
 - I68 Trastornos cerebrovasculares
 - I69 Secuelas de enfermedad cerebrovascular

7.4. Criterios para llevar a cabo la revisión clínica

La selección de los casos se hará según se explica a continuación (véase diagrama de flujo):

- Casos definitivos: se definirán como aquellos pacientes con diagnóstico de AVC identificado a través del CIE-9 en el CMBD-AH.
- Casos probables: se definirán como aquellos pacientes identificados a través del CIE-10 con diagnóstico de AVC registrado en el e-CAP que adicionalmente tengan una nueva prescripción de algún antiagregante en los dos meses posteriores al registro diagnóstico.

7.5. Plan de trabajo

7.5.1. Fase de coordinación

Se realizará una reunión organizativa del grupo investigador al inicio. Se programará el cronograma del estudio, se elaborará el protocolo detallado del estudio con la definición de las variables a estudiar y se pondrán en común los circuitos de recogida de información para crear la base de datos del estudio (BDE). Se realizarán reuniones periódicas para el seguimiento del proyecto.

7.5.2. Fase de depuración de los datos

Se revisarán las variables obtenidas y las características de los pacientes incluidos. Se comprobará la fecha del diagnóstico del ictus. Se realizará la extracción de los variables clínicas y farmacológicas. La gestión, homogeneización y depuración de datos será llevada a cabo por personal del SIDIAP.

7.5.3. Análisis de los datos y elaboración del informe final

Se realizarán los análisis estadísticos descritos (ver sección 12). Una vez se hayan discutido y comentado los resultados se pasará a la redacción del informe final y a la elaboración del o los manuscritos correspondientes para publicación.

8. Población en estudio

8.1. Estudio descriptivo

Los sujetos de estudio son pacientes con diagnóstico de AVC, residentes en Cataluña

y atendidos en un centro público de atención primaria y hospitalaria del ICS. Se acepta como residente a todo sujeto que esté registrado en el programa e-CAP y que en los tres años haya constancia de actividad asistencial en los Centros de Atención Primaria del ICS.

8.2. Estudio de casos y de controles

Los casos y controles del estudio se identificarán a partir del SIDIAP-H.

8.2.1. Criterios de inclusión

8.2.1.1. Definición de caso:

Se define como caso aquellos pacientes identificados en el SIDIAP-H desde enero de 2009 a diciembre de 2014 que tengan registrado un primer diagnóstico de AVC, obtenidos a partir de los nuevos casos incidentes en el registro de patologías del e-CAP y confirmados a partir del registro en el CMBD-AH.

8.2.1.2. Definición de fecha índice

Se definirá como fecha índice la fecha del primer ingreso hospitalario posterior al 1 de enero de 2009 con motivo de un AVC en los casos que dispongan de registro de ingreso hospitalario; en ausencia del mismo y en caso de que en la historia clínica de atención primaria haya el registro del diagnóstico de AVC se empleará la fecha del registro, y por último, en ausencia de los dos previos y en caso de acontecimientos mortales posteriores al año 2009, la fecha del fallecimiento del paciente.

En una muestra representativa de los casos se realizará una comparación entre la fecha de ingreso hospitalario y la registrada en el e-CAP.

8.2.1.3. Definición de control:

Se elegirán 10 controles por cada caso. Los controles se obtendrán a partir del SIDIAP-H, realizando un muestreo por densidad que proporcione una muestra de controles representativa, considerando sexo, edad (± 1 año), zona territorial, y garantizando que los controles no tengan ningún diagnóstico de AVC conforme a la definición de caso.

8.2.2. Criterios de exclusión:

Se excluirán del estudio aquellos pacientes con diagnóstico de AVC previo al periodo de definición del caso en el CMBD o el e-CAP.

9. Variables estudiadas

9.1. Características demográficas y antropométricas

Se describirán las características demográficas de la población estudiada, incluyendo edad (años), sexo (masculino o femenino), distribución geográfica, índice MEDEA, estimadores de actividad física e IMC (Kg/m²).

9.2. Hábitos tóxicos

Consumo de tabaco (fumador, no fumador y exfumador), consumo de alcohol (Consumo de riesgo vs. consumo moderado o no consumo).

