

1. Título del estudio.

Estudio de utilización de medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IDIAP-IC-2025).

2. Promotor del estudio: nombre, dirección y datos de contacto.

Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.

Contacto: Maria Giner Soriano

mginer@idiapjgol.info

Unidad de Estudios del Medicamento, IDIAPJGol

Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.

+34 93 482 4110

3. Responsables del estudio: nombres, títulos, grados, especialidad, lugar de trabajo y direcciones de todos los responsables, incluyendo el investigador coordinador, con una lista de todas las entidades colaboradoras primarias y demás ubicaciones pertinentes del estudio.

El equipo investigador estará formado por miembros de la Unidad de Estudios del Medicamento (UEM) del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), ubicado en Barcelona, que forman parte del grupo de investigación Estudios en Medicamentos en Atención Primaria (EMAP, <https://www.idiapjgol.org/index.php/es/grupos-investigacion/EMAP>), acreditado por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR).

Los miembros del equipo investigador serán:

- Maria Giner Soriano, Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Doctora en Farmacología. UEM-EMAP, IDIAPJGol, Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona. Investigadora principal del proyecto.
- Silvia Fernández García, Médica Especialista en Farmacología Clínica y en Medicina Familiar y Comunitaria. UEM-EMAP, IDIAPJGol, Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.
- Ramon Monfà Escolà, Gestor y Monitor de Ensayos Clínicos. UEM-EMAP, IDIAPJGol, Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.
- Dan Ouchi Vernet, Estadístico Especializado en Ciencias de la Salud, Doctor en Farmacología. UEM-EMAP, IDIAPJGol, Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.
- Rosa Morros Pedrós, Farmacóloga Clínica, Doctora en Farmacología. Coordinadora de la UEM-EMAP, IDIAPJGol, Gran Via de les Corts Catalanes 587, àtic, 08007, Barcelona.

4. Resumen: resumen del protocolo del estudio, que tendrá las siguientes partes:

- a) **Título y subtítulos, con la versión y la fecha del protocolo, nombre y apellido del autor principal y organismo para el que trabaja.**

Estudio de utilización de medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

- b) **Justificación y contexto.**

La insuficiencia cardíaca (IC) se clasifica habitualmente según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de forma que se diferencian tres fenotipos: IC con FEVI reducida (ICFEr), cuando es $\leq 40\%$, IC con FEVI ligeramente reducida o intermedia (ICFEmr), cuando está entre 41-49%, e IC con FEVI conservada (ICFEc), si FEVI $\geq 50\%$. También es habitual utilizar la

clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) para describir el grado de IC, basada en la gravedad de los síntomas que presenta el paciente.

El objetivo del tratamiento de la IC es reducir la mortalidad, reducir el riesgo de hospitalizaciones por descompensación de la enfermedad y mejorar la sintomatología. El tratamiento farmacológico recomendado según la evidencia científica varía en función del fenotipo de IC.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y sociodemográficas de las personas diagnosticadas de IC y los tratamientos farmacológicos que se utilizan para el manejo de la enfermedad.

Recientemente hemos llevado a cabo este estudio en Cataluña, mediante la base de datos regional SIDIAP. Nuestro objetivo es replicar el mismo estudio con datos nacionales procedentes de BIFAP para poder comparar los resultados.

c) Hipótesis y objetivos de la investigación.

Hipótesis: La población con diagnóstico registrado de IC estará clasificada mayoritariamente como IC no específica. La población con ICFEr tendrá una mayor frecuencia de hombres y la población con ICFEc, una mayor frecuencia de mujeres, con mayor edad que la de ICFEr.

Objetivo general: Describir las características clínicas y sociodemográficas de las personas diagnosticadas de IC y los tratamientos farmacológicos utilizados para el manejo de la enfermedad.

d) Diseño del estudio.

Estudio observacional de cohortes de base poblacional.

e) Población.

Personas adultas con diagnóstico de IC registrado en la historia clínica electrónica de Atención Primaria (HCE-AP) durante el período 2018-2023 (o última fecha disponible).

f) Variables.

Datos sociodemográficos, antropométricos, parámetros clínicos de interés, hábitos tóxicos, comorbilidades, prescripciones y dispensaciones, tanto de los

fármacos para el tratamiento de la IC como de las comedicaciones de interés, hospitalizaciones debidas a descompensaciones de la IC y mortalidad.

g) Fuente de los datos.

La fuente de los datos será la base de datos de BIFAP. BIFAP es una base de datos de registros médicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) orientada a la investigación de los patrones de uso, la seguridad y la efectividad de los medicamentos. La información clínica recogida en BIFAP proviene de las HCE-AP pertenecientes a las diferentes comunidades autónomas (CCAA) participantes.

h) Tamaño de muestra.

El tamaño de la población de estudio estará conformado por todas las personas con diagnóstico de IC en BIFAP que cumplan los criterios de inclusión.

h) Análisis de los datos.

Las características de la población se describirán mediante frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas, y mediante media y desviación estándar (DE) y/o mediana y rango intercuartílico (IQR) para variables continuas, según la distribución de estas. Se estimarán tasas de incidencia (IR) para los eventos de mortalidad y de ingreso hospitalario por descompensación de la enfermedad. Se comparará el riesgo de evento entre grupos mediante la tasa de IR (IRR), tanto cruda como ajustada por variables relevantes. Dichos valores se presentarán junto con su estimación puntual y su intervalo de confianza (CI) del 95%. Los resultados se presentarán de manera integral para toda la población, así como estratificados por sexo.

j) Etapas y calendario.

