CONVOCATORIA DE AYUDAS PARA EL FOMENTO DE LA CULTURA DE LA INNOVACIÓN PÚBLICA 2024

MODELO DE MEMORIA TÉCNICA

CATEGORÍA A. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ORIENTADOS A OBTENER NUEVAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS QUE SIRVAN PARA MEJORAR EL DISEÑO DE UNA POLÍTICA PÚBLICA

Referencia del proyecto: FCT-24-20488
Título: Uso de antipsicóticos en población infantil y adolescente en el SNS: proyecto en red con datos de vida real de cinco CCAA para informar las políticas de salud basadas en evidencias [Children and Adolescents Antipsychotic Research for Evidence-based Strategies – CARES].
Entidad: FISABIO (Unidad de Investigación en Servicios de Salud y Farmacoepidemiología, HSRP Unit)
CIF: G98073760
Representante legal: Mónica Pont Pérez
Responsable del proyecto: Isabel Hurtado
Administración pública colaboradora:
APE00000001: Administración General del Estado; APC00000001: Comunidad Autónoma de Andalucía; APC00000009: Comunidad Autónoma de Cataluña; APC00000015: Comunidad Autónoma del País Vasco; APC00000017: Comunidad Autónoma Valenciana

1. Justificación de la oportunidad del proyecto de investigación

Justificación

España es el país europeo con mayor prevalencia de problemas de salud mental entre niños/as y adolescentes. A su vez, y en línea con la progresión de carga de enfermedad mental en la población general, el consumo de fármacos antipsicóticos (AP) en España no para de crecer, con un aumento del 29% en la evolución anual del número de dosis diaria definidas por 1000 habitantes/día (DHD) dispensados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) en los últimos 12 años. Los AP se utilizan con frecuencia en patologías para las que no están autorizados, sin conocer de forma adecuada los potenciales efectos adversos y la relación riesgo/beneficio de uso en poblaciones y/o indicaciones no aprobadas. Esto es especialmente prevalente en el caso de población infantil y adolescente, puesto que estos se excluyen habitualmente de los ensayos clínicos aleatorizados de evaluación de la eficacia y seguridad de estos fármacos. En España no existen políticas específicas ni guías de recomendación de uso de AP en población infantil y adolescente actualizadas, pero sí hay evidencia de que estos se utilizan frecuentemente en indicaciones no autorizadas como autismo, TDAH, depresión o trastornos de la conducta, desconociendo cuál es su impacto en términos de resultados en salud en los jóvenes. Nos enfrentamos por tanto un aumento de patología mental y del uso de AP en población infanto-juvenil, pero desconocemos los patrones de utilización de dichos fármacos y el impacto clínico que tiene el tratamiento con AP. Es esencial arrojar luz sobre el uso de AP en jóvenes en nuestro país, como primer paso para desarrollar políticas que permitan su monitorización y optimización.

Uso de real-world data *para orientar y formular políticas de salud*

En los últimos años el desarrollo de bases de datos electrónicas clínico administrativas de base poblacional en el SNS (datos de vida real, o real-world data) está habilitando la capacidad de las Comunidades Autónomas (CCAA) de llevar a cabo estudios observacionales con una gran riqueza de información sociodemográfica, clínica y asistencial. Estos estudios permiten llevar a cabo diagnósticos de situación en relación con la actividad asistencial (qué se está haciendo, a quién, siguiendo qué criterios), así como examinar la efectividad y seguridad relativa (qué resultados, positivos o negativos, tiene lo que se hace sobre la salud de los pacientes) de las intervenciones que se realizan en práctica clínica. En este sentido, pueden ser de gran utilidad para la priorización (señalando potenciales áreas de actuación prioritarias), formulación (orientando o informando la

definición de medidas específicas y evaluación de las políticas públicas) y evaluación de las intervenciones que se llevan a cabo en práctica clínica, incluyendo la implementación de medidas y políticas sanitarias.

Objetivos del proyecto

-El objetivo del presente proyecto es informar el desarrollo de políticas de salud mental y uso racional de los AP en niños y adolescentes en España, generando información nueva, original y relevante sobre los patrones de uso de los fármacos AP en el entorno del SNS y analizando los aspectos de eficacia y seguridad más relevantes de las terapias empleadas en nuestra población infanto-juvenil. Esta información permitirá obtener un diagnóstico detallado de potenciales áreas de actuación en términos de salud pública y uso racional del medicamento. Para ello, el proyecto contará con la participación de las cuatro CCAA con mayor población del país (**Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid y Comunidad Valenciana**) así como el **País Vasco**. De este modo, **contaremos con datos de vida real sobre el 64% de la población española**, lo que permitirá que los resultados del proyecto sean representativos y transferibles a nivel de SNS.

2. Descripción del proyecto de investigación

Objetivos específicos del proyecto.

1. Describir las tendencias de utilización de AP en pacientes con edades comprendidas entre los 0 y los 19 años (por CCAA y para el conjunto de las CCAA): evolución temporal de volumen de recetas prescritas, de pacientes tratados con AP, evolución de las tasas de prevalencia e incidencia del tratamiento con AP. Se describirá la evolución para el total y por fármacos de mayor interés (aquellos con mayor nivel de prescripción). En todos los análisis descriptivos se atenderá a la estratificación de los análisis por diferentes gradientes de interés: franjas de edad (0-4, 5-9, 10-14, 15-19), sexo asignado al nacer, nivel de renta familiar, país de origen, etc.
2. Construir una cohorte dinámica (inicialmente 2015-2023) de pacientes con edades comprendidas entre los 0 y los 19 años en tratamiento con AP en las diferentes CCAA participantes en el proyecto. Se generarán diferentes subcohortes (agregadas y por CCAA) de iniciadores con los AP más prescritos.

Para cada una de las cohortes, se plantea diferentes objetivos descriptivos y analíticos:

- Se describirá características sociodemográficas y clínicas basales de pacientes que inician tratamiento con AP.
- Se describirá los patrones de manejo farmacoterapéutico en las diferentes cohortes: indicaciones prescritas, duración de los episodios de tratamientos, tratamientos concomitantes (p.e. antidepresivos, ansiolíticos, antiepilépticos), indicadores de adherencia a la medicación y análisis de la potencial inadecuación según la indicación de la prescripción. En todos los análisis descriptivos se atenderá a la estratificación de los análisis por diferentes gradientes de interés: franjas de edad (0-4, 5-9, 10-14, 15-19), sexo asignado al nacer, nivel de renta familiar, país de origen, etc.
- Se describirá la incidencia de eventos clínicos de interés en las cohortes de iniciadores.
- Se evaluará la seguridad comparativa de los principales AP en las principales indicaciones prescritas y/o en aquellas identificadas como prácticas a monitorizar, considerando una serie de potenciales eventos adversos: neurológicos, motores, psiquiátricos, gastroenterológicos, metabólicos, cardiovasculares, etc.
- Se evaluará la efectividad comparativa de los principales AP en las principales indicaciones prescritas o aquellas determinadas como prioritarias, empleando definiciones operativas adecuadas para definir medidas de resultados a partir de los datos de historia clínica disponibles en grandes bases de datos (incidencia de contactos con los servicios sanitarios por razón del trastorno para el cual se ha prescrito el AP, utilización de servicios sanitarios, uso de medicación concomitante, etc.

Métodos

Diseño Cohorte retrospectiva dinámica de base poblacional, que en la fase inicial estará integrada por todas las personas entre 0 y 19 años de las CCAA participantes que hayan recibido tratamiento con AP (ATC N05A) entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2023, que serán seguidos durante al menos 6 meses. Para los objetivos analíticos, se generarán diferentes subcohortes de iniciadores (tratamiento/episodio incidente) según fármaco de inicio para los AP e indicaciones más frecuentes.

Ámbito El estudio se llevará a cabo en la población cubierta por los sistemas autonómicos de salud de las CCAA

participantes, que dan cobertura a aproximadamente al 64% de la población española, y concretamente a más de 4 millones de individuos entre 0 y 19 años.