9.3. Comorbilidades

Con objeto de permitir el ajuste por potenciales factores de confusión, y para permitir el estudio de subgrupos en los que las indicaciones más frecuentes de las exposiciones de interés sean fácilmente acotables (osteoartritis y demencia) se recogerán antecedentes médicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica, psicosis, trastorno bipolar, depresión/ansiedad, insomnio, Parkinson, demencia, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis inflamatorias, artrosis y neoplasias (véanse los códigos de los diagnósticos en el Anexo 1). Los diagnósticos se identificarán mediante la CIE-10¹⁵. Adicionalmente, se recogerán también el índice de Charlson, la frecuentación a atención primaria (número de visitas en el último año) y el número de envases diferentes en los tres meses previos.

9.4. Exploraciones complementarias

Con objeto de permitir el ajuste por potenciales factores de confusión, se valorarán determinados parámetros analíticos como indicadores del grado de riesgo cardiovascular, y en concreto el perfil lipídico (valor más reciente dentro del último año previo a la fecha índice para colesterol total, HDL y LDL) (mg/mL), la tasa de filtrado glomerular estimada empleando la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) valor más próximo en el último año previo a la fecha índice y hemoglobina glucosilada (%)

(última determinación en el año previo a la fecha índice). Asimismo, se valorará el ácido úrico (mg/mL) más reciente en el año previo a la fecha índice, puesto que se ha descrito que valores elevados en este parámetro pueden ser protectores frente al daño isquémico¹⁶.

9.5. Valoración de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular (CV) de los pacientes se definirá como sigue:

- (i) pacientes de alto riesgo: aquellos con al menos uno de los siguientes criterios: diabetes mellitus con retinopatía, nefropatía o insuficiencia renal crónica, uso crónico de nitratos y antiagregantes y/o antecedente personal de enfermedad isquémica coronaria o revascularización coronaria, antecedente de ictus o accidente isquémico cerebral transitorio, amputación periférica o isquemia periférica.
- (ii) pacientes de riesgo intermedio: sin criterios de alto riesgo, pero con al menos uno de los siguientes: diabetes mellitus, fumador activo, hipertensión arterial e hiperlipidemia.
- (iii) pacientes de bajo riesgo: ausencia de criterios de riesgo elevado o intermedio.

9.6. Exposiciones a medicamentos

Los medicamentos serán identificados mediante el diccionario ATC¹⁷. Se estudiarán las exposiciones farmacológicas a aquellos grupos, subgrupos y principios activos de medicamentos para los que se ha descrito un incremento del riesgo de AVC, y en concreto para los analgésicos, los AINEs, los antipsicóticos, los antidepresivos, los estabilizadores del estado de ánimo, las benzodiacepinas, los fármacos empleados en el tratamiento de la epilepsia y la demencia (véase tabla 5, anexo II).

Para los principios activos de interés (tabla 5, anexo II), adicionalmente, se recogerá la fecha de las dispensaciones, la pauta prescrita y el contenido total del envase prescrito desde el 2005, para poder cuantificar la exposición en DDD (ver más adelante).

Asimismo, se recogerán en detalle las exposiciones a los fármacos empleados en la prevención del ictus isquémico, y en concreto a fármacos anticoagulantes y antiagregantes, tanto con objeto de poder ajustar por su potencial efecto protector frente a los accidentes isquémicos como para evaluar un potencial aumento del riesgo de AVC de tipo hemorrágico.

Para permitir el ajuste de las posibles asociaciones observadas en función de las intervenciones preventivas cardiovasculares, se recogerá también información sobre la

dispensación de un envase en los tres meses previos la fecha índice para los siguientes fármacos empleados en la prevención de la enfermedad cardiovascular: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, tiazidas, otros diuréticos, otros antihipertensivos, antiarrítmicos, nitratos, digoxina, estatinas, otros hipolipemiantes, insulina e hipoglicemiantes orales. Se recogerá el antecedente de exposición reciente (dispensación de uno o más envases en el año previo) de tratamientos hormonales sustitutivos con hormonas sexuales en mujeres. (véase tabla 6, anexo II).