Tarea	Fecha	Responsable
Presentación del protocolo de estudio al Comité Científico de BIFAP	Enero 2025	Maria Giner Soriano
Presentación del protocolo al Comité de Ética de Investigación del IDIAPJGol	Abril-mayo 2025	Maria Giner Soriano

Registro del protocolo en el REec	Junio 2025	Maria Giner Soriano
Operativización de las variables para su extracción y solicitud al equipo de BIFAP	Julio-septiembre 2025	Todo el equipo investigador con el soporte de BIFAP
Análisis de los datos	Octubre-diciembre 2025	Ramon Monfà Escolà Dan Ouchi Vernet
Interpretación de los resultados obtenidos	Diciembre 2025-enero 2026	Todo el equipo investigador
Elaboración de un informe con los resultados obtenidos.	Febrero-abril 2026	Maria Giner Soriano. Revisión por todo el equipo investigador.
Comparación de los resultados obtenidos con datos de BIFAP con los previamente obtenidos con datos de SIDIAP	A partir de mayo 2026	Todo el equipo investigador.
Elaboración de al menos un manuscrito para su publicación en alguna revista indexada	A partir de mayo 2026	Maria Giner Soriano. Revisión por todo el equipo investigador.

5. Modificaciones y actualizaciones: toda modificación sustancial del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.

No aplica.

6. Etapas: cuadro con el calendario previsto para, al menos, las siguientes etapas (ver 12. Plan de trabajo):

- a) Inicio de la recogida de datos: julio 2025
- b) Final de la recogida de datos: septiembre 2025.

- c) Informes de situación del estudio, si procede.
- d) Informes intermedios de los resultados del estudio, si procede.
- e) Informe final de los resultados del estudio: febrero-abril 2026.

7. Justificación y contexto.

7.1. Antecedentes

La insuficiencia cardíaca (IC) es la sexta causa de muerte más frecuente en España y en Cataluña ocupa el cuarto lugar en consumo de recursos, con farmacia y Atención Primaria (AP) como partidas más importantes de gasto después de la atención hospitalaria.¹⁻³ Aunque cada vez se dispone de mejores herramientas de diagnóstico y terapéuticas con tratamientos farmacológicos, el pronóstico no es bueno. Además, la morbitletalidad aumenta debido a un incremento de los factores de riesgo relacionados con su desarrollo (hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.), persistencia de hábitos tóxicos, obesidad y envejecimiento poblacional.⁴

La clasificación funcional New York Heart Association (NYHA) de la IC se basa solo en síntomas y orienta sobre su gravedad y la tolerancia al ejercicio. Se describen cuatro grados funcionales, de menor a mayor gravedad: clases I, II, III y IV.^{5,6}

La IC se ha dividido tradicionalmente en diferentes fenotipos según la función sistólica del ventrículo izquierdo, es decir, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en los siguientes rangos:

- IC con FEVI reducida (ICFEr) → si la FEVI ≤ 40%
- IC con FEVI ligeramente reducida o intermedia (ICFEmr) → si la FEVI = 41-49%
- IC con FEVI preservada o conservada (ICFEc) → si la FEVI ≥ 50%.⁵

El objetivo del tratamiento de la IC es reducir la mortalidad, reducir el riesgo de hospitalizaciones por descompensación de la enfermedad y mejorar la sintomatología.⁵

Tratamiento en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Los grupos farmacológicos con evidencia científica para reducir la mortalidad, el riesgo de hospitalizaciones y mejorar el estado clínico en ICFEr son los inhibidores de la enzima conversor de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) si hay intolerancia a IECA, los betabloqueantes (BB), los antagonistas del receptor de mineralcorticoides (ARM), un inhibidor de la neprilisina y el receptor de angiotensina (INRA) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).^{5,7}

Hay otros fármacos que se pueden considerar en algunos pacientes con ICFEr: diuréticos, ivabradina, combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida, o digoxina.⁵

Recientemente se ha aprobado vericiguat por el tratamiento en pacientes con FEVI reducida después de haber sufrido un episodio de descompensación.^{8,9}

Tratamiento en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (ICFEmr)

No hay ensayos clínicos que incluyan únicamente personas con ICFEmr, de forma que las guías hacen algunas recomendaciones en este grupo de pacientes: IECA, ARA-II, BB, ARM, INRA.⁵ Recientemente, dapagliflozina ha demostrado una mejora de la morbilidad en cuanto a hospitalizaciones y visitas a urgencias al ensayo clínico DELIVER,¹⁰ y empagliflozina ha demostrado una reducción de las hospitalizaciones al ensayo EMPEROR en pacientes con FEVI >40%.¹¹

Tratamiento en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o conservada (ICFEc)

En el caso de la ICFEc, solo los iSGLT2 han demostrado una reducción de la morbimortalidad.^{10,11} Muchos de los pacientes reciben tratamiento con IECA o

ARA-II, BB o ARM. Hay estudios en curso con el iSGLT2 y se recomienda dirigir el tratamiento a reducir los síntomas de congestión con diuréticos.⁵

7.2. Justificación del estudio

Debido a estas diferencias en el manejo de la IC según la FEVI, es necesario caracterizar a los pacientes de acuerdo con este parámetro. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y sociodemográficas de las personas diagnosticadas de IC, además de los tratamientos farmacológicos que se utilizan para el manejo de la enfermedad.

Recientemente hemos llevado a cabo este estudio en Cataluña, mediante la base de datos SIDIAP. Nuestro objetivo es replicar el mismo estudio con datos procedentes de BIFAP para poder comparar los resultados.

8. Hipótesis y objetivos de la investigación: objetivos primarios y secundarios.

8.1. Hipótesis

La población con diagnóstico registrado de IC estará clasificada mayoritariamente como IC no específica. La población con ICFEr tendrá una mayor frecuencia de hombres y la población con ICFEc, una mayor frecuencia de mujeres, con mayor edad que la de ICFEr.