Población Se incluirán en la cohorte todos los pacientes que hayan recibido una prescripción o dispensación ambulatorias de un AP (ATC N05A) entre el 1 enero de 2015 y el 31 diciembre de 2023. Se definirá un tratamiento incidente cuando un sujeto no tenga ninguna prescripción de un AP durante los 6 meses previos a la fecha índice (fecha de la primera prescripción de un AP). Criterios de exclusión: 1) sujetos con limitaciones para el seguimiento a largo plazo (p.e. no empadronados) 2) Personas sin cobertura de la prestación farmacéutica por la AVS, principalmente las cubiertas por las Mutualidades Públicas (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) por las limitaciones para identificar su consumo farmacéutico ya que no están disponible en las bases de facturación de las CCAA.

Fuente de datos La información necesaria se obtendrá de los sistemas de información electrónica clínico-administrativa de las CCAA. Estos sistemas integran información sociodemográfica y clínica de corte longitudinal que permiten construir grandes cohortes poblaciones con una gran riqueza y granularidad de información a nivel de paciente individual (diagnósticos, tratamientos recibidos, pruebas de laboratorio, ingresos, urgencias, en definitiva la gran mayoría de contactos con el sistema sanitario) con las que analizar las características de los pacientes y los patrones de tratamiento, así como evaluar la exposición de dichas cohortes a diferentes intervenciones, en este caso a la prescripción de diferentes AP en diferentes indicaciones. Las covariables relacionadas con la prescripción, los pacientes, y con el sistema de salud se seleccionarán de las diferentes bases de datos utilizadas para este estudio en cada CCAA, y se llevará a cabo un trabajo de comprobación, depuración y enlace de las diferentes bases de datos en base a un modelo de datos común.

Medidas de resultado.

- Número de recetas prescritas y de pacientes tratados con AP para cada año de estudio
- Tasas de prevalencia e incidencia de los tratamientos con AP.
- Porcentaje de utilización en las indicaciones principales de los AP más frecuentes
- Resultados clínicos para todos los pacientes y para las subcohortes. Incidencia de:
  - Hospitalizaciones y visitas a urgencias por patologías relacionadas con la salud mental.
  - Hospitalización y visitas a urgencias por infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, infecciones bacterianas graves, fractura cadera.
  - Muerte por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.

El seguimiento finalizará en la primera fecha en que se produzca alguno de estos eventos: (1) muerte; (2) baja en el sistema de salud; (3) final del periodo de seguimiento; (4) Evento de interés. Se empleará un look-back de 12 meses para la obtención de información basal. Los ingresos se identificarán a través de los correspondientes códigos ICD9-CM y ICD-10 en el CMBD y urgencias. La información sobre la mortalidad se obtendrá a partir del Sistema de Información de Población (SIP).

Análisis. En primer lugar, se describirá la evolución temporal de prescripciones de AP en niños y adolescentes, y de pacientes tratados, para el total y por fármacos. Además, se estimarán las tasas de prevalencia e incidencia del tratamiento con AP. Posteriormente, se construirán las distintas cohortes de iniciadores con AP en las diferentes CCAA. Estas cohortes de iniciadores serán caracterizadas utilizando las variables sociodemográficas y clínicas basales y se describirán los patrones de manejo farmacoterapéutico: indicaciones prescritas, duración de los episodios de tratamiento, tratamientos concomitantes (p.e. antidepresivos, ansiolíticos, antiepilépticos) y análisis de la potencial inadecuación según la indicación de la prescripción. Para todos los análisis descriptivos se realizarán análisis por subgrupos (edad, sexo al nacer, nivel de renta familiar, país de origen, etc.)

Para los AP más frecuentes y las indicaciones principales se realizará un análisis para evaluar la seguridad y efectividad comparativa. En primer lugar, se estimará la incidencia de los eventos clínicos (de seguridad y efectividad) de interés en cada grupo comparador crudas y ajustadas mediante propensity scores (PS). Los PS se obtendrán mediante modelos de regresión logística multivariante que valoren la probabilidad de prescripción de cada AP (o grupo) en función de múltiples covariables. La estrategia principal será por intención

de tratar (intention-to-treat analysis). Para evaluar la asociación de los AP con los eventos clínicos de interés se emplearán modelos de regresión de Cox multivariantes, ajustados con las covariables basales y utilizando los pesos estabilizados procedentes de los PS (inverse probability of treatment weighting, IPTW). Se obtendrán los Hazard Ratio (HR) con sus respectivos IC95% de cada uno de los eventos, para para las distintas comparaciones. Como análisis secundarios se emplearán análisis por protocolo (per-protocol/on-treatment analysis), independientes para cada una de las subcohortes, donde el tiempo de seguimiento se verá censurado por muerte, fin de estudio o discontinuación en el tratamiento. Se considerará discontinuación la existencia de un periodo no cubierto con las recetas dispensadas. Se emplearán modelos similares a los utilizados en el análisis por intención de tratar. Por último, se realizarán análisis de sensibilidad considerándose distintos periodos mínimos de exposición, variaciones en la definición de discontinuación, etc.

Productos esperados El proyecto producirá los siguientes entregables:

1. Manuscritos científicos. Se contempla la publicación de 4 o 5 manuscritos en revistas científicas de referencia en las áreas de psiquiatría, pediatría o farmacoepidemiología situadas en el Q1 en el JCR, reportando los principales resultados del proyecto: a. Evolución de la utilización de AP en población joven: volumen de fármacos y pacientes, tipos de fármacos empleados, tasas poblacionales de prevalencia e incidencia de utilización, evolución por estratos de interés; b. Patrones de manejo farmacoterapéutico en las diferentes cohortes de iniciadores: características de los pacientes, características de los episodios de tratamiento, incluyendo indicaciones prescritas y patrones de potencial inadecuación; c. Seguridad y efectividad comparada de los tratamientos en las principales indicaciones en que se emplean en práctica clínica en población juvenil.
2. Informes de gestión. Elaboración de informes de gestión para las CCAA que incluyan los principales resultados del proyecto para la orientación y formulación de políticas sanitarias, así como recomendaciones explícitas de medidas de salud pública y uso racional del medicamento.
3. Difusión en congresos y redes sociales. Presentación de resultados del proyecto en congresos nacionales e internacionales de referencia en las áreas de psiquiatría, pediatría y farmacoepidemología; difusión de resultados en medios de comunicación especializados y generalistas; difusión continua de avances y resultados en redes sociales institucionales de las organizaciones implicadas en el proyecto; celebración de reuniones con los responsables políticos en las CCAA y el Ministerio de Sanidad para facilitar la traslación de los resultados del proyecto a la política sanitaria.

3. Consideraciones éticas

El proyecto se desarrollará conforme a la Declaración de Helsinki, las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies, la regulación europea y española sobre investigación biomédica, y la regulación europea (General Data Protection Regulation 2016/679; GDPR-2016) y española (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; LOPDP-2018) sobre protección de datos personales. El proyecto utilizará datos pseudoanonimizados transferidos tras la correspondiente autorización por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública (CSUSP) de la Comunidad Valenciana que será responsable de la anonimización y conservará la información necesaria para una posible reidentificación en los casos previstos legalmente. El proyecto será remitido para su aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valencia y su protocolo registrado en el Registro ENCEPP.

En cuanto a la ética en el desarrollo de políticas e intervenciones públicas, el proyecto se regirá y promoverá los preceptos rectores esenciales del SNS. Las políticas públicas promoverán: 1. la mejora del acceso universal, inclusivo y equitativo a la atención médica basada en la mejor evidencia científica disponible; 2. asignación eficiente de recursos escasos a las intervenciones de mayor valor terapéutico relativo; 3. promoción de la toma de decisiones clínicas informada y compartida; y 4. preservación de la privacidad y confidencialidad en los datos de salud. De este modo, se identificará los elementos éticamente relevantes de la actuación pública, así como las implicaciones para la salud y los derechos de las poblaciones afectadas por dicha actuación. Dado que las intervenciones que deriven del proyecto CARES estarán relacionadas con la mejora de la prescripción

médica de AP en población infanto-juvenil, estas se regirán por los cuatro pilares de la ética biomédica en la implantación de políticas públicas: promoción del derecho de los pacientes para tomar decisiones informadas e independientes (autonomía), obligación de no dañar innecesaria o injustificadamente (no-maleficencia), obligación de promover la salud de la población (beneficencia) y asignación responsable y no discriminatoria de los recursos para la salud mental (justicia social).

4. Factores de innovación

Los resultados del presente proyecto aportarán un avance sin precedentes en el ámbito de la farmacoepidemiología y las políticas sanitarias relacionadas con el manejo farmacoterapéutico con AP en población infanto-juvenil, tanto a nivel nacional como internacional.

El proyecto aportara información inédita sobre los patrones de utilización de AP en niños y adolescentes, las principales indicaciones y las características de los pacientes en los que se utilizan, así como los resultados en salud en términos de seguridad y efectividad de dichos fármacos según como se emplean en práctica clínica habitual en nuestro país. Esta información supone una aportación original y relevante en términos de conocimiento científico, ya que existe una falta alarmante de evidencia a nivel global sobre cómo se usan y qué efectos tienes los AP en población joven. Por otra, nuestros resultados permitirán la identificación de prioridades de actuación desde la política sanitaria y orientará la formulación de medidas específicas para mejorar el manejo farmacoterapéutico con AP de niños y adolescentes en España.

Finalmente, el presente proyecto contribuirá a desarrollar diferentes líneas de la Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2022-2026:

- Por un lado, el proyecto desarrollará una línea prioritaria de la Estrategia, de investigación sobre la presencia de trastornos mentales en la infancia y la adolescencia, así como de sus formas de presentación clínica y de los diferentes tratamientos que se desarrollen y de su evolución longitudinal. Igualmente, se desarrollará investigaciones sobre los factores sociofamiliares de las personas con problemas de salud mental, otra prioridad explicita de la Estrategia.
- Por otra parte, el proyecto contribuirá decisivamente a implementar prioridades de desarrollo de investigación y trabajo en red con datos electrónicos en el SNS. El estudio promoverá el trabajo multiCCAA en red utilizando los sistemas de información e investigación en salud mental con la finalidad de impulsar políticas de salud mental, impulsará la coordinación en materias de investigación e innovación en el SNS, así como la integración y mejora de los Sistemas de Información Sanitaria de las CCAA.

5. Presupuesto

En la presente convocatoria se solicita:

-Gastos de personal (92.000 €; 2 años): se requerirá la contratación de un investigador doctor junior que se incorpore como Gestor del Proyecto (ver punto 8. Organigrama). Ha de tener experiencia en los 2 perfiles necesarios para el proyecto, uno de data scientist, para el manejo de datos de diversas CCAA y su análisis estadístico, y otro de Project manager, ya que el proyecto requerirá una labor intensiva de coordinación dado que implica trabajar con 7 grupos del CIBERSAM, la obtención de datos clínicos electrónicos de 5 CCAA y la colaboración con las administraciones locales y nacionales (también habrá un responsable local de cada CCAA).

***La necesidad de su contratación deriva de la complejidad del proyecto que requiere por un lado desarrollo de scripts de extracción de datos, analizar la validez de los datos recibidos para verificar su calidad y homogeneidad mediante algoritmos complejos estandarizados, construir y consolidar bases de datos para análisis estadísticos; aplicar filtros para la construcción de cohortes poblacionales que conformen las poblaciones objetivo y aplicar las diferentes definiciones operativas para la creación de covariables, resultados clínicos y utilización de servicios de salud, análisis estadístico y redacción de informes y manuscritos. Y por otro lado, la coordinación con los grupos de investigación de las diversas CCAA, los responsables de la comunicación con las administraciones sanitarias locales y de obtención de datos, etc. Por todo ello se requiere un experto a tiempo completo con nivel de Doctor, y experiencia en estas tareas.

-Gastos de ejecución (3.500 €; 22% del total de gastos de ejecución): se solicita financiación para la publicación

de un manuscrito en open Access en una revista nacional o internacional situada en Q1 del JCR.
PRESUPUESTO GLOBAL DEL PROYECTO:
Gastos de personal: 345.672 €
• Personal contratado (138.000 €; 3 años): primer año cubierto por otras fuentes de financiación.
• Equipo investigación (363.034 €; a razón de 311.836 € por 3 primeros años + 51.526 € por el año post): Desglose de primeros 3 años: IP (dedicación al 33%: 44.100 €), comité ejecutivo FISABIO/CIBERSAM (dedicación al 10%: 57.678), resto equipo investigador (dedicación al 5%: 105.894); Último año: IP (dedicación al 10%: 6.615 €), comité ejecutivo FISABIO/CIBERSAM (dedicación al 5%: 9.613), resto equipo investigador (dedicación al 2%: 105.894). Personal aportado por las entidades participantes.
Gastos de ejecución: 15.600 €
• Gastos de difusión (8.600 €): Presentación de los resultados 3 reuniones científicas en 2º/3er año, 1 persona del comité ejecutivo (inscripción+viaje): 2 Reuniones Nacionales: 500 € + 600 € *2; y 2 Reuniones Internacionales: 1.600 € + 1500*2. Gasto cubierto por otras fuentes de financiación.
• Gastos de difusión (7.000 €): Publicación de 2 manuscritos en revista nacional o internacional en el Q1 del JCR. 1 publicación cubierta por otras fuentes de financiación.

6. Cofinanciación

El presente proyecto forma parte de una línea de investigación en salud mental en población infantojuvenil, en la que se reúnen los esfuerzos y expertise del CIBERSAM y el área HSRP de FISABIO, y dispone de un presupuesto conjunto de diversas fuentes de financiación para asegurar su viabilidad y sostenibilidad en el tiempo. Además de los recursos aportados por cada entidad en cuanto a personal técnico que colabora en el proyecto, hay diversas fuentes de financiación que lo soportan y le aportan autonomía financiera:
1. Se ha obtenido por parte del CIBERSAM y grupos investigadores colaboradores una aportación de 46.000 euros para llevar a cabo una primera fase de evaluación de la factibilidad del proyecto. El principal objetivo de esta fase es conocer con detalle las bases de datos de vida real de alcance poblacional de las CCAA que participan en el proyecto y evaluar la calidad y alcance de la información de dichas bases de datos en términos de su adecuación para conseguir llevar a cabo los objetivos del proyecto. Este presupuesto cubrirá 10 meses de un investigador doctor junior con experiencia en ciencia de datos (Data Scientist) y en coordinación de proyectos colaborativos (Project Manager).
2. Además, se financiará parcialmente con el presupuesto de la convocatoria Redes de Investigación Cooperativa Orientadas al Resultado en Salud (RICORS). El grupo responsable del proyecto (HSRP Unit) participa en dicha red desde el año 2022, concretamente en la Red RICAPPS de investigación en cronicidad y atención primaria, ref. RD21/0016/0006 (y desde el año 2016 en la anterior Red, REDISSEC). Con un presupuesto anual de alrededor de 100.000 € (mayoritariamente para personal).
3. Este proyecto es la continuación y ampliación al ámbito nacional de una línea ya existente que ha tenido financiación del ISCIII (PI17/02259) y de ayudas intramurales de FISABIO, además, se ha trabajado de forma simultánea en el CIBERSAM con diversos proyectos financiados por el ISCIII y fondos CIBER (ver proyectos del IP y grupo de investigación).
4. Está previsto presentar una propuesta en 2025 al ISCIII en la convocatoria de Proyectos de I+D+i en Salud.
La mayor parte de los costes de ejecución los asumirán las entidades coordinadoras de la propuesta (coste total de ejecución: 14.000 €; coste de ejecución solicitado en la presente convocatoria: 3.500 €).
En cuanto a la colaboración no dineraria, HSRP Unit colaborará estrechamente con los grupos de investigación de CIBERSAM, que formarán el núcleo operativo del proyecto, y que aportarán personal con expertise clínico y de investigación y una persona encargada del contacto con las autoridades sanitarias autonómicas, para una coordinación rápida y eficaz de su participación en el proyecto y su transferencia a la práctica. El HSRP Unit aportará, además, un perfil de Community Manager que ha participado en la elaboración del plan de difusión y que se encargará de su implementación durante el desarrollo del proyecto.

7. Cronograma

CRONOGRAMA Y TAREAS																	
		Periodo del proyecto (trimestres)															
Tareas	Responsables	Pre				Periodo solicitado								Post			
		Año 1				Año 2				Año 3				Año 4			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Reuniones investigadores FISABIO/CIBERSAM	CE	▌		▌	▌				▌				▌		▌		
Contrato de colaboración FISABIO/CIBERSAM	CE			▌	▌												
Informe detallando la disponibilidad y accesibilidad de información de cada CCAA	IH, GS, PC				▶	▶											
Cohorte preliminar CV	IH, PC, RC	▶	▶	▶	▶	▶	▶										
- Aprobaciones éticas y de cesión de datos	IH, PC, RC	▶	▶														
- Extracción de datos de la CV	IH, PC			▶	▶												
- Validación bases de datos de la CV	IH, PC				▶												
- Creación de una cohorte dinámica de niños y adolescentes tratados en la CV	IH, PC					▶	▶										
Protocolo de extracción de datos y análisis	IH, AG, PC			▶	▶	▶											
Modelo común de datos para las diferentes CCAA	IH, PC			▶	▶	▶											
Cohorte SNS	IH, PC, RC			▶	▶	▶	▶	▶	▶								
- Aprobaciones éticas y de cesión de datos	IH, PC, RC			▶	▶												
- Extracción de datos de las CCAA	IH, PC					▶	▶										
- Validación bases de datos de las CCAA	IH, PC						▶										
- Creación de una cohorte dinámica de niños y adolescentes tratados SNS	IH, PC							▶	▶								
Análisis estadístico	IH, GS, PC							▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶		
Refinar métodos y planificar contenido manuscritos e informes	PC, CE							▶	▶								
Discusión e interpretación de resultados	PC, IC, CE							▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	
Difusión: comunicaciones en reuniones científicas	CE, PC, IC									▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▌
Difusión: elaboración de informes de gestión	CE, PC, IC											▶	▶	▶	▶	▶	▌
Difusión: manuscritos	CE, PC, IC											▶	▶	▶	▶	▶	▌
Social media management	CE, CM							▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▶	▌

CE: Comité ejecutivo FISABIO/CIBERSAM (Isabel Hurtado; Aníbal García; Gabriel Sanfélix; Rafa Tabarés; Inma Baeza); IH: Isabel Hurtado; GS: Gabriel Sanfélix; RC: responsables CCAA comunicación con autoridades de las CCAA y obtención de datos; IC: investigadores colaboradores; PC: Personal Contratado; CM: Community manager; El área sombreada corresponde al periodo anterior y posterior al periodo para el que solicita financiación

Las tareas programadas se estructuran en 4 Work Packages solapados (WP) con diferentes responsables:

WP0. FASE PREPARATORIA DEL PROYECTO Y ESTUDIO VIABILIDAD. Esta fase incluye la elaboración del protocolo y definiciones operativas, preparación conceptual de la extracción de datos, obtención de las aprobaciones éticas y permisos para la extracción de datos y creación de un modelo común de datos para integrar la información de las diferentes CCAA; Para esto habrá sido clave el informe sobre disponibilidad y accesibilidad de información de cada CCAA realizado. En esta fase, y solapándose con el WP1, se creará una cohorte preliminar, con datos de la C.Valenciana. Esto nos permitirá identificar dificultades en cada una de las fases y diseñar el modelo de datos común, además de ayudarnos a refinar las definiciones operativas de las variables de interés. Periodo: Q1 periodo pre-solicitud-Q2 1er año periodo solicitado; Responsables: IH, AG, GS, PC, CE

WP1. EXTRACCIÓN DE DATOS Y CONSTRUCCIÓN DE LAS COHORTES. Esta fase incluye: Tarea 1. Extracción, validación y transformación de datos: Tras la solicitud de los datos específicos necesarios para este proyecto y la aprobación de su transferencia por parte de la Comisión de Acceso a los Datos, los técnicos de la entidad responsable de la extracción de datos elaborarán los scripts de extracción de datos tras reunirse con el IP y el investigador contratado. Una vez recibidos, se validarán (varias comprobaciones de homogeneidad, integridad y calidad) y se perfeccionarán. Tarea 2. Construcción de las cohortes y aplicación de las definiciones operativas: Los datos de todas las regiones participantes se recibirán por el centro coordinador a través de un servidor seguro y se transformarán en un formato común utilizando un modelo de datos común estandarizado. Se construirán las diferentes cohortes para el análisis estadístico. Por último, se aplicarán diferentes definiciones para la creación de covariables clínicas y sociodemográficas, así como de resultados clínicos. Este es un período

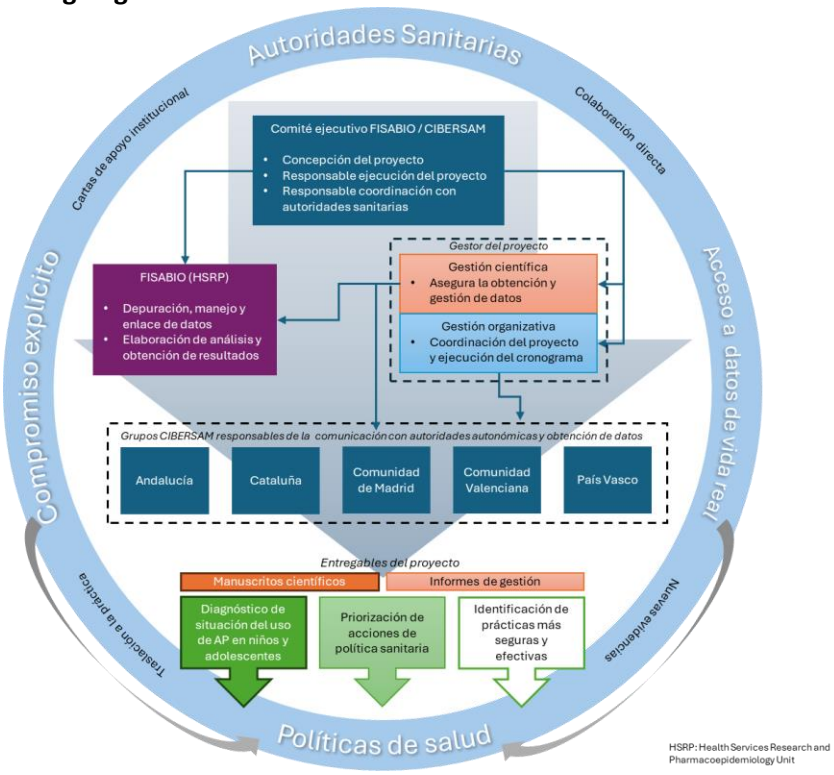
intensivo en manejo de datos que requerirá la contratación de personal experto (investigador doctor junior) en ciencia de datos, estadística, metodología de investigación y gestión de proyectos. Periodo: Q3 periodo pre-solicitud-Q4 1er año periodo solicitado; Responsables: IH, CE, PC.

WP2. REFINAMIENTO DE MÉTODOS Y PLANIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE LOS MANUSCRITOS CIENTÍFICOS, INFORMES Y OTROS PRODUCTOS DEL ESTUDIO. Esta fase se llevará a cabo parcialmente en paralelo al WP1, y tiene como objetivo refinar todos los detalles del método propuesto en el protocolo y definir la forma en que se estructurarán los manuscritos científicos e informes de gestión. Periodo: Q3-Q4 1er año periodo solicitado; Responsables: IH, CE, PC.

WP3. ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS. Tarea 1. Análisis estadístico: se desarrollan todos los objetivos del proyecto, incluyendo la descripción de la evolución del manejo de AP en población infantojuvenil, descripción de las características de los pacientes y patrones de manejo en cohortes de iniciadores, y la evaluación de la efectividad y seguridad comparada de las alternativas terapéuticas en las principales indicaciones prescritas; Tarea 2. Discusión e interpretación de resultados: Se realizará en primer lugar en cada CCAA, y junto con las autoridades sanitarias locales, y posteriormente, se discutirán en conjunto con todo el equipo investigador.Periodo: Q3 periodo pre-solicitud-Q4 1er año periodo solicitado; Responsables: IH, PC, CE.

WP4. DISEMINACIÓN Y TRASLACIÓN DE RESULTADOS. Tarea 1. Difusión de resultados: envío de 2 manuscritos a revistas científicas (D1 de JCR), y 3 presentaciones en reuniones científicas. El plan de difusión incluye también la difusión en medios especializados y generalistas por parte de la unidad de comunicación de FISABIO y la difusión a agentes clave de la organización sanitaria. Tarea 2. Social media management: 1) Página web con información y actualizaciones del proyecto; 2) Información del proyecto compartida por las instituciones implicadas en el proyecto tanto en medios electrónicos (social media) como en papel; 3) Ejecución de la estrategia de contenidos (creación, publicación y seguimiento) y evaluación de Insights. Tarea 3. Participación de las administraciones sanitarias en la investigación, para identificar mejores estrategias para reportar, comunicar, y trasladar nuestros resultados a la práctica clínica.Periodo: Q3 1er año periodo solicitado -Q4 año post solicitud; Responsables: PC, IC, CM, CE.

8. Organigrama



9. Recursos

El presente proyecto requiere fundamentalmente de los datos necesarios para su desarrollo, del equipamiento informático para su tratamiento y de los recursos humanos capaces de desarrollar con éxito un proyecto de gran envergadura que debe combinar conocimientos detallados en asistencia sanitaria/clínica, historia clínica electrónica, farmacoepidemiología, ciencia de datos y análisis estadístico.

1) El equipo investigador (integrado por investigadores de FISABIO y colaboradores de diversos centros clínicos que forman parte del CIBERSAM) cuenta con una dilatada experiencia en el desarrollo de este tipo de estudios y, cumpliendo siempre con las condiciones de confidencialidad y demás requisitos previstos en la legislación española, tiene capacidad para obtener los datos pseudonimizados necesarios para el desarrollo del proyecto.

2) El proyecto se llevará a cabo en la Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios y Farmacoepidemiología de FISABIO, centro dependiente de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana, que dispone de los recursos y equipamientos necesarios (instalaciones, equipos, servidores seguros, etc.) para desarrollar el proyecto durante el periodo solicitado.

3) El equipo investigador combina experiencia y conocimientos en todas las áreas necesarias para el desarrollo de este proyecto. Ha desarrollado con éxito proyectos previos en el área de salud mental (incluida la esquizofrenia), en población infantojuvenil y utilizando grandes bases de datos electrónicas de diversos orígenes (ver publicaciones y proyectos), participa en estudios de seguridad requeridos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y mantiene colaboraciones con grupos nacionales e internacionales en esta línea de investigación. Cuenta con miembros que aportan su experiencia clínico-asistencial, pero la alta exigencia de la construcción de las cohortes del estudio (múltiples bases de datos y fuentes de datos electrónicos, exhaustivos requisitos de gestión de datos y alto volumen de datos) y la necesidad de una buena coordinación (por la existencia de diversos agentes con diversos perfiles que deben estar perfectamente alineados para un desarrollo óptimo del proyecto) requiere la colaboración adicional de un experto en RWE/ciencia de datos, con capacidad y experiencia en coordinar este tipo de proyectos (que se solicita en el apartado correspondiente).

10. Plan de contingencia

Identificación del riesgo	Probabilidad	Impacto	Medidas correctivas
Problemas de accesibilidad a los datos de alguna CCAA	Media	Bajo	Se prevén dificultades en el acceso a los datos en alguna CCAA. Al tener acuerdos con las diversas administraciones estos problemas se minimizan. En el caso, menos probable, de no solventarse en alguna CCAA el proyecto seguirá adelante sin ella.
Retrasos en la descarga/entrega de los datos de algunas CCAA	Media	Bajo	Nuestra experiencia en este tipo de estudios nos permite anticiparnos a este tipo de retrasos, que normalmente se disminuyen con una buena comunicación y organización con los responsables de los sistemas de información de cada CCAA. Para ello, habrá un responsable de cada CCAA encargado de la comunicación con el servicio de sistemas de información y un gestor de proyecto en FSIABIO experto en manejo de datos y gestión de proyectos que coordinará el proceso.
Problemas de calidad de los datos de algunas CCAA	Media	Bajo	Tras la validación de los datos (calidad, exhaustividad, etc.) habrá CCAA que probablemente tengan que volver a realizar las extracciones. Esto está previsto en el calendario y no supondrá un impacto ni en los tiempos ni en los resultados. En el caso de que no puedan resolverse, la CCAA con problemas en algunos datos participará en los objetivos que le permitan la calidad y granularidad de sus datos clínicos.
Organizativos	Baja	Bajo	Por la naturaleza del proyecto (múltiples CCAA participantes, diversos grupos de investigación de diferentes instituciones, y autoridades sanitarias locales y nacionales) se prevé una alta complejidad en la coordinación de los agentes implicados en las distintas fases del proyecto. La amplia experiencia del equipo en proyectos colaborativos nacionales e internacionales y contratación de personal específico con experiencia en coordinación de este tipo de proyectos que pueda dar apoyo en este aspecto afianza la viabilidad del mismo.
Dificultades para la implementación de los resultados en políticas	Media	Medio	La traslación a las políticas sanitarias y a la práctica clínica de los resultados del proyecto es uno de los retos del proyecto. Esta fase requiere siempre que se den unas condiciones ideales para alcanzarse con éxito. En el proyecto actual se dan esas condiciones. Se han incluido desde el inicio a representantes de las autoridades sanitarias locales y nacionales involucrados en las estrategias

			de salud mental que podrían estar implicadas en el uso de los resultados del proyecto en políticas sanitarias. Estos han dado su apoyo institucional al proyecto. Y, además, hay un responsable local del equipo para mayor agilidad en la comunicación, un comité ejecutivo responsable global de la coordinación con las autoridades sanitarias, y un equipo con visión clínico asistencial. Todo ello ayudará en el diagnóstico de la situación, en la identificación de las prácticas óptimas y en la priorización de acciones.

11. Plan de comunicación

El plan de comunicación del proyecto CARES consta de los siguientes elementos:

1.Presentación de resultados del proyecto en congresos nacionales e internacionales: participación en 2 congresos nacionales y 2 congresos internacionales de referencia en las áreas de psiquiatría, pediatría y farmacoepidemología. Presentación de al menos un póster/comunicación oral en cada congreso. Ejecución: durante los años 3 y post.

2. Publicación de manuscritos en revistas científicas e informes de gestión: se prevé publicar 4 o 5 manuscritos científicos en revistas de alto impacto bibliométrico (Q1 en Journal Citation Reports, ver punto 2. para más detalle), así como informes dirigidos a las autoridades sanitarias recopilando las evidencias obtenidas y detallando potenciales aplicaciones a la mejora de la política de uso de AP en población infanto-juvenil. Ejecución: año 3 y post.

3. Concienciación sobre el proyecto y difusión de resultados en medios de comunicación especializados y generalistas: colaboración con los Departamentos de Comunicación de las autoridades sanitarias de las CCAA participantes y el Ministerio de Sanidad; comunicación del lanzamiento del proyecto, comunicación de resultados durante la duración del proyecto, difusión de recomendaciones de actuación pública derivada de las evidencias obtenidas, en los principales medios de comunicación convencionales a nivel nacional y autonómico. Ejecución: a lo largo del desarrollo del proyecto.

4. Concienciación sobre el proyecto y difusión continua de avances y resultados en redes sociales institucionales de las organizaciones implicadas en el proyecto, con tres objetivos: 1. Maximizar el alcance del proyecto en redes sociales clave (Linkedin, Instagram, X, Facebook, Youtube), 2. Generar interacción con publicaciones, comentarios, likes y compartidos, tanto con perfiles de corte especializado como con población general, y 3. Facilitar la concienciación a diversas audiencias sobre la importancia del proyecto, generando una visión positiva sobre la salud mental en población infanto-juvenil en la población. Ejecución: a lo largo del desarrollo del proyecto.

5. Puesta en común con los responsables políticos colaboradores en las CCAA y el Ministerio de Sanidad. Se prevé la celebración de una reunión conjunta de final de proyecto que para hacer balance de resultados, facilitar la traslación de los resultados del proyecto a la política sanitaria, y establecer una agenda común. Ejecución: al cierre del proyecto de investigación.

12. Experiencia de la persona responsable del proyecto de investigación

Isabel Hurtado, Doctora en Salud Pública. Investigadora de la Unidad HSRP de FISABIO e IP del nodo de la Comunidad Valenciana de la REDISSEC (2015-2020) y RICAPPS (2021-). Líder de la línea de investigación en Salud Mental de la Unidad HSRP. Investigadora principal o colaboradora en proyectos con financiación competitiva europeos, nacionales y en proyectos con financiamiento contractual. Amplia experiencia en ciencias de datos y estudios de cohortes, habiendo participado en proyectos con Real World Data, incluidos contratos con la EMA (Agencia Europea del Medicamento). Amplio conocimiento y experiencia en el uso de sistemas de información asociados a la historia clínica electrónica para la investigación.

Detalle de proyectos de investigación

Nº	Título del proyecto de investigación	Miembros del equipo y funciones	Entidad responsable
1	PI21/01413. Utilización y uso inadecuado de opioides 2011-2021. Cohorte poblacional en cuatro comunidades autónomas (Estudio OPI-SNS)	IP: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador:ISCIII
2	PI17/02259. Manejo de la esquizofrenia en práctica clínica. Adecuación,	IP: Isabel Hurtado	FISABIO

	adherencia y resultados clínicos (Hospitalizaciones y Mortalidad) en una cohorte poblacional.		Financiador:ISCIII
3	UGP-15-245. Adherencia al tratamiento antipsicótico en pacientes esquizofrénicos: un estudio transnacional con datos poblacionales.	IP: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador: FISABIO
4	RD21/0016/0006. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primara y Promoción de la Salud (RICAPPS).	IP gr Valencia: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador:ISCIII
5	RD16/0001/0011. Retics investigación en servicios de salud orientados a enfermedades crónicas (REDISEC).	IP gr Valencia: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador:ISCIII
6	Strengthening use of real-world data in medicines development metadata for data discoverability & study replicability. MINERVA (ref:EMA/2017/09/PE/16).	Investigadora Colaboradora: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador: European Medicines Agency.
7	Study on impact of COVID-19 infection and medicines in pregnancy. CONSIGN (ref: EMA/2017/09/PE/11)	Investigadora Colaboradora: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador: European Medicines Agency.
8	FINEGUST: FINErenone druG Utilization Study and assessment of Temporal changes following availability of different treatment options in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and chronic kidney disease (CKD)	Investigadora Colaboradora: Isabel Hurtado	FISABIO Financiador: RTI Health Solutions.

Detalle de artículos científicos

Nº	Referencia del artículo	Enlace al artículo
1	Gamon, V.; Hurtado, I.; Salazar-Fraile, J.; et al. Treatment patterns and appropriateness of antipsychotic prescriptions in patients with schizophrenia. Sci Rep. 2021 Jun 29;11(1):13509	https://doi.org/10.1038/s41598-021-92731-w
2	Serra-Burriel, M.; Hurtado, I.; Sanfelix-Gimeno, G.; et al. Cost-Sharing Increase,Medication Adherence, and Hospitalizations in Schizophrenia Patients: A Natural Experiment. Clin Pharmacol Ther. 2021 Dec;110(6):1490-1497	https://doi.org/10.1002/cpt.2283
3	Sultana, J; Hurtado, I; Bejarano-Quisoboni, D; et al. Antipsychotic utilization patterns among patients with schizophrenic disorder: a cross-national analysis in four countries. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Jul;75(7):1005-1015	https://doi.org/10.1007/s00228-019-02654-9
4	Catalá-López F; Ridao M; Hurtado I; et al. Prevalence and comorbidity of autism spectrum disorder in Spain: study protocol for a systematic review and meta-analysis of observational studies. Syst Rev. 2019;8(1):141	https://doi.org/10.1186/s13643-019-1061-1
5	Hurtado, I.; Robles, C.; Garcia-Sempere, A.; et al. Long-term use of prescription opioids for non-cancer pain and mortality: a population-based, propensity-weighted cohort study. Public Health. 2024:232:4-13	https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.04.009
6	A Garcia-Sempere; I. Hurtado; C. Robles; et al. Initial opioid prescription characteristics and risk of opioid misuse, poisoning and dependence: retrospective cohort study. BMJ Qual Saf . 2023;33(1):13-23	https://doi.org/10.1136/bmjqs-2022-015833
7	Garcia-Sempere A; Hurtado I; Peiro S; et al. Impact of Three Safety Interventions Targeting Off-label Use of Immediate-Release Fentanyl on Prescription Trends: Interrupted Time Series Analysis. Front Pharmacol. 2022:13:815719	https://doi.org/10.3389/fphar.2022.815719
8	Garcia-Sempere, A.; Orrico-Sanchez, A.; Munoz-Quiles, C.; et al. Data Resource Profile: The Valencia Health System Integrated Database(VID). Int J Epidemiol . 2020;49(3):740-741e	https://doi.org/10.1093/ije/dyz266

13. Experiencia del resto del equipo de investigación

Aníbal García, Doctor en Farmacología, con 25 años de experiencia en el campo biomédico, específicamente en el sector farmacéutico público y privado. Desde 2016, enfocado en investigación utilizando datos de la vida real en la Unidad HSRP de FISABIO. Perfil multidisciplinar con expertise en metodología y farmacoeconomía. Amplia experiencia en análisis de la calidad de la atención sanitaria, en evaluación de los efectos causales entre intervenciones y resultados de salud en el mundo real, y en la evaluación del impacto de políticas.

Gabriel Sanfélix (PharmD, PhD) Director del HSRPU, Jefe de la Unidad HSRP de FISABIO. Experto en generación de evidencia en la práctica clínica habitual (RWE) en la evaluación de la calidad asistencial y la evaluación de la efectividad y seguridad de intervenciones y medicamentos. Su trabajo ha sido reconocido por instituciones como Harvard School of Public Health. Artículos JCR: 100+; índice h: 22; Proyectos Nacionales Competitivos: 27 (PI:7), Internacionales: 6 (PI de Grupo: 6), Contratos: 19; Tesis Doctorales: 6.

Clara Rodríguez, Doctora en Salud Pública., Ex investigadora visitante del Centro de Epidemiología Slone, Boston. Lidera la línea de investigación de farmacoepidemiología perinatal en la Unidad HSRP (FISABIO).

Experta en farmacoepidemiología cardiovascular (incluidos estudios de eficacia y seguridad de medicamentos mediante RWD y métodos avanzados). Amplio conocimiento y experiencia en el estudio de cohortes de embarazo (nacionales e internacionales) y resultados en salud de los niños.

Francisco Sánchez, Doctor en Ingeniería Industrial y Producción. Ha trabajado en distintos centros de Investigación en Salud, y desde 2020 es investigador de la Unidad HSRP (FISABIO). Ha participado múltiples proyectos nacionales e internacionales, y participa activamente en múltiples estudios con la Agencia Europea del Medicamento. Experiencia en gestión de bases de datos complejas, análisis estadístico avanzado, modelos de datos comunes e inferencia causal.

Celia Robles, Licenciada en biotecnología, Máster en bioestadística. Actualmente realizando la Tesis Doctoral. Tiene experiencia en gestión de bases de datos de los sistemas de información asociados a la historia clínica electrónica (HCE) para la investigación, aspecto fundamental en este proyecto. Tiene experiencia con las bases de datos administrativas y clínicas tanto de la Comunidad Valenciana como de otras Comunidades Autónomas.

La **Dra. Martínez Díaz-Caneja** desarrolla una amplia actividad clínica, investigadora y docente en salud mental en el Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del H. General Universitario Gregorio Marañón desde hace 15 años. Sus principales áreas de interés son los trastornos psicóticos, las intervenciones preventivas y la psicofarmacología del desarrollo, campos en los tiene más de 130 publicaciones, 30 proyectos nacionales e internacionales y 110 presentaciones en congresos. Es la coordinadora científica del grupo de investigación del IPSMarañón desde junio de 2014 y co-IP del grupo CB/07/09/0023 del CIBERSAM desde 2017.

Dra. Laura Sevilla. Psiquiatra especialista en Psiquiatría del Niño y del Adolescente en el Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del H. General Universitario Gregorio Marañón. Doctora en medicina con mención internacional y premio extraordinario de doctorado. Autora de diversas publicaciones científicas (https://orcid.org/0000-0002-6471-0402).Actualmente investigadora colaboradora en un proyecto europeo y receptora como IP del premio para la investigación AEPNYA 2022, y de una beca de formación avanzada de la Fundación Alicia Koplowitz en Karolinska Institutet (2017-2019).

La **Dra.Baeza**, psiquiatra infantil y de la adolescencia, consultora senior del Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil, Hospital Clínico de Barcelona, donde coordina el Programa de Psicosis Incipiente. Doctora en Medicina. A nivel investigador, es jefe del grupo G04 del CIBERSAM, adscrita al IDIBAPS y estudia la psicosis de inicio en la infancia y la adolescencia con un enfoque multimodal (riesgo genético y clínico de psicosis, primeros episodios psicóticos y efectos secundarios de los AP). Índice H=39).

La **Dra.Calvo** es Jefe de Sección del Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil del Hospital Clínic de Barcelona, donde también es responsable de la Unidad de Alta Especialización para niños y adolescentes con Autismo. Doctora en Medicina, máster en neuropediatría y profesora asociada de Psiquiatría de la Universidad de Barcelona. Forma parte del grupo de investigación CIBERSAM y del IDIBAPS, dedica sus proyectos al estudio etiopatogénico y de nuevos tratamientos para trastornos del neurodesarrollo y trastorno obsesivo-compulsivo.

Dr. **Josep Antoni Ramos.** Psiquiatra y Doctor en Psiquiatría y Psicología Médica. Jefe del Servicio de Psiquiatría, presidente de la Comisión de Innovación del Hospital Universitario Vall Hebrón, líder del Grupo de investigación en Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones del Instituto de Investigación y co-líder del grupo 27 del CIBERSAM. Profesor Titular en la UAB. Copreside la red ADHD del ECNP. H-index:68, (orcid:0000-0003-1622-0350). Colabora con asociaciones de afectados de salud mental en la lucha contra el estigma y su divulgación científica.

Dra. Silvia Alemany. Psicóloga, Máster en Biología Humana y Doctora en Biodiversidad. Post-doc en ISGlobal y posteriormente contrato Miguel Servet (CP22/00026). H-index de 22 (orcid:000-0002-7925-6767), posee la acreditación I3 y colabora en diferentes consorcios internacionales. Su investigación se centra en el estudio de factores genéticos y ambientales en salud mental y la identificación de grupos de alto riesgo, así como la mejora la predicción de trastornos psiquiátricos.

Montserrat Dolz. Médico, especialista en Psiquiatría infantil. Jefa del Área de salud mental infanto-juvenil de HSJD en Barcelona. El interés por la psicosis de inicio precoz empezó durante la residencia donde realicé una

estancia de 4 meses en el IOP Kings College of London. Posteriormente con una Beca Koplowitz fui a UCLA (California). Inicié una línea de investigación centrada en estados mentales de alto riesgo para la psicosis en población infantil y juvenil. En 2023, con una beca MBAE (ISCIII) realice una estancia de investigación en la Universidad de Harvard en Boston.

Josep Maria Haro, Director de Investigación e Innovación del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, profesor asociado en la Universidad de Barcelona. Formado en Epidemiología y Salud Pública en Johns Hopkins y especializado en psiquiatría en Hospital Clínic. Más de 500 publicaciones. Ha investigado epidemiología de trastornos mentales, envejecimiento saludable y resultados de tratamientos. Es IP CIBERSAM y ha coordinado proyectos europeos (ATHLOS, SYNCHROS eIMPROVA).

Benedicto Crespo. Coordinador del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía, Director Unidad Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Catedrático de Psiquiatría, Universidad de Sevilla, e Investigador Principal Grupo Psiquiatria Traslacional, Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Nathalia Garrido es Médico Psiquiatra Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, y Doctora en Biomedicina e Investigación Clínica. Labor clínica en la Unidad de Salud Mental infantil y del adolescente del Hospital Virgen del Rocío mediante contrato competitivo Joan Rodés que permite compaginar la asistencia clínica con la investigación de alta calidad. Es referente en una consulta específica de diagnóstico complejo y tratamiento de Trastornos del Espectro Autista y sus comorbilidades.

Rafael Tabarés es Catedrático de Psiquiatría-Universitat de València, Investigador Principal (CIBERSAM), director de la Unidad de Investigación en Autonomía Personal, Dependencia y Trastornos Mentales Graves de la Universitat de València. Colaborador Senior del Institute for Health Metrics and Evaluation y de la University of Washington – USA. Ha publicado más de 250 artículos científicos (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=tabares-seisdedos&sort=date). Ha sido Comisionado de la Presidencia de la Generalitat Valenciana para la Salud Mental, Drogodependencias y Conductas Adictivas.

Vicent Balanzá. Profesor Titular de Psiquiatría-Universitat de València. Su labor clínica la realiza en la Unidad de Salud Mental Catarroja-Hospital La Fe. Es referente nacional e internacional en Trastorno Bipolar, Estilos de Vida, hábitos saludables y salud mental en el contexto de la educación universitaria. Ha publicado más de 150 artículos científicos (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=balanza-martinez&sort=date)

Iñaki Zorrilla. Facultativo especialista en Psiquiatría. Adjunto del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba desde 2010. Coordinador de la Unidad de Ensayos Clínicos de Bioaraba 2017-2021. Trabaja en el centro de excelencia investigadora del Hospital Universitario de Álava, CIBERSAM G-10, donde es viceIP. Ha colaborado en la actividad investigadora participando tanto en proyectos de investigación, como la difusión y publicaciones de los mismos. Desde 2016 forma parte del Comité de Ética de investigación de la OSI Araba. Ostenta el cargo de Presidente de la Sociedad Vasconavarra de Psiquiatría desde 2020.

Ana González Pinto, Catedrática en psiquiatría, Jefa de servicio en psiquiatría del Hospital Universitario de Álava, directora científica del CIBER en el área de salud mental. Desde 1997 ha contado con un Proyecto Público Nacional del ISCIII, en áreas de Trastorno Bipolar y Etapas Tempranas de Psicosis. Índice H: 60. Su investigación tiene una perspectiva traslacional, buscando la interacción entre factores biológicos y ambientales en la fisiopatología y el tratamiento de las enfermedades mentales graves.

Detalle de proyectos de investigación

Nº	Título del proyecto de investigación	Miembros del equipo y funciones	Entidad responsable del proyecto
1	PI23/00625.Hacia una intervención estratificada en psiquiatría: Predicción de trayectorias de riesgo y resiliencia para la salud mental en una muestra transdiagnóstica de jóvenes (proyecto PREMY)	IP: Covadonga Martínez Diaz-Caneja	Hospital Gregorio Marañón Financiador:ISCIII
2	PI22/00464. Predictive models based on genetic, transcriptomic and miRNA data for ADHD: a multi-omics approach	IP: JA. Ramos-Quiroga	Hospital Vall d'Hebron Financiador: ISCIII
3	PI21/00090. Estudio multicéntrico longitudinal sobre marcadores de	IP: Montserrat Dolz	Hospital Sant Joan de Déu

	predicción de la transición a psicosis en niños y adolescentes con riesgo de psicosis: el papel del estrés intrauterino.		Financiador: ISCIII
4	PI23/00881.Estilos de vida y aptitud física y sus correlatos biológicos como marcadores de síntomas de depresión y ansiedad en estudiantes universitarios: estudio de casos y controles anidado en la cohorte UNILIFE-M	IP: Vicente Balanzá	Universitat de Valencia Financiador: ISCIII
5	TED2021-132346B-I00.Desde la hipótesis a la validación usando ciencia de datos: reutilización de fármacos en esquizofrenia como caso de estudio (SchizoRWD)	IP: Benedicto Crespo	FISEVI. Financiador: Ministerio de Ciencia e Innovación
6	PMP21/00051. Estudio integral de variación genética y molecular de una cohorte española de autismo y diseño de algoritmos de diagnóstico genético y de biotipos terapéutico	IP: Nathalia Garrido	Hospital Virgen del Rocío Financiador: ISCIII
7	H2020 – 965381. - ManagemenT of chronic cardioMetabolic diseasE and treatment diScontinuity in adult ADHD PAtieNts (TIMESPAN)	IP: JA. Ramos-Quiroga	Hospital Vall d'Hebron Financiador: European Commission H2020
8	U01MH124639. PRONET: Psychosis-Risk Outcomes Network	IP: Celso Arango, Covadonga Martínez	Hospital Gregorio Marañón Financiador: NIH