Para el estudio detallado de los subgrupos de pacientes con artrosis y de pacientes con demencia, definidos a priori, se recogerá adicionalmente información detallada sobre la exposición a otros grupos de fármacos destinados al tratamiento sintomático de estas enfermedades. Así, para el subgrupo de casos y controles con artrosis se estudiarán las exposiciones a paracetamol, SYSADOAs, metamizol y opioides. Para el subgrupo de casos y controles con demencia se estudiarán las benzodiacepinas, otros ansiolíticos, antidepresivos y anticomiciales que se utilizan frecuentemente en esta indicación. (véase tabla 5, anexo II).

9.6.1.1. Duración de la exposición

Se considerarán exposiciones válidas aquellas consistentes en la prescripción de un mínimo de tres envases de un mismo principio activo en el periodo estudiado.

Para la definición de las ventanas de exposición se considerarán los siguientes criterios:

- Exposición actual: el paciente ha recibido al menos una prescripción en el periodo entre 1-3 meses previos a la fecha índice.
- Exposición pasada: el paciente ha tenido una exposición válida, pero no ha recibido ninguna prescripción en el año previo a la fecha índice.

Para las distintas exposiciones farmacológicas se calcularán el tiempo desde la primera y la última prescripción y el número de prescripciones total por paciente; se emplearán periodos anuales como denominadores de exposición.

9.6.1.2. Estudio de la dosis

Se aproximarán las dosis de las exposiciones a los principios activos de interés especificados en la tabla 5 del anexo II de la siguiente manera:

- Las dosis se estandarizarán para comparación entre principios activos mediante cálculo de las dosis diarias definidas (DDD) empleando la aproximación a la dosis prescrita calculada en base a envases y periodos entre prescripciones, en número de DDD/día. Se establecerán categorías de exposición tomando como referencia para cada principio activo su DDD.
- La dosis acumulada se aproximará en base a la duración de la exposición y a la aproximación a la dosis prescrita

10. Farmacovigilancia

De acuerdo con la normativa vigente, el diseño del presente estudio se cuenta entre aquellos en los que no es posible o apropiado hacer una evaluación individual de la relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés. Por este motivo, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no será necesaria.

11. Análisis estadístico

11.1. Descripción de los métodos estadísticos

Para el análisis se empleará los paquetes estadísticos IBM SPSS Statistics -19 y R versión 2.10.1.

Se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico.

- Para la descripción de las variables cuantitativas se usarán métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, su rango observado, su rango intercuartílico, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media.
- Para la descripción de las variables cualitativas se presentarán el número de valores perdidos y válidos, la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable.

- Las variables ordinales se describirán a la vez como cualitativas y cuantitativas.

Los análisis inferenciales del riesgo absoluto en el estudio de cohorte y de la razón de estimación de riesgos en el estudio de casos y de controles se detalla en los apartados siguientes.

Para el resto de variables se aplicará la siguiente estrategia:

- Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), los tratamientos se compararán con la prueba exacta de Fisher.
- Para variables cuantitativas con distribución gaussiana se usará la prueba de la t de Student.
- Para variables ordinales y continuas no gaussianas se usará la prueba U de Mann-Whitney.

11.2. Datos demográficos y otras características basales

Se realizará una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

11.3. Análisis principal

La evaluación de los riesgos de acontecimientos cerebrovasculares en la población con artrosis en función de las exposiciones de interés estudiadas se evaluará mediante modelos multivariantes de regresión logística; el ajuste por factores de riesgo se determinará en base a las características de la población estudiada.

Las asociaciones se expresarán como estimaciones de riesgo y su intervalo de confianza del 95%. Se analizarán las interacciones entre los diferentes factores incluidos en los modelos. Del mismo modo se harán test de tendencia para evaluar la asociación de los riesgos en relación a incrementos y decrementos de exposición evaluada en cuartiles. Se analizará por separado el AVC isquémico y hemorrágico.

Se prevé realizar un sub análisis en las poblaciones con OA y con demencia, respectivamente.