Los grupos farmacológicos más utilizados en el tratamiento de la IC serán los IECA/ARA-II, BB y diuréticos del asa. Habrá un aumento de la prescripción de los tratamientos con evidencia más reciente, como los INRA y los iSGLT2.

La morbimortalidad de la IC se mantiene estable durante el periodo de estudio.

8.2. Objetivo general

Describir las características clínicas y sociodemográficas de las personas diagnosticadas de IC y los tratamientos farmacológicos utilizados para el manejo de la enfermedad.

8.3. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con IC.
2. Describir el manejo farmacológico en los pacientes con IC
 - a. Tratamiento de la IC de cualquier tipo
 - b. Tratamiento de la ICFer: adecuación según guías
3. Estimar la morbilidad: incidencia de hospitalizaciones por descompensación de la IC.
4. Estimar la mortalidad por cualquier causa.

9. Métodos de investigación (descripción de los métodos de investigación):

9.1. Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes de base poblacional.

9.2. Entorno: población del estudio (personas, lugar, período) y criterios de selección

Se incluirán en la cohorte de estudio todas las personas adultas con diagnóstico de IC registrado en la HCE-AP durante el periodo de estudio – de 1 de enero de 2018 a 31 de diciembre de 2023 (o última fecha disponible) – tanto diagnósticos prevalentes como incidentes. La fecha índice o fecha de inclusión a la cohorte para los pacientes prevalentes (aquellos diagnosticados antes de 2018) será 01/01/2018. La fecha índice para los pacientes incidentes será la fecha de diagnóstico de la IC (posterior al 01/01/2018). Todos los pacientes de IC se seguirán hasta la muerte o hasta el final del periodo de estudio (31/12/2023 o última fecha disponible), lo que ocurra primero. Se pretende identificar a la población de estudio mediante el diagnóstico de IC en la HCE-AP (códigos SNOMED). Los códigos diagnósticos se especificarán en el punto 15.1. Códigos diagnósticos del Anexo, una vez aprobado el proyecto.

9.3. Variables: de exposición, de efecto o resultado (primario y secundarios), y otras variables.

Las variables que se obtendrán en el momento de inclusión a la cohorte de estudio son: datos sociodemográficos, medidas antropométricas, parámetros clínicos de interés (por ejemplo FEVI, NYHA), hábitos tóxicos, comorbilidades, datos de laboratorio (función renal, proBNP, etc.), vacunaciones, prescripciones y sus correspondientes datos de prescripción y/o de dispensación, tanto de los fármacos para el tratamiento de la IC como de las comedicaciones de interés.

9.3.1. Exposición a los fármacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Se hará una descriptiva de los tratamientos farmacológicos recomendados en la IC y en el manejo de factores de riesgo relacionados, que incluirá inicios de tratamiento, cambios, combinaciones de fármacos, y discontinuaciones, de los siguientes grupos farmacológicos:

1. Inhibidores de la enzima conversor de angiotensina (IECA)
2. Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)
3. Otros fármacos que actúan al sistema renina-angiotensina (SRA)
4. Inhibidor de la neprilisina y el receptor de angiotensina (INRA): sacubitril/valsartan (SAC-VAL)
5. Beta-bloqueantes (BB)
6. Diuréticos, incluyendo los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides (ARM), que se analizarán por separado.
7. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2)
8. Ivabradina
9. Digoxina
10. Antiarrítmicos: amiodarona
11. Otros hipotensores: hidralazina
12. Vericiguat

Para llevar a cabo esta descriptiva de la exposición a los fármacos de interés se definirán:

- Nuevos usuarios (incidentes): para los fármacos arriba descritos (1 a 12), se analizarán los nuevos usuarios, definidos como aquellos que inician una prescripción y dispensación del fármaco y que no han recibido ese mismo fármaco en los 12 meses previos (se necesitarán los datos desde al menos 2017, ya que el período de estudio se inicia a 01/01/2018).
- Usuarios prevalentes: aquellos usuarios de los fármacos de interés con tratamiento activo durante el período de estudio, iniciado antes de éste.
- Duración de tratamiento: desde la fecha de inicio a la de fin de la dispensación. Nos indica la persistencia del tratamiento.
- Discontinuación: se considerará que hay discontinuación si se finaliza una dispensación y en los 2 meses/60 días siguientes no se vuelve a prescribir y dispensar el mismo tratamiento. En el caso que se discontinue un fármaco y se inicie otro fármaco del mismo grupo farmacológico, consideraremos que se trata de un cambio de tratamiento. En el caso de los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (grupos 1 a 4), se analizarán también los cambios entre estos grupos.

El sistema de codificación para la exposición a fármacos es la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC). Los códigos ATC de los fármacos de interés arriba descritos se especifican en el anexo 15.2. *Códigos ATC*.

9.3.2. Covariables de interés (según disponibilidad):

1. Variables sociodemográficas: edad, sexo, área geográfica (si está disponible), índice socioeconómico (si está disponible).
2. Medidas antropométricas: índice de masa corporal y/o peso y talla.
3. Parámetros clínicos de diagnóstico y seguimiento de la IC: FEVI, NYHA, frecuencia cardíaca (según disponibilidad).
4. Hábitos tóxicos: tabaquismo, consumo de alcohol.
5. Datos de laboratorio: filtrado glomerular estimado, potasio, hemoglobina, BNP, NT-proBNP, MR-proANP (según disponibilidad).
6. Comorbilidades: neoplasias activas, anemias, diabetes, obesidad, trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, ataques isquémicos

- cerebrales transitorios y síndromes relacionados, enfermedades hipertensivas, cardiopatía isquémica, enfermedad cardiopulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar, fibrilación auricular, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de arterias, arteriolas y capilares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica (se especificarán los códigos diagnósticos en el anexo 15.1)
7. Comedicaciones: antidiabéticos, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, hierro, nitratos, hipolipemiantes (se incluyen códigos ATC en el anexo 15.2)

9.3.3. Variables de seguimiento y de resultado

Las variables que se recogerán durante el seguimiento de los pacientes en el periodo de estudio son: exposición a los fármacos de interés utilizados en el tratamiento de la IC (cambios de tratamiento, persistencia), hospitalizaciones debidas a descompensaciones de la IC (diagnósticos de alta hospitalaria del CMDB) y mortalidad por cualquier causa.