Detalle de artículos científicos

Nº	Referencia del artículo	Enlace al artículo
1	Arango C, Martín-Babarro J, Abregú-Crespo R, et al. A web-enabled, school-based intervention for bullying prevention (LINKlusive): a cluster randomised trial. EClinicalMedicine. 2024;68:102427.	https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102427
2	Baeza I, Fortea A, Ilzarbe D, et al. What Role for Long-Acting Injectable Antipsychotics in Managing Schizophrenia Spectrum Disorders in Children and Adolescents? A Systematic Review. Paediatr Drugs. 2023;25(2):135-149.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x
3	Gómez-Lumbreras A, Garcia Sangenis A, Prat Vallverdú O, et al. Psychotropic use in children and adolescents in Scandinavia and Catalonia: a 10-year population-based study. Psychopharmacology (Berl). 2021 ;238(7):1805-1815.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x
4	Garrido-Torres N, Rocha-Gonzalez I, Alameda L, et al. Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2021;51(14):2307-2320.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x
5	GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2204-2256.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x
6	Mar J, Larrañaga I, Ibarrondo O, et al. Incidence of mental disorders in the general population aged 1-30 years disaggregated by gender and socioeconomic status; UPRIGHT Consortium. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2023;58(6):961-971.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x
7	Garrido-Torres N, Marqués Rodríguez R, Alemany-Navarro M, et al. Exploring genetic testing requests, genetic alterations and clinical associations in a cohort of children with autism spectrum disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry . 2024	https://doi.org/ 10.1007/s00787-024-02413-x
8	Olaya B, Moneta MV, Plana-Ripoll O, et al. Association between mental disorders and mortality: A register-based cohort study from the region of Catalonia. Psychiatry Res. 2023; 320:115037.	https://doi.org/10.1007/s40272-023-00558-x

14. Colaboración e interdisciplinariedad

El presente proyecto plantea un esfuerzo coordinado entre FISABIO de la Comunitat Valenciana y el CIBERSAM, red de investigación biomédica en salud mental del Instituto de Salud Carlos III, para la generación de nuevas evidencias en el ámbito de la salud mental infanto-juvenil en nuestro país que orienten el diseño de políticas de uso de AP en población infanto-juvenil, para cuya consecución es esencial la colaboración de las administraciones públicas sanitarias del SNS. En este sentido, el proyecto tiene relevancia para el conjunto del SNS y se llevará a cabo en cinco CCAA, y por tanto se ha obtenido cartas de colaboración por parte de cada una de las CCAA participantes en el proyecto así como por parte del Ministerio de Sanidad. Dicha colaboración, que de hecho ya se ha iniciado puesto que se ha compartido con los firmantes de las cartas de colaboración un informe ejecutivo al que han podido realizar sugerencias, se desarrollará en diversos frentes a lo largo de la realización del proyecto:

a. Remisión de informe ejecutivo del proyecto a los firmantes de las cartas de colaboración, con el fin de que conozcan el proyecto en detalle y en su caso aporten sugerencias de mejora (realizado).

b. Facilitación por parte de las autoridades sanitarias del acceso a los sistemas de información clínica de las CCAA para la extracción de los datos de vida real necesarios para llevar a cabo el estudio. Este es un elemento

de colaboración esencial del proyecto, siendo los datos de práctica clínica diría la materia prima del presente proyecto, a partir de la cual se han de obtener las evidencias sobre patrones de uso y resultados de los AP en población infanto-juvenil.

c. Elaboración de informes de gestión para las autoridades sanitarias colaboradoras, que sinteticen los principales resultados obtenidos en términos de recomendaciones de política sanitaria: diagnóstico de situación, detección de potenciales áreas prioritarias de actuación, identificación de práctica fármaco terapéuticas más seguras y efectivas, cuando se emplean en la población real del SNS.

d. Celebración de reuniones con las autoridades sanitarias para desglosar los resultados obtenidos, facilitar su interpretación, y promover su traslación a medidas concretas de política sanitaria (por ejemplo, guías y recomendaciones de práctica clínica, intervenciones de revisión de la medicación, incluyendo estrategias de de prescripción, campañas de salud pública, acciones formativas para personal asistencial, indicadores de calidad de la prescripción, etc.).

Las cartas de colaboración certifican el amplio apoyo institucional del proyecto y han sido firmadas por diversos cargos de alta responsabilidad en materia de política sanitaria y salud mental en las administraciones participantes: el responsable de la Oficina Autonómica de Salud Mental y Adicciones de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana; la directora general de Cuidados y Atención Sanitaria de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; la Directora de Asistencia Sanitaria del País Vasco; el Director del Plan Director de Salud Mental y Adicciones del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña , así como la Comisionada de Salud Mental del Ministerio de Sanidad. Ver cartas de apoyo(https://www.dropbox.com/scl/fi/050scvw27tdekauw5198s/Cartas_administraci-n.zip?rlkey=6a71odd5lju4fnlsi5iejltlu&st=vr1o8z8r&dl=0)

El estudio CARES es un proyecto interdisciplinar que aúna investigadores con una destacada experiencia en la farmacoepidemiología y el manejo de datos de vida real por parte FISABIO, e investigadores clínicos de la Psiquiatría y la Psiquiatría de la Infancia y la Adolescencia de diferentes instituciones en las distintas CCAA (H.Virgen del Rocío en Andalucía; H.Clínic, H.Sant Joan de Déu y H.Vall d'Hebrón en Cataluña; H.Gregorio Marañón en Madrid; H.de Basurto en el País Vasco y la Universitat de Valencia en la Comunidad Valenciana), todas ellas consorciadas al CIBERSAM. Su interdisciplinariedad y experiencia avala la viabilidad y consecución del presente estudio y, a la vez, garantiza la interpretación de los resultados que se obtengan, para su traducción en guías y recomendaciones necesarias.

15. Impacto y mecanismos para su evaluación

El proyecto CARES tendrá un impacto directo en la formulación de una política pública de salud mental infanto-juvenil y uso racional de fármacos AP en nuestro país. En primer lugar, se identificará las áreas prioritarias para el desarrollo de políticas específicas: fármacos de mayor utilización, indicaciones más prescritas, perfiles de pacientes de mayor intensidad y/o crecimiento del uso, etc. A continuación se formulará diferentes recomendaciones específicas de actuación en función de la evidencia generada, desarrollando recomendaciones exhaustivas, basadas en la evidencia, de utilización de fármacos AP en población infanto-juvenil, de modo pionero a nivel internacional; identificando prácticas de manejo farmacoterapéutico prioritarias, en base a los resultados de seguridad y efectividad de las diferentes alternativas terapéuticas; o identificando prácticas a evitar o eliminar (p.e. deprescripción). Finalmente, se establecerá una estrecha colaboración con las autoridades sanitarias que apoyan y participan activamente en el proyecto, con el fin de asegurar que su desarrollo se alinea plenamente con las necesidades informativas y operativas de dichas administraciones, a la vez que se las acompañará en el desarrollo de políticas concretas de actuación. En fases ya posteriores al desarrollo del presente proyecto, y una vez implantadas las medidas de política sanitaria, existe igualmente un compromiso por parte del grupo investigador con nuestros interlocutores en las CCAA y Ministerio de Sanidad para evaluar el impacto de la implantación de dichas medidas sobre la calidad del manejo con AP de la población infantil y adolescente en el SNS, y así establecer un círculo virtuoso de mejora continua en este ámbito.