11.4. Tamaño previsto de la muestra

Se ha seleccionado un periodo que permita observar duraciones de exposición de hasta 4 años. Así, puesto que los primeros registros disponibles en SIDIAP datan del 2005, se ha considerado apropiado iniciar el periodo de estudio en enero 2009 y hasta

la fecha más reciente disponible en el momento de diseñar el protocolo (diciembre 2014). Para este periodo, según datos exploratorios de la base de datos SIDIAP se encuentran registrados más de 40.000 pacientes con un nuevo diagnóstico de AVC durante el periodo de estudio y considerando que el SIDIAP-H representa aproximadamente un tercio del total de los pacientes esperaríamos incluir unos 12.000 pacientes en nuestro estudio. Asumiendo una prevalencia de exposición de los factores de interés del 1% o superior en los controles, la muestra disponible permitirá detectar asociaciones significativas con OR de 1,3 o superiores, con un poder del 80% y un error de tipo 1 del 5%.

11.5. Nivel de significación

El nivel de significación bilateral usado será de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas.

No obstante, buena parte de los análisis serán de tipo exploratorio, buscando asociaciones desconocidas. En este tipo de estudios con comparaciones múltiples, la probabilidad de encontrar asociaciones significativas que en realidad sean debidas al azar suele ser superior al estándar del 5%. La credibilidad de los hallazgos, sin embargo, depende no sólo de la significación, sino también de la magnitud de la asociación y de la plausibilidad biológica.

Al tratarse de un estudio exploratorio se calculará la probabilidad de un resultado falso positivo (FDR) en función de los múltiples análisis realizados.

11.6. Procedimiento de gestión de los datos faltantes

No se ha previsto ninguna asignación de datos para la gestión de datos perdidos o faltantes.

12. Consideraciones prácticas

12.1. Aspectos éticos

El proyecto será evaluado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del IDIAP Jordi Gol. Al utilizar un registro de datos ya existente y totalmente anonimizado no se considera necesaria la solicitud de un consentimiento informado a los participantes y se solicitará al CEIC la exención de dicha obtención. En todo momento se respetarán la normas de confidencialidad según el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter

Personal. Los resultados del estudio solamente serán utilizados con los fines científicos detallados en este proyecto.

12.2. Conducción ética del estudio

Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a llevarlo a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España.

12.3. Autorizaciones

Se obtendrá y documentará la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica antes de iniciar el estudio. Se solicitará la clasificación como estudio postautorización “otros diseños” de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El investigador principal será el interlocutor del CEIC en todo lo referente al presente estudio. Mantendrá informado al CEIC de la evolución del estudio y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan, conforme a los requerimientos de éste.

Cualquier modificación relevante al protocolo después de la aprobación de éste deberá recibir aprobación expresa del CEIC de referencia y ser comunicada a la AEMPS conforme a los requerimientos vigentes.

12.4. Registro de estudios observacionales de seguridad postautorización

El estudio será inscrito en el registro electrónico europeo de estudios postautorización.

12.5. Control de calidad

En el estudio de cohortes se realizará una depuración de los datos recogidos para detectar registros duplicados, incompletos o contradictorios, que se excluirán.

12.6. Mantenimiento de registros y archivo

Toda la documentación esencial del estudio será archivada en un archivo cuya conservación segura e íntegra se asegurará durante al menos cinco años tras la finalización del mismo y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluirá:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.
- Autorización del CEIC
- Clasificación de las Autoridades Sanitarias

- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos.
- Análisis estadístico.
- Informe final
- Financiación del estudio y pagos
- Correspondencia

12.6.1. Confidencialidad de los datos

El investigador debe asegurar el derecho a la intimidad de los pacientes y debe proteger su identidad frente a terceras partes no autorizadas. Para ello en el presente estudio se emplearán exclusivamente datos disociados en los que, por procedimientos de encriptación, sea imposible trazar la identidad de los sujetos estudiados una vez extraídos los registros de la base de datos.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el estudio.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

12.7. Modificaciones del Protocolo

Todas las enmiendas al protocolo serán notificadas al CEIC y a las autoridades competentes.

12.8. Financiación

El estudio está financiado por Bioibérica S.A.

13. Informe y publicación de los resultados

13.1. Informe final

Se realizará un informe final del estudio que se enviará al Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

13.2. Publicación

El promotor velará por la publicación de los resultados del estudio en su totalidad y velará por la aplicación de las normas de autoría correspondientes en base a las instrucciones incluidas en las normas “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship”¹⁷.