Se recogerán las hospitalizaciones por descompensación previas a la entrada en la cohorte de estudio, para así poder analizar los antecedentes, y las que tengan lugar durante todo el período de seguimiento de los pacientes desde que son incluidos en la cohorte. Se definirán como hospitalizaciones por descompensación de la IC aquellas con diagnóstico de IC y síntomas relacionados (edema pulmonar, hepatomegalia inespecífica, shock cardiógenico y edema inespecífico) que tengan lugar durante el período de seguimiento. Los códigos diagnósticos de CMDB que se utilizarán para definir las descompensaciones de la IC se detallarán en el anexo 15.1. *Códigos diagnósticos* una vez aprobado el proyecto.

Tanto para las descompensaciones de la IC como para la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento, se calcularán tasas de incidencia (ver apartado 9.7. *Análisis de los datos*).

9.4. Fuentes de datos

La fuente de los datos será la base de datos de BIFAP. BIFAP es una base de datos de registros médicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) orientada a la investigación de los patrones de uso, la seguridad y la efectividad de los medicamentos. BIFAP es financiada y administrada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se nutre de los datos registrados por los médicos y médicas de familia y pediatras de AP en la HCE-AP que aportan las CCAA que voluntariamente participan mediante convenios de colaboración. A fecha de enero 2020, participan activamente en BIFAP con convenio de colaboración las CCAA de Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Madrid, Navarra y Murcia. Los datos son actualizados anualmente.

La información clínica recogida en BIFAP proviene de las HCE-AP pertenecientes a diferentes CCAA. En la base de datos que se cierra cada año se integra toda esta información en un modelo común de datos propio de BIFAP. Entre la información clínica registrada en la HCE-AP se encuentra: estilos de vida, vacunaciones, datos generales del paciente (DGP), diagnósticos, exposición a fármacos, fecha defunción. La información sobre diagnósticos es normalizada para su uso en investigación desde la Clasificación Internacional de AP en su segunda versión (CIAP-2) a la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE-10). La exposición a fármacos proviene de las prescripciones emitidas por médicos y médicas de familia y pediatras de los centros de AP y está registrada mediante la clasificación ATC.

9.5. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra vendrá dado por todas las personas con diagnóstico de IC en BIFAP. En el estudio previo realizado con datos de SIDIAPI la población seleccionada que cumplía criterios de inclusión fue de 75.769 personas entre 2018 y 2022.

9.6. Gestión de los datos

La base de datos BIFAP contiene datos seudonimizados procedentes de las HCE-AP de nueve CCAA. Para cada estudio, el equipo de investigación local y los gestores de datos desarrollarán un protocolo de especificación y extracción de datos basado en el protocolo aprobado. Se realizarán comprobaciones específicas de la calidad de los datos (más detalle en 9.8. *Control de calidad*). Los pacientes se considerarán aptos para ser incluidos en un estudio si están registrados y se les puede hacer un seguimiento en la base de datos. Los datos del estudio serán procesados mediante SQL y Python por los analistas del equipo de investigación, que a su vez se encargará de los análisis.

9.7. Análisis de los datos

Las características de la población se describirán mediante frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas, y mediante media y desviación estándar (DE) y/o mediana e intervalo intercuartílico (IQR) para variables continuas, según la distribución de estas.

Se estimarán tasas de incidencia (IR) para los eventos de mortalidad por cualquier causa y de ingreso hospitalario por descompensación de la enfermedad. Se comparará el riesgo de evento entre grupos mediante la tasa de IR (IRR), tanto cruda como ajustada por variables relevantes. Dichos valores se presentarán junto con su estimación puntual y su intervalo de confianza (CI) del 95%.

Los resultados se presentarán de manera integral para toda la población, así como estratificados por sexo.

Se utilizarán métodos analíticos para el control de variables confusoras.

Todos los análisis se llevarán a cabo con la versión 4.2 o superior del paquete estadístico R.

9.8. Control de calidad

Se aplicarán procesos de calidad en todas las fases de la gestión de los datos. Se realizarán comprobaciones de control de calidad en las fases de extracción

y carga, y se evaluará la precisión de los datos. Se realizarán controles de validez de valores atípicos y/o fuera de rango, errores de formato o incompatibilidades en las fechas. Las medidas de integridad y corrección se utilizarán para fundamentar las decisiones sobre las transformaciones necesarias para mejorar la calidad de los datos (por ejemplo, armonización, normalización y limpieza). Finalmente, se evaluará la adecuación de los datos a los fines de proyectos de investigación específicos.