14. Limitaciones

Los estudios observacionales realizados en bases de datos de salud informatizadas permiten la identificación de los medicamentos de interés que se prescriben o dispensan y permiten la caracterización de los pacientes de acuerdo a antecedentes médicos, el uso de los medicamentos y sus patrones de uso. La información disponible se recoge con intención administrativa para todos los pacientes registrados, y en este sentido puede considerarse poco susceptible de sesgos de información.

Sin embargo, el uso para la investigación de bases de datos de salud informatizadas tiene algunas limitaciones, principalmente relacionadas con el tipo y la integridad de la información registrada. Es posible que la identificación de los casos no sea exhaustiva, por registro incompleto de los diagnósticos de pacientes que no retornan al sistema de atención primaria tras un diagnóstico de AVC. De forma similar, cabe la posibilidad de que se seleccionen controles cuyos antecedentes clínicos incluyan un AVC que no haya sido recogido en su historia clínica de atención primaria. No obstante, ambas posibilidades se consideran remotas, y de ocurrir, afectarían a una proporción insignificante de los sujetos estudiados.

En cuanto a los datos de prescripción, las bases de datos proporcionan información detallada sobre los medicamentos prescritos y/o dispensados, pero no en el uso real de los medicamentos por los pacientes. De este modo, los pacientes pueden ser

clasificados como expuestos cuando no están realmente tomando el medicamento. Las bases de datos a menudo no registran la duración prevista de utilización de cada receta (días de suministro), y esto tiene que ser estimado a partir del intervalo entre las recetas consecutivas. En general, esto puede resultar en errores de clasificación de la exposición al medicamento, especialmente en usos breves. De cara a las utilizaciones crónicas, el análisis de sensibilidad asumiendo diferentes longitudes de duración de uso puede ayudar a hacer frente a la clasificación errónea de la exposición.

Otra limitación en la evaluación del uso de la medicación en las bases de datos es que estas no disponen de información sobre la exposición a medicamentos de venta sin receta, o prescritos en el entorno de la medicina privada, ya que solamente se registran las dispensaciones facturadas a cargo de la seguridad social no son registrados (p. ej. AINES). En cuanto al registro de la información clínica, ésta puede ser incompleta o inexacta, puesto que se emplean registros asistenciales cuya finalidad no es la exhaustividad de la información sino su utilidad práctica. Por otra parte, las bases de datos no suelen proporcionar información sobre el estadio o grado de las enfermedades en el momento del diagnóstico, el tipo de dieta, los exámenes físicos y los resultados de las pruebas diagnósticas. Los hábitos de salud (por ejemplo, el tabaquismo, consumo de alcohol, la actividad física) se registran parcialmente en estas bases de datos, y de manera heterogénea en función de diversos factores.

No obstante, puesto que se trata de información recogida de forma independiente a la realización del estudio, estas limitaciones afectan por igual a casos y a controles, de modo que la probabilidad de sesgos puede considerarse menor que en las metodologías de recogida de información primaria, y si bien puede infraestimar exposiciones, es improbable que afecte al sentido de las asociaciones observadas.

15. Referencias

1. Chamorro Sánchez A, Martí Vilalta JL, Martí Fabregas J. Accidentes vasculares cerebrales. En: Farreras V, Rozman C, ed. Medicina Interna. 16ª Ed. ELSEVIER, Barcelona, 2009: 1446-60.
2. Informe de Salut de Catalunya 2011. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
3. Grupo de estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. ¿QUÉ ES EL ICTUS?, ¿CUÁLES SON SUS CAUSAS? Disponible en: <http://www.ictussen.org/?q=node/90>. Accedido: el 19 de octubre de 2015.
4. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. J Thromb Haemost 2015; 13: 708-18.
5. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, Levi M, Lora Aprile P, Cricelli I et. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. Intern Emerg Med 2015 Aug 14. [Epub ahead of print]
6. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20: 1225-36.
7. Sacchetti E1, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. Drug Saf 2010; 33: 273-88.
8. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol. 2010; 23: 164-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735e7.
9. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8: CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
10. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2007; 115: 1634-42
11. Wilson N, Sanchez-Riera L, Morros R, Diez-Perez A, Javaid MK, Cooper C et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. Rheumatology (Oxford) 2015; 54: 860-7.
12. Sociedad Española de Reumatología. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas. Disponible en: http://www.ser.es/actualidad/Informes_Estadisticos.php. Accedido el 19 de Octubre 2015.
13. Pontes C, Morros R, Marsal JR, de Abajo F, Castillo JR, Rios J, Carne X, du Souich P. OP0019; Osteoarthritis, Drug Use and Risk of Cardiac Ischaemic Events: A Case-Control Study. Ann Rheum Dis 2015; 74: Suppl 2 71-72
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de uso humano: Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de antiepilépticos en España, 1992-2006. Consultado el 20 de diciembre 2015 en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf>.
15. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud 10ª revisión. Disponible en: http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html. Accedido el 19 de