9.9. Limitaciones de los métodos de investigación

Anticipamos que la principal dificultad podría darse por la falta de registro de las variables NYHA y FEVI en las HCE-AP, que nos permiten caracterizar a la población diagnosticada de IC. En nuestro estudio con SIDIAP, el 43,9% de la población tenía algún registro de NYHA y el 20,3% tenía algún registro de FEVI. El equipo de BIFAP nos notifica que la diferenciación entre ICFEr e ICFEp representa únicamente 1-2% de los diagnósticos de IC que se capturan en la base de datos y que el valor de la FEVI apenas se registra. Por ello, identificaremos a la población de estudio según los diagnósticos de IC registrados en la HCE-AP y no se llevará a cabo la clasificación de los pacientes según subtipos diagnósticos ni según valores de FEVI, por lo que no se podrá analizar concretamente el grupo de ICFEr (objetivo específico 2.b.).

En cuanto a los posibles sesgos en cualquier estudio observacional, la confusión por indicación hace referencia a un determinante del parámetro de resultado que está presente en personas con mayor riesgo o mal pronóstico y es una indicación para la intervención. Es decir, si comparamos usuarios de un fármaco con no usuarios, el hecho de recibir tratamiento ya nos puede estar indicando que son pacientes con peor pronóstico que los que no lo reciben. Este sesgo puede ser relevante en estudios que evalúen efectividad, por eso en la estimación del riesgo de ingresos hospitalarios se llevará a cabo un ajuste por una serie de variables. Otro sesgo habitual son las variables confusoras residuales, a pesar del ajuste, que no son habitualmente registradas en la historia clínica, como pueden ser variables sobre el estilo de vida, algunos parámetros clínicos o fármacos sin receta. Un sesgo de selección podría darse si los individuos incluidos en la cohorte no son representativos de la población

diana. Sin embargo, al incluir toda la población con diagnóstico registrado, este sesgo es improbable que ocurra en nuestro estudio.

**10. Protección de las personas sometidas al estudio:
salvaguardias que permitan cumplir los requisitos nacionales y
de la Unión Europea para garantizar el bienestar y los derechos
de los sujetos participantes en estudios observacionales con
medicamentos:**

10.1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación, en su caso.

En el caso de obtener información que pueda suponer la modificación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento tras el análisis de los datos, el equipo investigador se compromete a comunicar estos resultados a la AEMPS, previa e independientemente de su publicación en una revista científica o en el REec.

10.2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

Se trata de un estudio de investigación de base de datos que se llevará a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki (Helsinki, 2024) y no se requiere consentimiento de las personas incluidas para participar o para su publicación. Se solicitará la exención de consentimiento al Comité Ético de Investigación (CEIm) del IDIAPJGol por considerarlo innecesario según la legislación europea (Reglamento [UE] 2016/679) y la legislación española (Ley Orgánica 3/2018, de 6 de diciembre de 2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

10.3. Confidencialidad de los datos

El estudio se desarrollará según las normas nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki) sobre aspectos éticos y de Buenas Prácticas en

Investigación, y de acuerdo con el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el cual se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano (EOm).

Este protocolo será presentado para su evaluación por el Comité Científico de BIFAP. Una vez aprobado, se presentará para su evaluación por el CEIm del IDIAPJGol.

De acuerdo con la naturaleza de los datos y con el que establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, se establecerá el nivel de seguridad adecuado. Los datos incluidos a la base de datos BIFAP están seudonimizados e identificados con un código interno que imposibilita la identificación de los sujetos incluidos en el estudio por parte del equipo investigador.

10.4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico:

En el caso de la exposición a fármacos que se pretende analizar en este estudio y debido a su naturaleza observacional, no existe riesgo de interferencia con los hábitos de prescripción del médico, puesto que se solicitan datos retrospectivos de prescripciones y dispensaciones ocurridas durante el período de estudio realizadas en la práctica clínica rutinaria.

11. Gestión y notificación de reacciones adversas y demás eventos relevantes que aparezcan durante el estudio: el protocolo deberá incluir la especificación de los casos de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos objeto del estudio que, en su caso, deben ser registrados sistemáticamente por el profesional sanitario y por tanto transmitidos al promotor. Deberá asimismo recordar la importancia de comunicar el resto de sospechas de reacciones adversas que detecte el profesional en relación con cualquier medicamento en el transcurso del estudio, y de las vías para que realice su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

No se recogerán ni analizarán acontecimientos adversos como parte de este estudio. La naturaleza de esta evaluación de viabilidad no intervencionista, mediante el uso de datos secundarios, no cumple los criterios para la notificación de acontecimientos adversos, según el módulo VI, VI.C.1.2.1.2 de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

12. Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio).

Tarea	Fecha	Responsable
Presentación del protocolo de estudio al Comité Científico de BIFAP	Enero 2025	Maria Giner Soriano
Presentación del protocolo al Comité de Ética de Investigación del IDIAPJGol	Abril-mayo 2025	Maria Giner Soriano
Registro del protocolo en el REec	Junio 2025	Maria Giner Soriano
Operativización de las variables para su extracción y solicitud al equipo de BIFAP	Julio-septiembre 2025	Todo el equipo investigador con el soporte de BIFAP
Análisis de los datos	Octubre-diciembre 2025	Ramon Monfà Escolà Dan Ouchi Vernet
Interpretación de los resultados obtenidos	Diciembre 2025-enero 2026	Todo el equipo investigador

13. Planes de difusión y comunicación de los resultados del estudio.

Tarea	Fecha	Responsable
Elaboración de un informe con los resultados obtenidos.	Febrero-abril 2026	Maria Giner Soriano. Revisión por todo el equipo investigador.
Comparación de los resultados obtenidos con datos de BIFAP con los previamente obtenidos con datos de SIDIAP	A partir de mayo 2026	Todo el equipo investigador.
Elaboración de al menos un manuscrito para su publicación en alguna revista indexada	A partir de mayo 2026	Maria Giner Soriano. Revisión por todo el equipo investigador.

14. Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Enero-mayo 2019 y 2020. INE Notas de prensa [Internet]. 2021;1–19. Available from: https://www.mendeley.com/catalogue/0636c81c-1b7b-30af-aada-9d80f2557086/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7Bb863e78e-dc82-4b6f-8d80-b95599c1d5c8%7D
2. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1132–40.
3. Vela E, Clèries M, Vella VA, Adroher C, García-Altés A. Análisis poblacional del gasto en servicios sanitarios en Cataluña (España): ¿qué y quién consume más recursos? *Gac Sanit* [Internet]. 2019 Jan;33(1):24–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911117302145>
4. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624–34.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
6. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* [Internet]. 2014;168(5):721-730.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.008>

7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3;145(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
8. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Oct 26];314(21):2251–62. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2469195>
9. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 14;382(20):1883–93.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.

15. Anexos

15.1. Códigos diagnósticos

Pendiente de aprobación del proyecto.

Código	Descripción
	Neoplasia activa
	Anemias
	Diabetes
	Obesidad
	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
	Ataques isquémicos cerebrales transitorios
	Enfermedades hipertensivas
	Cardiopatía isquémica
	Enfermedad cardiopulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar
	Fibrilación auricular
	Insuficiencia cardíaca (HCE-AP+CMBD)
	Enfermedades cerebrovasculares
	Enfermedades de arterias, arteriolas y capilares
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	<i>Edema pulmonar</i>
	Enfermedad renal crónica
	<i>Hepatomegalia no clasificada en ningún otro lugar</i>
	<i>Shock cardiogénico</i>
	<i>Edema no clasificado en ningún otro lugar</i>

15.2. Códigos ATC

La exposición a fármacos proviene de las prescripciones emitidas por médicos y médicas de familia y pediatras de los centros de AP y está registrada mediante la clasificación ATC.

Código	Descripción
A10	Antidiabéticos
B01AA, B01AE, B01AF	Anticoagulantes orales
B01AC	Antiagregantes plaquetarios
B03A	Hierro oral
C01AA	Digitálicos
C01DA	Nitratos
C01DX22	Vericiguat
C01EB17	Ivabradina
C10	Hipolipemiantes
C02DB02	Hidralazina
C03, C02L, C07B, C07C, C07D, C08G, C09BA, C09DA	Diuréticos y combinaciones con diuréticos
C07	Beta-bloqueantes
C08	Antagonistas de los canales de calcio
C09A, C09B	IECA
C09C, C09D	ARA-II
C09DX	Sacubitril-valsartan
C09XA	Otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

16. Cuestionario de autoevaluación del protocolo de estudio

Esta guía es orientativa para que el propio investigador principal (IP) compruebe que el protocolo del estudio que propone realizar en BIFAP (<http://bifap.aemps.es/>) contiene la información mínima y la calidad metodológica suficiente para poder obtener un dictamen favorable del Comité Científico de BIFAP. El objetivo es ayudar a que el propio equipo investigador compruebe que el protocolo que está redactando es completo y cumple con los estándares de calidad normalmente exigidos en los estudios farmacoepidemiológicos a nivel internacional.

Está basado en la “ENCePP Checklist for study protocols” de la European Medicines Agency – EMA- (https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/checkListProtocols.shtml).

Para cada una de las cuestiones planteadas, el IP debe indicar si ha incluido o no en el protocolo del estudio la cuestión indicada en el checklist:

- Si la respuesta es SÍ, deberá indicar la sección en el protocolo en la que se encuentra.
- Si la pregunta no es aplicable el estudio que se pretende realizar, habrá de señalarse la opción “N/A” explicando los motivos de esta elección en el apartado de “Comentarios” de ese apartado del cuestionario de autoevaluación.
- Así mismo se deberá dar una explicación en este apartado cuando la respuesta a la pregunta sea “NO”.

El cuestionario cumplimentado formará parte, como anexo, del protocolo que el IP del proyecto enviará a la secretaría del Comité Científico de BIFAP para su evaluación.

Título del estudio:

Estudio de utilización de medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Investigador/a principal:

Maria Giner Soriano

Código de Protocolo (si es aplicable):

1: Capacidad del Equipo investigador	SÍ	No	Comentario
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.1 ¿El equipo investigador cuenta con experiencia suficiente para abordar el proyecto?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2 ¿Están las responsabilidades de cada investigador bien definidas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3 ¿Cuenta, el equipo investigador, con un experto clínico? Si no es así justifique aquí por qué no es necesario	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.4 ¿Cuenta, el equipo investigador, con un epidemiólogo? Si no es así, justifique aquí por qué no es necesario	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.5 ¿Cuenta, el equipo investigador, con un bioestadístico? Si no es así, justifique aquí por qué no es necesario	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.6 ¿Cuenta, el equipo investigador, con un analista de datos? Si no es así, justifique aquí por qué no es necesario	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Comentarios:

2: Hitos	SÍ	No	N/A	Nº Sección
2.1 ¿Especifica el protocolo las siguientes fechas para:				
2.1.1 Fecha de inicio de recogida de datos (dd/mm/aaaa) ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, página 9
2.1.2 Fecha final de recogida de datos (dd/mm/aaaa) ²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, página 9
2.1.3 Informes de progreso(s) ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
2.1.4 Informes internos(s) ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
2.1.5 Registro en el Registro Español de estudios clínicos (https://gesto.aemps.es/gesto/)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12, p.17
2.1.6 Informe final de resultados.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13, p.17

Comentarios:

3: Preguntas de investigación:				
En esta sección deberá de explicar si la pregunta de investigación y la formulación de objetivos responden a las siguientes cuestiones:				
	SÍ	No	N/	Nº Sección

¹ Fecha prevista en la que comienza la extracción de datos.

² Fecha prevista en la que el data set está completamente disponible para iniciar el análisis de resultados.

³ Opcionales y solo cuando apliquen

3: Preguntas de investigación:				
En esta sección deberá de explicar si la pregunta de investigación y la formulación de objetivos responden a las siguientes cuestiones:				
3.1. ¿Para qué se realiza el estudio? (ej., para abordar un aspecto importante de salud pública, comprobar la relación causal, cuantificar o caracterizar un riesgo de un medicamento, etc.)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7.2, p.8
3.2. ¿El/los objetivo/s del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8.2, 8.3, p.8-9
3.3. ¿La población diana? (ej. Población o subgrupo a la que se pretende extrastrar los resultados del estudio)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, p.9
3.4. ¿Qué hipótesis va o van a ser probadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8.1, p.8
3.5. O bien, aunque el estudio no aborde una hipótesis causal que quiera ser analizada, ¿se detalla el alcance del estudio para generar futuras hipótesis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

Comentarios:

--

4: Diseño del Estudio				
En esta sección ha de realizarse una descripción general del diseño y debe incluir una justificación de su elección. Además, se ha de especificar el diseño propuesto (cohorte, casos-control etc.) así como cualquier grupo comparador. Se han de mencionar los objetivos primarios y secundarios, así como la principal/es medida/s del efecto. Ha de explicarse también la fortaleza del diseño del estudio para responder a la/s pregunta/s de investigación.				
	SÍ	No	N/A	Nº Sección
4.1 ¿Está descrito el diseño del estudio? (ej.: cohortes, casos y controles, otros diseños)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.1, p.9

4: Diseño del Estudio				
	SÍ	No	N/A	Nº Sección
4.2 ¿Especifica, el protocolo, si el estudio está basado en la recolección de datos primarios, secundarios o una combinación de estos? (si la única fuente de datos es BIFAP serán sólo datos secundarios)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
4.3 ¿Especifica, el protocolo, las medidas de frecuencia? (Ej. tasa, riesgo, incidencia, prevalencia)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7, p.12
4.4 ¿Especifica, el protocolo, la/s medida/s de asociación? (ej., riesgo, odds ratio, exceso de riesgo, hazard ratio, risk/rate difference, Nº needed to harm (NNH))	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

Comentarios:

--

5: Fuente y poblaciones de estudio	SÍ	No	N/A	Nº Sección
En este apartado ha de definirse el ámbito de estudio y la población de estudio en términos de personas, lugares, período de estudio, criterios de selección, incluyendo el motivo de cualquier criterio de exclusión y su impacto en el número de sujetos disponibles para el análisis. Debe abordarse la representatividad de la población de estudio respecto de la población diana. Si se ha realizado un muestreo de la población diana, ha de describirse la población diana y los métodos de muestreo utilizados.				
5.1 ¿Está descrita la población diana?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, p.9

5: Fuente y poblaciones de estudio	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
En este apartado ha de definirse el ámbito de estudio y la población de estudio en términos de personas, lugares, período de estudio, criterios de selección, incluyendo el motivo de cualquier criterio de exclusión y su impacto en el número de sujetos disponibles para el análisis. Debe abordarse la representatividad de la población de estudio respecto de la población diana. Si se ha realizado un muestreo de la población diana, ha de describirse la población diana y los métodos de muestreo utilizados.				
5.2 ¿Está, la población de estudio, definida en términos de:				9.2, p.9
5.2.1 Período de tiempo del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.2.2 Edad y sexo.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.2.3 Áreas geográficas de origen.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.2.4 Enfermedad / Indicación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.2.5 Duración del seguimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.3 ¿Describe, el protocolo, cómo va a ser muestreada la población de estudio de la población diana? (ej., eventos, criterios de inclusión/exclusión)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, p.9

Comentarios:

--

6: Definición y medición de la exposición	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
En este apartado hay que definir el factor de exposición estudiado, incluyendo variables relacionadas.				
6.1 ¿Describe, el protocolo, cómo se define y mide la exposición del estudio? (Ej. Detalles operacionales para definir y categorizar la exposición, medidas de la dosis y duración de la exposición al fármaco, etc.)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3, p.10-11

6: Definición y medición de la exposición	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
En este apartado hay que definir el factor de exposición estudiado, incluyendo variables relacionadas.				
6.2 ¿El protocolo aborda la validez de la medición de la exposición? (Precisión, exactitud, necesidad de realizar una validación mediante revisión de texto en historias clínicas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6.3 ¿Está, la exposición, categorizada mediante ventanas de exposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6.4 ¿Se aborda la intensidad de la exposición (dosis, duración, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6.5 ¿Está la categorización de la exposición basada en el mecanismo biológico de acción y teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6.6 ¿Está/n identificado/s el/los comparador/es?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comentarios:

Se trata de un estudio de utilización, no se pretende medir y comparar exposición a diferentes fármacos, sino que el objetivo es describir los patrones de prescripción en esta enfermedad.