Octubre 2015.

16. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33 (4):1048-52.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Disponible en: <http://www.whocc.no>. Accedido el 15 de septiembre de 2015.
18. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother* 2010; 1: 42–58.

Anexo I. Códigos de identificación de los diagnósticos

Tabla 1. Criterios CIE-9 de inclusión de los casos y exclusión de los controles

Código CIE-9	Diagnóstico e-CAP
430*	Hemorragia subaracnoidea
431*	Hemorragia intracerebral
432*	Otra hemorragia intracerebral o inespecificada
433*	Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales
434*	Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales
435*	Isquemia cerebral transitoria
436*	Enfermedad cerebrovascular mal definida
437*	Otra enfermedad cerebrovascular y mal definida
438*	Efectos tardíos de la enfermedad cerebrovascular

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 2. Criterios CIE-10 de inclusión de los casos y exclusión de los controles

Código CIE-10	Diagnóstico e-CAP
I60*	Hemorragia subaracnoidea
I61*	Hemorragia intracerebral
I62*	Otras hemorragia intracraneales no traumáticas
I63*	Infarto cerebral
I64*	Accidente vascular encefálico agudo
I65*	Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales
I66*	Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales
I67*	Otras enfermedades cerebrovasculares
I68*	Trastornos cerebrovasculares
I69*	Secuelas de enfermedad cerebrovascular

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 3. Otros diagnósticos de interés, destinados al ajuste multivariante

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
C00* a D48*	Neoplasias
E10* a E14*	Diabetes mellitus
E78*	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
E79.0	Hiperuricemia
F00* a F09*	Demencia
F20* a F29	Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes
F30* a F31*	Trastorno Bipolar
F32*	Depresión
F41*	Ansiedad
G51.0	Insomnio
G20*, G21*	Trastornos extrapiramidales y del movimiento
I20* a I25*	Enfermedad cardiovascular
I60* a I69*	Enfermedad cerebrovascular
I70*, I73*, I74*	Enfermedad arterial periférica
J40 a J45*	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores
M05* a M14*	Poliartropatías inflamatorias
M15 a M19*	Artrosis
M45* a M49*	Espondilopatías

Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Tabla 4. Índice de Charlson

Código CIE-10	Diagnósticos previos/problemas de salud
B20* a B24, B97.35	Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana
C00* a D48*	Neoplasias
B18.x, K70, K70.0, K70.1, K70.9, K71, 72.00, K73.x, K74.1, K75.0, K76.0, K76.1, K76.8, K76.9	Hepatopatía leve
K70.3, K74.0, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6, K76.2, I85, K91, K76.6, K76.7	Hepatopatía moderada-grave
I21* a I25*	Infarto de miocardio
I50*	Insuficiencia cardíaca
I70*, I73*, I74*	Enfermedad arterial periférica
I60* a I69*	Enfermedad cerebrovascular
F00* a F03*, G30*, G31.1	Demencia
G81*, I69*	Hemiplejía
M30* a M36*, Q79.6, Q87.4	Enfermedad del tejido conectivo
E10.9 y E11.0*, E13.0*, E13.1*, E14.0 y E14.1	Diabetes no complicada (sin lesión de órgano diana)
E10.2* a E10.8, E11.2* a E11.8, E13.2* a E13.8, G59.0, H28.0, H36.0, M14.2, M14.6, N08.3	Diabetes complicada (con lesión de órgano diana)
K25* a K28*	Enfermedad ulcerosa
E05*, E06*	Hipertiroidismo
K90*	Malabsorción intestinal (incluye celiacía)
K50*, K51*	Enfermedad inflamatoria intestinal
J40* a J47*, M05.1*	Enfermedad respiratoria crónica (todas aquellas que condicionan a una larga evolución indistinto del patrón)
M05*, M06*	Artritis reumatoide
N18.2	Enfermedad renal crónica estadio II
N18.3	Enfermedad renal crónica estadio III
N18.4, N18.5, N18.6, Y84.1	Enfermedad renal crónica estadio IV, V o en fase terminal (diálisis)