7: Definición y medición del evento de interés	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
7.1 ¿Especifica, el protocolo, los eventos primarios y secundarios (cuando corresponda) que se investigarán?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
7.2 ¿Describe, el protocolo, cómo se definen y miden los eventos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3, p.11
7.3 ¿Aborda, el protocolo, la validez de la medición de los eventos? (ej.: precisión, exactitud, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, necesidad de realizar una validación mediante revisión de texto en historias clínicas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comentarios:

Se recogerán eventos de la base de datos de diagnósticos al alta hospitalaria (CMBD)

<u>8: Sesgos</u>	SÍ	No	N/A	Nº Sección
8.1 ¿Aborda, el protocolo, formas de medir la confusión? (Ej., confusión por indicación)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.9, p.13-14
8.2 ¿Aborda, el protocolo, sesgos de selección, etc?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.9, p.13-14
8.3 ¿Aborda, el protocolo, el sesgo de información? (Ej., clasificación errónea de la exposición y los eventos, sesgo de tiempo inmortal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comentarios:

--

<u>9: Modificación de la medida del efecto</u>	SÍ	No	N/A	Nº Sección
9.1 ¿Aborda, el protocolo, la modificación del efecto por parte de otros/terceros factores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comentarios:

--

<u>10: Fuentes de datos</u>	SÍ	No	N/A	Nº Sección
10.1 ¿Describe, el protocolo, la/s fuente/s de datos utilizada/s en el estudio para la determinación de:				

10: Fuentes de datos	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
10.1.1 ¿La exposición? (Ej. Dispensación en oficina de farmacia, prescripción en atención primaria o atención especializada, dispensación en hospital, otros)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
10.1.2 ¿Los eventos? (Ej. Diagnósticos en episodios en la historia clínica de atención primaria, diagnósticos hospitalarios, otros)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
10.1.3 ¿Las covariables y otras características?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
10.2 ¿Describe, el protocolo, la información que se extraerá de la/s fuente/s de datos para definir:				
10.2.1 ¿La exposición? (Ej. Fecha de dispensación, cantidad de medicamento, dosis, duración del tratamiento, dosis diaria, tipo de prescriptor, indicación)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3, p.10-11
10.2.2 ¿Los eventos? (Ej. Fecha de ocurrencia del evento, evento múltiple, medida de la gravedad del evento)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3, p.10-11
10.2.3 ¿Las covariables y otras características? (Ej. Edad, sexo, historial clínico y de consumo de drogas, comorbilidades, medicaciones concomitantes, estilo de vida)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3, p.10-11
10.3 ¿Se describe el sistema de codificación que se va a utilizar para las diferentes variables, entre los disponibles en BIFAP, para:				
10.3.1 ¿La exposición?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
10.3.2 ¿Los eventos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12
10.3.3 ¿Las covariables y otras características?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4, p.11-12

Comentarios:

--

<u>11: Plan de Análisis</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
11.1 ¿Están descritos los métodos de análisis estadístico y los motivos de su elección?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7, p.12
11.2 ¿Se estima el tamaño muestral y/o la precisión estadística?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.5, p.12
11.3 ¿Se incluyen análisis descriptivos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7, p.12
11.4 ¿Se incluyen análisis estratificados?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7, p.12
11.5 ¿El plan describe métodos para el control analítico de la confusión?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7, p.12
11.6 ¿Se describen métodos para el control de la clasificación errónea de los eventos?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11.7 ¿Se describen métodos para el control de datos ausentes (missing-data)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11.8 ¿Están descritos los análisis de sensibilidad pertinentes?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Comentarios:

Se indica que se llevarán a cabo métodos analíticos para el control de variables confusoras, pero no se indican cuáles.

<u>12: Gestión de datos y control de calidad</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
12.1 ¿El protocolo proporciona información sobre el almacenamiento de datos? (Ej. Software y entorno de tecnologías de la información, mantenimiento de las BBDD, protección antifraude, archivo?)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.6, p.12
12.2 ¿Están descritos los métodos de aseguramiento de la calidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.8, p.13
12.3 ¿Existe un procedimiento / sistema para la revisión independiente de los resultados del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Comentarios:

--

<u>13: Limitaciones</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
<p>En este apartado debe describirse cualquier limitación potencial del diseño del estudio, fuente de datos, los métodos analíticos (incluyendo aquellos relacionados con los confusores, los sesgos, extrapolación de resultados, y errores aleatorios. Además, deben discutirse los métodos utilizados para minimizar el riesgo de errores y la validez de los mismos.</p>				
<p>13.1 ¿El protocolo analiza/discute el impacto de los resultados de:</p> <p>12.1.1 ¿El sesgo de selección?</p> <p>12.1.2 ¿El sesgo de información?</p> <p>12.1.3 ¿Confusores residuales o no medidos?</p> <p>(Ej., anticipación de la dirección y magnitud de dichos sesgos y soluciones adoptadas, validar mediante revisiones en la fuente de datos o datos externos , o métodos analíticos de este tipo de confusión)</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.9, p.13-14
<p>13.2 ¿Analiza/discute el protocolo la factibilidad del estudio (Ej. Tamaño muestral, o bien previsión del nº de pacientes expuestos disponibles para el estudio, duración del seguimiento en un estudio de cohorte, y resto de datos que permitan valorar la precisión de las estimaciones)</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.9, p.12

Comentarios:

--

<u>14: Cuestiones éticas / Protección de datos</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
14.1 ¿Se ha descrito que se cumplirán los requisitos relativos a la revisión del protocolo por un Comité de Ética de la Investigación / Comité de Ética de la Investigación con medicamentos)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.2, 10.3, p.14-15
14.3 ¿Se han descrito los requisitos de protección de datos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.3, p.15

Comentarios:

<u>15: Enmiendas y desviaciones</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
15.1 ¿Incluye el protocolo, una sección para documentar cómo se gestionarán en su caso las modificaciones relevantes y las desviaciones del protocolo?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Comentarios:

<u>16: Planes de comunicación de los resultados del estudio</u>	SÍ	No	N/ A	Nº Sección
16.1 ¿Se describe el plan de comunicación de los resultados del estudio? (Ej. Al CEIm, a REec, a la AEMPS)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13, p.17
16.2 ¿Se describen los planes para la difusión pública de los resultados del estudio, incluida su publicación?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13, p.17

Comentarios:

Firma del Investigador Principal:

Fecha: dd/mm/aaaa