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica

Anexo II. Códigos de identificación exposiciones medicamentosas de interes

Tabla 5. Medicamentos de interés

Código ATC	Grupos y subgrupos farmacológicos	Código ATC	Principio activo
B01	Agentes antitrombóticos		
M01AB	Derivados del ácido acético	MA01AB01 MA01AB05 MA01AB06	Indometacina Diclofenaco Aceclofenaco
M01AC	Oxicamos	M01AC06	Meloxicam
M01AE	Derivados del ácido propiónico	M01AE01 M01AE02 M01AE17	Ibuprofeno Naproxeno Dexketoprofeno
M01AH	Coxibs	M01AH01 M01AH05	Celecoxib Etoricocib
M01AX	Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	M01AX05 M01AX25	Glucosamina Condroitimsulfato
M01CX	Agentes antirreumáticos específicos		
N02	Analgésicos	N02AB03 N02AE01 N02AX02 N02BB02 N02BE01	Fentanilo Buprenorfina Tramadol Metamizol Paracetamol
N03	Antiepilépticos	N03AA02 N03AB02 N03AD01 N03AF01 N03AG01 N03AX09 N03AX11 N03AX12 N03AX14 N03AX16	Fenobarbital Fenitoina Eosuximida Carbamazepina Valproico Lamotrigina Topiramato Gabapentina Levetiracetam Pregabalina
N05A	Antipsicóticos	N05AA01 N05AA02 N05AD01 N05AE04 N05AH03 N05AH04 N05AL01 N05AL07 N05AN01 N05AX08	Clorpromazina Levomepromazina Haloperidol Ziprasidona Olanzapina Quetiapina Sulpirida Levosulpirida Litio Risperidona
N05B	Ansiolíticos	N05BB N05BE01	Benzodiacepinas Buspirona
N05C	Hipnóticos y sedantes	N05C N05CF	Hipnoticos y sedantes Hipnoticos relacionados con benzodiacepinas

N06A	Antidepresivos	N06AA04 N06AA09 N06AB03 N06AB04 N06AB05 N06AB06 N06AB10 N06AX05 N06AX11 N06AX21	Clomipramina Amitriptilina Fluoxetina Citalopram Paroxetina Sertralina Escitalopram Trazodona Mirtazapina Duloxetina
N06B	Psicoestimulantes	N06B N06BA04	Psicoestimulantes Metilfenidato
N06D	Medicamentos antidemencia	N06DA02 N06DA03 N06DA04 N06DX01	Donepezilo Rivastigmina Galantamina Memantina

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Tabla 6. Medicamentos destinados al ajuste multivariante

Código ATC	Grupos y subgrupos farmacológicos
A10A	Insulina y análogos
A10B	Hipoglicemiantes orales
C01	Terapia cardíaca (incluye antiarritmicos)
C02	Antihipertensivos
C03	Diuréticos
C04A	Vasodilatadores periféricos
C07	Betabloqueantes
C08	Antagonistas de los canales de calcio
C09	Agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina
C10	Agentes modificadores de los lípidos
G03A	Anticonceptivos hormonales para uso sistémico
G03B	Andrógenos
G03C	Estrógenos
G03D	Progestágenos
G03E	Andrógenos y hormonas sexuales femeninas en combinación
G03F	Progestágenos y estrógenos en combinación
G03H	Antiandrógenos
G03XC	Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification