CONVENIO DE COLABORACIÓN Y APOYO EN ESPECIE PARA LLEVAR A CABO CONJUNTAMENTE EL PROTOCOLO DENOMINADO **“REGISTRO MULTINACIONAL DEL MUNDO REAL, PARA DETERMINAR LA GESTIÓN Y CALIDAD DE CUIDADO DE LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2, HIPERTENSIÓN, INSUFICIENCIA CARDIACA Y /O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.”** EN ADELANTE **“EL PROTOCOLO**”, QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN, ADELANTE “**EL INSTITUTO”**, REPRESENTADO EN ESTE ACTO POR SU DIRECTOR GENERAL EL **DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**, QUIEN ES ASISTIDO POR EL DR. CARLOS ARTURO HINOJOSA BECERRIL, ENCARGADO DE LA ATENCIÓN Y DESPACHO DE LOS ASUNTOS DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN POR UNA SEGUNDA PARTE **ASTRAZENECA, S.A. DE C.V.,** EN ADELANTE **“ASTRAZENECA”**, REPRESENTADA EN ESTE ACTO POR JULIO ALBERTO ORDAZ LÓPEZ, POR UNA TERCERA PARTE EL **DR. GERARDO PAYRÓ RAMÍREZ** ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA, EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL Y COOORDINADOR DEL ESTUDIO, ADSCRITO A “EL INSTITUTO” A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ “**LAS PARTES”**, MISMAS QUE SE SUJETAN AL TENOR DE LAS SIGUIENTES DECLARACIONES Y CLÁUSULAS:

**D E C L A R A C I O N E S.**

**I. DECLARA EL “INSTITUTO” POR CONDUCTO DE SU REPRESENTANTE:**

1. Que es un Organismo Público Descentralizado de la Administración Pública Federal y que dentro de sus facultades se encuentran las de coadyuvar al funcionamiento y consolidación del Sistema Nacional de Salud, así como la de proporcionar consulta externa y atención hospitalaria a la población que requiera atención en su área de especialización y afines, en las instalaciones que para el efecto disponga, realiza actividades de investigación científica en el campo de la Salud, de conformidad con los artículos 1º y 45 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 14 y 15 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales; 1º; 2, fracciones III. IV, VII y IX; 6º fracciones I y II; 9 fracción V; 37, 39 fracción IV y 41 de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud y de los Artículos 3 fracciones I, II del Estatuto Orgánico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de Los Lineamientos para la Administración de Recursos de Terceros Destinados a Financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.
2. Que **“EL INSTITUTO”** realiza proyectos de investigación en materia de salud, de conformidad con lo que prevén los artículos 3º fracción IX; 96; 100 fracción V1 de la ley general de salud; 3º; 113;114;115;116 y 120 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, así como en las disposiciones contenidas en el reglamento interior de la comisión interinstitucional de investigación en salud y los lineamientos para la administración de recursos de terceros destinados a financiar proyectos de investigación de los institutos nacionales de salud; mediante fondos externos que proporcionan los patrocinadores, mediante la celebración de convenios de concertación, cuyo objeto no corresponde a actividades de prestación de servicios independientes, toda vez que dichos fondos o recursos no forman parte del patrimonio de **“EL INSTITUTO”,** sino que los administra para financiar proyectos o protocolos de investigación.

## Que el **Doctor José Sifuentes Osornio,** en su calidad de Director General de “**EL INSTITUTO”** cuenta con las atribuciones suficientes para celebrar el presente Convenio de Concertación, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19, fracción I de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud en correlación con los artículos 37, 38 y 39 de la Ley de Planeación.

## Que **“EL INSTITUTO”** tiene su domicilio en la Avenida Vasco de Quiroga, número 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, en la Ciudad de México, con Registro Federal de Contribuyentes INC710101 RH7, el cual señala para todos los efectos legales del Convenio.

1. Que **“EL INSTITUTO”** cuenta con la infraestructura e Investigadores altamente capacitados para desarrollar el Proyecto o Protocolo de Investigación, en los términos que más adelante se señalan.

**II. DECLARA “ASTRAZENECA” POR CONDUCTO DE SU REPRESENTANTE LEGAL :**

1. Es una sociedad anónima de capital variable legalmente constituida conforme a las leyes mexicanas según consta en la escritura pública número **44,045 de fecha 12 de agosto de 1959**, otorgada ante el Notario Público No. 54 del Distrito Federal (ahora Ciudad de México), Licenciado Graciano Contreras e inscrita en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio del Distrito Federal (ahora Ciudad de México) bajo el número 65, a fojas 324, libro tercero, volumen 452 de la Sección de Comercio.

1. Que ha modificado sus estatutos sociales en diversas ocasiones, siendo la más reciente aquella correspondiente a la reforma del objeto social que consta en la escritura pública número 106,702 de fecha 15 de octubre de 2021, otorgada ante el Notario Público No. 221 de la Ciudad de México, Licenciado Francisco Talavera Autrique, cuyo primer testimonio quedo inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio de la Ciudad de México en el folio mercantil electrónico N-2019016456.
2. Que su representante legal cuenta con las facultades suficientes para obligarla en los términos y condiciones estipuladas en el presente Convenio, según lo acredita mediante la Escritura Pública **102, 436** de fecha 04 de mayo de 2021 otorgada ante la fe del Licenciado Francisco Talavera Autrique, titular de la Notaría Pública número 221 del Distrito Federal, las cuales no le han sido limitadas, modificadas o revocadas en forma alguna.
3. Que se encuentra debidamente inscrita en el Registro Federal de Contribuyentes bajo la clave AST-961231 B69.
4. Que entre su principal giro de negocios se dedica a la fabricación, comercialización, exportación e importación de productos farmacéuticos, así como a todas las demás actividades que influyen y contribuyen al avance de la ciencia de la medicina.
5. Que su domicilio para todos los efectos del presente Convenio se ubica en Periférico Sur, Número 4305, piso 5, Colonia Jardines en la Montaña, Delegación Tlalpan, C.P. 14210 en esta Ciudad de México, Distrito Federal, en el Edificio denominado Torre Platinum II.
6. Que su representado desarrollo el protocolo denominado **“Registro Multinacional del Mundo Real, para determinar la Gestión y Calidad de cuidado de los Pacientes con Diabetes tipo 2, Hipertensión, Insuficiencia Cardiaca y /o Enfermedad Renal Crónica.”**
7. Que su representada tiene interés en celebrar con **EL INSTITUTO** el presente **CONVENIO** para participar en la ejecución de **EL PORTOCOLO**, proporcionando para su ejecución los equipos médicos descritos en los anexos A y B del presente convenio.

**III.** DECLARA “**EL INVESTIGADOR”**, POR SU PROPIO DERECHO.

**III.1** Que es una persona física con conocimientos, habilidades y destrezas para celebrar el presente Convenio y para obligarse como como Coordinador del Estudio.

**III.2** Que actualmente ejerce la **ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA** con número de cédula profesional **7876703** y que posee la experiencia necesaria para llevar a cabo **“EL PROTOCOLO”** y cuenta con los conocimientos necesarios para llevar a cabo el proyecto o protocolo de investigación, en los términos que más adelante se señalan.

**III.3** Que conoce el contenido de “**EL PROTOCOLO**” así como de todas y cada una de las disposiciones éticas y normativas a las que tendrá que ajustarse para el desarrollo de ese protocolo, comprometiéndose a no realizar actividades contrarias a esas disposiciones ni a las Políticas y Lineamientos que rigen en **“EL INSTITUTO”** para tales efectos.

**III.4** Que previamente a la implementación de **EL PROTOCOLO** obtendrá las autorizaciones Sanitarias requeridas para su implementación.

**III. DECLARAN LAS PARTES QUE:**

1. Que han negociado de buena fe los términos y condiciones del presente Convenio, a través de sus representantes debidamente acreditados, y que tienen pleno conocimiento de sus implicaciones jurídicas.
2. Que en este acto **se reconocen mutuamente** la personalidad con que se ostentan, con la intención de quedar legalmente obligados bajo los términos del presente Convenio, y por lo tanto proceden a celebrar el presente Convenio cuya naturaleza y alcance de las obligaciones y derechos inherentes a la celebración del presente Convenio.
3. Que tienen pleno conocimiento de lo que aportará cada una de ellas para la ejecución de **EL PROTOCOLO.**
4. Que es su deseo celebrar el presente Convenio, sin que medie vicio alguno en su consentimiento, de conformidad con los términos y condiciones contenidos en el mismo.

**C L Á U S U L A S**

**PRIMERA. OBJETO.** El presente Convenio tiene por objeto establecer los términos, condiciones y las bases de colaboración bajo las cuales se llevará a caboel protocolo denominado: “**Registro Multinacional del Mundo Real, para determinar la Gestión y Calidad de cuidado de los Pacientes con Diabetes tipo 2, Hipertensión, Insuficiencia Cardiaca y /o Enfermedad Renal Crónica**”, en adelante **EL PROTOCOLO** que tiene como objeto contribuir al avance del conocimiento científico, así como a la satisfacción de las necesidades de salud del país, conforme a lo establecido estrictamente en **“EL PROTOCOLO”,** y mediante los recursos que **“LAS PARTES”** proporcionen conjuntamente en los alcances de sus atribuciones.

**SEGUNDA. COLABORACIÓN. “LAS PARTES”** acuerdan que se llevará a cabo “**EL PROTOCOLO”** conforme a las normas correspondientes, así como toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que se apliquen, conforme a lo dispuesto en la Ley General de Salud, al Código de Ética de **“ASTRAZENECA”** y a toda la legislación que sea aplicable a la **COLABORACIÓN.**

Cualquier modificación a “**EL PROTOCOLO”** que proponga alguna de “**LAS PARTES”**, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas, y contar con la autorización de los respectivos Comités, si así se requiere, en caso contrario, la modificación no será procedente.

**TERCERA. APORTACIONES DE LAS PARTES. “LAS PARTES”** acuerdan que para el desarrollo de **“EL PROTOCOLO”**, trabajarán de forma conjunta realizando cada uno las siguientes aportaciones:

**“EL INSTITUTO”** colaborara con: 1) la selección y diagnóstico oportuno de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida o conservada; 2) la implementación y difusión del programa de educación médica continua dentro de las labores que se realizan en la clínica de insuficiencia cardiaca; y 3) permitiendo que el modelo que se ha implementado sea reproducido en otros hospitales.

**“EL INSTITUTO”** participará en el modelo epidemiológico Discover iCaReMe Registry, aportando información de los pacientes que cumplen los criterios de interés sobre enfermedades cardiometabólicas y renales, dando seguimiento y contribuyendo con la generación de evidencia científica dentro de este modelo multinacional.

**LAS PARTES** realizarán investigación clínica, incluyendo la generación de documentos para la promoción de mecanismos de prevención de enfermedades cardiovasculares con enfoque en insuficiencia cardiaca.

Por su parte **“ASTRAZENECA”,** aportará en calidad de préstamo a **“EL INSTITUTO”,** para el desarrollo de “**EL PROTOCOLO”,** el equipo que se describe a continuación: 1) Equipo marca Kosmos® de la compañía EchoNous (“**LOS EQUIPOS”)** con las siguientes características:

|  |
| --- |
| **CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS** |
| * Kosmos es un equipo portátil; un ultrasonido guiado por inteligencia artificial (IA) para imágenes de alta resolución del corazón. * El Kosmos Bridge pesa 652 gr (23oz) mientras que el Torso tiene un peso de 227 gr (8oz). El rango de frecuencia del dispositivo del Torso oscila entre 50 Hz y 60 Hz mientras que la pantalla ofrece una alta resolución de 1,920 x 1,200 pixeles. * El Kosmos Bridge es una tableta con diseño adaptado QC Snapdragon que puede conducir todas las funciones computacionales de inteligencia artificial por sí sola. No requiere conectividad en la Nube, asegurando la protección de los datos de pacientes y hospitales y evitando interrupciones en el servicio durante el escaneo. * Los datos pueden compartirse con facilidad en los entornos de cuidado de la salud al conectarse sin interrupciones a sus sistemas de información tecnológica sin conectividad de internet. La tableta tiene capacidad de almacenamiento interno de 128 GB y puede también soportar almacenamiento remoto. * El dispositivo Kosmos es el **único escáner portátil para** ultrasonidos que genera en tiempo real imágenes de ultrasonido utilizando la técnica *echo-pulse ultrasound*. Éste asegura aprendizaje profundo utilizando imágenes de alta calidad y algoritmos para resultados precisos. * La plataforma también contempla un amplio **conjunto de aplicaciones de aprendizaje profundo clínico planeadas** para su programa de 12 a 24 meses. Ésta permite desplegar sus cálculos de inteligencia artificial a médicos clínicos al tiempo que realiza tareas clínicas como la fracción de expulsión calculada con base en inteligencia artificial (*AI-calculated ejected fraction*). |

**CUARTA. ENTREGA DE LOS EQUIPOS.** **“ASTRAZENECA”** realizó los trámites y gestiones necesarios para llevar a cabo la entrega de los equipos, descritos es la cláusula tercera y en el **ANEXO C**, al **INSTITUTO**.

Las partes reconocen que desde el pasado 17 de octubre de octubre del 2023, **“ASTRAZENECA” entrego a “**en el domicilio del **INSTITUTO**; LOS EQUIPOS, previamente a haber obtenido todas las autorizaciones sanitarias, que, en su caso, requieran, y obligándose a cubrir todos los que se hayan generado en los términos del presente Convenio de Colaboración y del **ANEXO C,** denominado(***ACTA DE ENTREGA DE EQUIPO EN COMODATO CON EL INSTITUTO***).

A partir de la fecha descrita, en que **“ASTRAZENECA”** haga entrega de los **“DISPOSITIVOS EN ESTUDIO”** en sus instalaciones, “**EL INSTITUTO**” será responsable de su almacenamiento y uso en los términos descritos en EL **PROTOCOLO** y en el presente Convenio.

**LAS PARTES** acuerdan que el proceso para la devolución de los **EQUIPOS**, será acordado a la conclusión de la vigencia del presente Convenio, todos los gastos corren a cargo de **“ASTRAZENECA”.**

**QUINTA**. **MANTENIMIENTO.** Durante la vigencia del presente Convenio, **“EL INSTITUTO“ no dará servicios de mantenimiento preventivo ni correctivo a “LOS EQUIPOS”**, por lo que, en caso de requerirse algún tipo de mantenimiento **preventivo**, **“EL INSTITUTO** deberá de solicitarlo a través de notificación por escrito a **“ASTRAZENECA**, **con al menos 3 meses de anticipación**, al domicilio establecido en la Cláusula **VIGÉSIMA PRIMERA.**

**LAS PARTES** acuerdan que, en caso de que **EL INSTITUTO** requiera que se realice **mantenimiento correctivo** a **LOS EQUIPOS**, lo solicitará en el momento que lo requiera, mediante notificación **por escrito** al domicilio establecido en la **Cláusula VIGÉSIMA PRIMERA** en cualquier tiempo durante la vigencia del presente Convenio.

**LAS PARTES** acuerdan que **ASTRAZENECA** tendrá un plazo **de 10 días hábiles** para atender la solicitud de mantenimiento **correspondiente** y correrá con los costos que se generen.

Así mismo, **“EL INSTITUTO”** se obliga frente a **“ASTRAZENECA”** a responder por cualquier daño parcial o total causado a **“LOS EQUIPOS”**, siempre y cuando el daño sea por causas imputables a **“EL INSTITUTO”, derivado de un mal uso de los equipos o de negligencia en su utilización.**

**SEXTA. REPARACIONES. “ASTRAZENECA”** se obliga expresamente a cubrir todos los gastos de reparación, incluyendo materiales y refacciones, que se requieran para corregir el mal funcionamiento de **“LOS EQUIPOS**”, salvo defecto de fábrica, por especificación del fabricante o instrucciones, o bien por el deterioro y/o desgaste que **LOS EQUIPOS,** materia del presente Convenio sufran con el paso del tiempo y el uso debido del mismo. **“EL INSTITUTO”**, se obliga a dar aviso inmediatamente a **“ASTRAZENECA”** del daño causado a **“LOS EQUIPOS”**, para proceder a su inmediata reparación.

**SÉPTIMA. COLABORACIÓN. LAS PARTES** acuerdan que se llevará a cabo **LA COLABORACIÓN** conforme a lo dispuesto en la Ley General de Salud, al **Código de Ética de ASTRAZENECA** y a toda la legislación vigente de Organismos Nacionales e Internacionales que sean aplicables**. “ASTRAZENECA”** será responsable de obtener y mantener vigentes las autorizaciones sanitarias que se requieran para la implementación del Protocolo.

Cualquier modificación a **LA COLABORACIÓN** que proponga alguna de **LAS PARTES**, deberá ser por escrito y aceptada de conformidad por las mismas.

**OCTAVA. DETALLES DE LA COLABORACIÓN.**

**8.1** Tanto **ASTRAZENECA** como **EL INSTITUTO** trabajará en conjunto para llevar a cabo la ejecución de **EL** **PROTOCOLO**, conforme a las obligaciones establecidas a continuación:

| **ACTIVIDADES A CARGO DE ASTRAZENECA** | **ACTIVIDADES A CARGO DE EL INSTITUTO** |
| --- | --- |
| **DIAGNÓSTICO OPORTUNO** | |
| * Colaborar con **EL INSTITUTO** en el desarrollo conjunto de materiales de concientización de enfermedades Cardio-Renal-Metabólicas enfocados a pacientes y profesionales de la salud, a través de material bibliográfico, a través de material impreso para pacientes con información general de las enfermedades. | * Identificar las necesidades de diagnóstico y atención primaria, así como la forma en la cual las **PARTES** puedan colaborar en beneficio de los pacientes. * Cumplir con los requerimientos de documentación interna de **“ASTRAZENECA”** para la entrega de los materiales (e.g. contrato patrocinio, solicitud de donativos, etc.) |
| **EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA** | |
| * Desarrollar y colaborar en iniciativas de Educación Médica Continua para fomentar el conocimiento en torno a las enfermedades Cardio-Renal-Metabólicas, de conformidad con las siguientes actividades descritas en **EL PROTOCOLO**: (i) Características sociodemográficas y clínicas; (ii) Patrones de gestión de la enfermedad para enfermedad primaria y comorbilidades, incluyendo detección, diagnóstico y enfoque de tratamiento; (iii) Utilización de recursos de cuidado de la salud; (iv) Resultados clínicos (con enfoque específico sobre IC y ERC). * Capacitar al personal de **EL INSTITUTO** en el manejo de la plataforma de iCAREME Registry. Se realizará una reunión de investigadores y/o participantes al inicio del estudio y **“ASTRAZENECA”** resolverá dudas o problemas con su uso. * **“ASTRAZENECA”** dará soporte y mantenimiento continuo a la plataforma de iCAREME Registry, cubriendo los costos que de éste se generen. | * Identificar a los profesionales de la salud que participarán en las actividades y asignar los espacios correspondientes para la impartición de la Educación Médica Continua, en caso de requerirse. * Identificar al personal de salud que recibirá la capacitación para llevar a cabo dicho registro en la plataforma. |
| **MODELO OPERATIVO “DISCOVER ICAREME REGISTRY [NCT03549754]”** | |
| * Implementar el Modelo Operativo en **EL INSTITUTO,** en donde a pacientes con Diabetes Tipo 2 (DT2) y múltiples factores de riesgo se les invite por medio de un consentimiento informado a formar parte de este nuevo modelo de atención y a que sus datos de manera anónima sean utilizados en el proyecto de investigación denominado “**Discover iCaReMe Registry [NCT03549754]”,** el cual será sometido a aprobación con el **Comité de Ética e Investigación.** * Brindar las herramientas y recursos necesarios para la implementación del Modelo Operativo en **EL INSTITUTO,** mismos que consistirán en una aplicación móvil **y portal móvil Cardio Care** desarrollado para **EL INSTITUTO.** | * Identificar la necesidad de los médicos y de los pacientes para la implementación del Centro de Excelencia para el manejo de DM2 en **EL INSTITUTO** * Designar al coordinador de estudio, que en el presente caso será el **DR. GERARDO PAYRÓ RAMÍREZ** Jefe del Departamento de Cardiología, para la ejecución del proyecto que se encargará primordialmente de la captura de consentimiento informado y registro de las variables específicas del protocolo en la plataforma. * Entregar a **“ASTRAZENECA”** un acuse de recibo por el equipo entregado en comodato para la implementación del Modelo Operativo. |
| **GENERACIÓN DE EVIDENCIA** | |
| * Codificar la información obtenida de los pacientes para mantenerla de manera anónima, ésta será manejada sólo por el personal designado por parte de **EL INSTITUTO** y el personal médico de **“ASTRAZENECA”** para la elaboración de material de **divulgación científica**. Dicha información será obtenida directamente del registro médico Discover iCaReMe Registry,. Por lo que, todos los datos serán completamente **desagregados y disociados**. Las partes reconocen que no intercambiaran datos personales. * Aprobar dicho material (manuscritos, posters o presentaciones en congresos nacionales o internacionales) por ambas **PARTES.** * Asignar en conjunto con **EL** **INSTITUTO** a los autores de las publicaciones resultantes. * Apegar el Estudio de la **Vida Real** No Intervencional a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki, así como a toda la regulación sanitaria que a nivel nacional e internacional sea aplicable. * Brindar a **EL INSTITUTO** las **aplicaciones tecnológicas** consistentes en una aplicación móvil y en el portal móvil Cardio Care que permitan mejorar la atención médica **DEL INSTITUTO**, apoyar la educación médica continua e iniciativas de generación de evidencia clínica y científica. | * Designar al personal encargado de manejar la información obtenida de los pacientes para que ésta se mantenga anónima. * Revisar y aprobar en tiempo y forma el material de divulgación científica en colaboración con **“ASTRAZENECA”**, mismos que consisten en generación de evidencia a través de publicaciones conjuntas. * Colaborar en la asignación de los autores de las publicaciones resultantes. * Colaborar en la Generación de Evidencia en apego a las buenas prácticas clínicas y a la declaración de Helsinki, así como a toda la regulación que aplique de manera local. * Identificar las necesidades en temas de insuficiencia cardiaca relacionadas con el proyecto; colaborar en la planeación y ejecución de la evidencia; e impulsar el uso de las aplicaciones tecnológicas que ayuden a registrar e informar a los pacientes **DEL INSTITUTO.** * Realizar, a través del **EQUIPO** la caracterización específica de las **alteraciones cardiovasculares estudiadas**. El uso del **EQUIPO** será para fines de investigación de **“ASTRAZENECA”** y del Departamento de Cardiología **DEL INSTITUTO.** * EL **INSTITUTO** realizara cada una de las actividades descritas, en la medida de sus posibilidades. |
| **OTRAS ACTIVIDADES** | |
| * Apoyar en la publicación de estudios/reportes para la incidencia y estadística nacional en el área Cardio-Renal-Metabólico, acorde a los procesos de aprobación, documentación y políticas de **“ASTRAZENECA”** vigentes para llevar a cabo estas publicaciones. | * Notificar el interés de publicar estudios/reportes para la incidencia y estadística nacional en el área Cardio-Renal-Metabólico con previa anticipación a **“ASTRAZENECA”** para que ésta pueda someter las publicaciones a los procesos de aprobación, documentación y políticas de **“ASTRAZENECA”** vigentes en tiempo y forma. |
| * Colaborar de manera ética y responsable a efecto de resolver necesidades particulares del **EL INSTITUTO** a través de material bibliográfico, material impreso para pacientes con información general de las enfermedades y a través de las aplicaciones tecnológicas establecidas en el presente instrumento. | * Identificar las necesidades **DEL INSTITUTO** en temas de salud y la forma en la cual las **PARTES** pueden colaborar en apego de la legislación mexicana. |
| * Aportar a **EL INSTITUTO** los elementos necesarios para cumplir con los objetivos de **EL PROYECTO** de conformidad con las especificaciones convenidas por **LAS PARTES**,lo que incluyeun responsable que desde **“ASTRAZENECA”** que dará seguimiento a la ejecución de las distintas iniciativas referidas en el presente convenio. | * Designar a un representante **DEL INSTITUTO** que dé seguimiento desde su ámbito de acción a la ejecución de las distintas iniciativas referidas en el presente convenio. * En este caso se nombra al Doctor **GERARDO PAYRO RAMÍREZ**, adscrito al Departamento de Cardiología, **EN SU CALIDAD DE INVESTIGADOR PRINCIPAL** |
| **APLICACIÓN TECNOLÓGICA** | |
| * **ASTRAZENECA** otorgará a **EL INSTITUTO** una sublicencia limitada, temporal, gratuita, intransferible y no exclusiva que le permita acceder y usar la aplicación de manera gratuita, durante la vigencia del presente Convenio, sin perseguir fines de lucro, con los mismos alcances jurídicos y materiales en que le fue otorgada la Licencia de software desarrollado por ***Wundertec México, S.A. de C.V.,*** y en los términos establecidos en el **ANEXO A.** La duración de dicha licencia será acorde a la vigencia del presente convenio. | * Proporcionar datos e información estadísticos a **ASTRAZENECA**, por lo que no proporcionará ninguno que permita identificar o hacer identificable a una persona. Los datos que **EL INSTITUTO** proporcionará se obtendrán directamente del uso de la aplicación y serán los señalados en el **ANEXO A** del presente instrumento. |

**8.2 ÚNICAMENTE PARA FINES INFORMATIVOS DE ASTRAZENECA,** en el presente Convenio, **“ASTRAZENECA”**, cuya vigencia pactada entre **LAS PARTES** será **de (03) tres años;** En el marco del presente Convenio, **EL INSTITUTO** no recibirá ninguna aportación financiera por parte de “**ASTRAZENECA”** solamente la aportación en especie, consistente en COMODATO del equipo descrito en la cláusula tercera, en los términos establecidos en el presente Convenio.

**“ASTRAZENECA”, de forma interna contempla una inversión en la ejecución del PROTOCOLO, por un monto máximo aproximado de** **$2,500,000.00 (Dos millones quinientos mil pesos 00/100 MN)**. En caso de que dicho monto sea superado, las **PARTES** se comprometen a recalcular dicho monto máximo e incluirlo en un Convenio Modificatorio para actualizarlo en un término no mayor a 30 días naturales, previo a que se supere el monto original, únicamente por así requerirlo **“ASTRAZENECA”** distribuirá dicho monto máximo como se señala a continuación:

* **Costos Aproximados asociados al Proyecto:**
* Pago único de Wundertec $200,000
* Mantenimiento App $384,000
* Alojamiento en la nube $48,000
* Registro iCaReme $292,320
* Equipo $210,000 (Kosmos)

**\*Promoción y Materiales para Pacientes y/o profesionales de la salud** $ 60,000

**\*Educación Médica Continua y Generación de evidencia** $250,000

En el marco del presente Convenio, **LAS PARTES** acuerdan que todas las aportaciones mencionadas anteriormente son **descritas en el presente instrumento para un control administrativo de** **“ASTRAZENECA”** y contemplan las proyecciones financieras equivalentes al apoyo en especie que realiza para el desarrollo de **EL PROYECTO**. **LAS PARTES** precisan que “**EL INSTITUTO**” no recibirá ninguna aportación financiera por parte de “**ASTRAZENECA**”.

**8.3 LAS PARTES** han acordado que la ejecución de **LA** **COLABORACIÓN** no supondrá una obligación a ningún médico para adquirir, prescribir, recomendar el uso de los productos y servicios de cualquiera de **LAS PARTES**.

**NOVENA . COMODATO**. **“ASTRAZENECA”** otorga en comodato al **INSTITUTO**, el equipo Kosmos® descrito en la cláusula tercera, (en adelante “**EL EQUIPO**”) así como en los **ANEXOS D Y E**, para la ejecución del **PROTOCOLO**, de conformidad con los términos establecidos en el presente Convenio .

Asimismo, **EL INSTITUTO** estará obligado a poner toda diligencia en la conservación del **EQUIPO**, y será responsable de todo deterioro que esta sufra por su culpa, así como de responder de la pérdida del **EQUIPO** si lo emplea en uso diverso o por más tiempo del convenido de conformidad con la vigencia del presente instrumento, aun cuando dicho **EQUIPO** sobrevenga por caso fortuito.

En caso de terminación del presente Convenio, ya sea por el fin de su vigencia o por acuerdo de **LAS PARTES, EL INSTITUTO** estará obligado a realizar la devolución del **EQUIPO** cedido en Comodato por **ASTRAZENECA**, en las condiciones en las que lo recibió.

**DÉCIMA. AMPLIACIÓN DE LA COLABORACIÓN**. **LAS PARTES** aceptan y se comprometen que en caso de que exista Ia necesidad de ampliar **LA COLABORACIÓN** pactada se podrá ampliar Ia misma, o bien sumar otros padecimientos que en lo particular **LAS PARTES** consideren de especial importancia para Ia comunidad médica de **EL INSTITUTO.** Para ello **LAS PARTES** deberán suscribir un Convenio Modificatorio en donde detallarán el nuevo padecimiento y las actividades a realizar por cada una de ellas, revisado, negociado y aprobado por cada una de **LAS PARTES**.

**DÉCIMA PRIMERA. VIGENCIA. EL INSTITUTO** conviene con **ASTRAZENECA** que el presente Convenio estará vigente por un periodo de **tres (03) años** contados a partir de la fecha de su firma. Dicha vigencia podrá ser ampliada de común acuerdo entre **LAS PARTES,** mediante Convenio Modificatorio, siempre y cuando se notifique por escrito al menos, con 30 días naturales de anticipación a Ia fecha de vencimiento.

Lo anterior, sin perjuicio del derecho de **LAS PARTES** de dar por terminado el Convenio de manera anticipada cuando así convenga a sus intereses, pero que siempre medie previo aviso por escrito a con por lo menos treinta (**30) días naturales** de anticipación a Ia fecha en que desee surta efectos Ia terminación anticipada de esta relación contractual, previa notificación y autorización de los comités y de las autoridades sanitarias que hayan aprobado la ejecución de **EL PROTOCOLO**.

**DÉCIMA SEGUNDA. INDEPENDENCIA LABORAL Y DE LAS PARTES. LAS PARTES** convienen expresamente en que **EL INSTITUTO** y **ASTRAZENECA** serán en todo tiempo patrón único y exclusivo de su propio personal. Por lo anterior, **EL INSTITUTO** y **ASTRAZENECA** son los únicos y exclusivos responsables y obligados, sin contar con obligados solidarios ni sustitutos respecto de Ia relación laboral que sostienen con su personal en términos de los ordenamientos legales laborales.

Cada una de **LAS PARTES** es persona independiente de Ia otra y de ninguna manera, podrán considerarse como representantes legales de su contraparte contractual, ni que se le ha otorgado derecho o autoridad diferente a Ia que por virtud de este Convenio se le otorga, para no generar una posible obligación o responsabilidad, expresa o tácita. La relación legalmente contractual entre **LAS PARTES** será Ia de personas independientes que contratan respecto de **LA COLABORACIÓN** que se consigna en el presente Convenio.

**DECIMA TERCERA . CONFIDENCIALIDAD.** **“LAS PARTES”** durante el **PROYECTO** de Investigación y después de la terminación o expiración del Convenio acuerdan guardar estricta confidencialidad respecto de las **actividades y la información que se proporcionen mutuamente**, derivada de la ejecución de **“EL PROTOCOLO”** y del presente Convenio, por lo que no se podrá revelar a terceros y sólo se difundirá a los empleados o colaboradores que deban conocerla en virtud de su participación en **“EL PROTOCOLO”,** a menos que dicha información sea requerida por autoridad facultada para tales efectos o tenga clasificación de pública de acuerdo a la normatividad aplicable que en materia de confidencialidad y transparencia rige a **“EL INSTITUTO”.**

**LAS PARTES** reconocen expresamente que las funciones que desarrollarán en relación con las obligaciones consignadas en el presente Convenio, las pondrán en contacto con los secretos industriales, técnicos, operacionales y comerciales de Ia otra parte, **LAS PARTES** utilizarán mutuamente la información intercambiada, en términos de lo establecido en el presente Convenio, considerando dicha información como Secreto Industrial en términos de los artículos 163 y 166 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial.

**LAS PARTES** se obligan a mantener en secreto y bajo estricta confidencialidad, toda Ia documentación e información que reciban de la parte reveladora con relación al presente Convenio, o cualquier otra información que directa o indirectamente tuviera conexión con los negocios y operaciones de fa parte reveladora, que sea debidamente marcada como confidencial.

Aunado a lo anterior, **LAS PARTES** se obligan a que solo por razones de mandamiento judicial, podrán revelar Ia información y secretos a que se refieren las disposiciones del presente Convenio, sujeto a que en caso de que dicho supuesto se exteriorice, previo, notificara en privado y por escrito a Ia contraparte a fin de que esta tome las medidas y providencias que estime necesarias.

La obligación de confidencialidad y de reserva para **“EL INSTITUTO”** se ajustará y tendrá una vigencia en términos de lo que prevé la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, surtiendo sus efectos a partir de la firma del presente Convenio y concluirá hasta que dicha información se haga del dominio público.

**DÉCIMO CUARTA.** **AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE INVESTIGACIÓN. “LAS PARTES”** manifiestan que **“EL PROTOCOLO”** fue autorizado por el Comité de Investigación, así como por el Comité de Ética en la Investigación y Comité de Ética en la Investigación, de **“EL INSTITUTO**”, con el oficio control-**298/2023**, registro de **REG. COMBIOETICA-09-CEI-011-20160627**, para iniciar **“EL PROTOCOLO**”, autorización que se adjunta al presente como **ANEXO A.**

**DÉCIMO QUINTA. PROPIEDAD INTELECTUAL. LAS PARTES** acuerdan que cada una mantendrá los derechos únicos y exclusivos sobre sus su propiedad intelectual e industrial existente. Se entiende que el presente Convenio no transfiere a la otra Parte ningún derecho ni licencia de propiedad intelectual, salvo que se disponga expresamente lo contrario en el presente documento, y la divulgación de dicha propiedad intelectual no significará la obligación de otorgar cualquier derecho sobre dicha propiedad intelectual a la otra Parte.

**“LAS PARTES”** convienen que las publicaciones y la difusión de la información que se genere con motivo del cumplimiento del presente Convenio se realizarán de común acuerdo.

**"LAS PARTES"** acuerdan que, la titularidad de los derechos y las condiciones de protección, de aquellos resultados obtenidos al amparo del presente instrumento y de la ejecución de **EL PROTOCOLO**, que sean susceptibles de ser protegidos por la Ley de la Propiedad Industrial y/o la Ley Federal de Derechos de Autor, se establecerán en los Convenios Específicos que se suscriban la copropiedad de las partes, asignando a cada una de ellas , la parte proporcional del proyecto atendiendo a su participación en el proyecto de investigación, dándole el debido reconocimiento a quienes hayan intervenido en la obtención de una invención o la realización de una obra intelectual.

El ejercicio de dichos derechos patrimoniales se hará en proporción de las aportaciones que cada una de **LAS PARTES** hayan realizado a la ejecución de **“EL PROTOCOLO”**, mismas que de manera enunciativa más no limitativa podrán ser en especie, transferencia de tecnología, infraestructura, recursos o cualquier otra que se requiera para desarrollar el “**EL PROTOCOLO**”. Asimismo, **LAS PARTES** se obligan a firmar un Convenio Específico para el establecimiento de las condiciones de registro y explotación de los resultados o cualquier otro producto derivado del desarrollo del proyecto en los términos descritos en **“EL PROTOCOLO”** y el presente Convenio.

**"LAS PARTES"** convienen en reconocerse mutuamente todos los derechos previos de Propiedad Industrial y los Derechos de Autor que cada uno tenga a la fecha de firma del presente instrumento, así como los que cada una obtenga por actividades realizadas al margen de "**EL CONVENIO"** o los Convenios Específicos derivados que suscriban.

La presente cláusula, es sin perjuicio de los derechos morales que reconocen expresamente los Tratados Internacionales de los que México sea parte, la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial y/o la Ley Federal del Derecho de Autor, a los inventores, autores y creadores de derechos de propiedad intelectual.

“**LAS PARTES”** no podrán utilizar el nombre o nombres registrados de cada una de ellas, así como sus logotipos ni propiedad intelectual, bajo ninguna circunstancia o propósito.

**DÉCIMA SEXTA. CODIGO DE ÉTICA DE ASTRAZENECA.** Es del conocimiento de **LAS PARTES** y se incluye de firma enunciativa y obligatoria para **ASTRAZENECA,** el siguiente documento quecuenta con valores empresariales que guían su comportamiento y toma de decisiones, ayudando a garantizar un proceder integro y correctoen cada situación; compartiendo dichos valores y observando al respecto el Manual deExpectativas de Terceros, disponible en la dirección electrónica, los cuales son obligatorios para **ASTRAZENECA** y su personal de estudio y se comparte de forma sugerente para las partes: <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Country-Sites/Mexico/Mexico-PDF/Brochure-de-Proveedores-AstraZeneca.pdf> ; lo anterior en el entendido que, cualquier acción del **INSTITUTO** que **ASTRAZENECA identifique como contraria a** sus políticas internas puede, constituir una causa rescisión, del presente Acuerdo, en los términos de la cláusula vigésima del presente documento.

**LAS PARTES** acuerdan, declaran y se comprometen a hacer su mejor esfuerzo para acatar los principios éticos que le sean exigibles y aplicables en Ia ejecución de los Convenios que tuvieren vigentes y en consecuencia, se comprometen a hacer saber a sus directores, empleados, funcionarios y cualquier persona que actúe en su representación que sus políticas corporativas le prohíben ofrecer, hacer o prometer pago alguno, directa o indirectamente, de dinero u otros actives a partido de gobierno o político alguno u oficiales de instituciones nacionales e internacionales, candidatos a cargos públicos, servidores públicos o personas actuando en representación de alguno de los anteriores, o cualquier otro tercero, donde dicho pago pueda constituir violación de alguna **LEY ANTICCORRUPCIÓN** aplicable en Ia República Mexicana. Además, independientemente de Ia potencial ilegalidad de los mismos, **LAS PARTES** se obligan a no efectuar ningún pago, directa o indirectamente, a ningún funcionario, si ese pago tuviera el objeto o pudiera ser interpretado como para influir decisiones o acciones respecto al objeto materia de este Convenio o del negocio de cualquiera de **LAS PARTES.**

Con independencia de Ia potencial ilegalidad de los mismos, ambas **PARTES** se obligan a no efectuar ningún pago, directa o indirectamente, a ningún partido de gobierno o político alguno, u oficiales de instituciones nacionales e internacionales. Candidatos a cargos públicos, servidores públicos o personas actuando en representación de alguno de los anteriores o cualquier otro tercero, si ese pago tuviera el objeto o pudiera ser interpretado con el propósito directa o indirectamente de influir decisiones o acciones respecto al objeto materia de este Convenio o del negocio de cualquiera de **LAS PARTES.**

**ASTRAZENECA** hace del conocimiento a **EL INSTITUTO** queexiste un portal de comunicación con el fin de denunciar cualquier actividad, real o aparente de parte de cualquier empleado de **ASTRAZENECA.** Cualquier persona podrá presentar su denuncia en cualquier forma y en el idioma de su preferencia en el portal Azethics.com <https://app.convercent.com/en-us/LandingPage/39c4fa42-a267-ea11-a972-000d3ab9f296>, lo cual, se incluye en el presente Convenio, para fines informativos.

**DÉCIMO SÉPTIMA. DATOS PERSONALES. LAS PARTES** manifiestan que en ningún caso y bajo ninguna circunstancia recabarán, tratarán, transferirán ni darán acceso a Datos Personales de los **SUJETOS DE INVESTIGACIÓN**, como dicho término se define en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, aplicable para **AZTRAZENECA** y la Ley General deProtección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados aplicable para **EL INSTITUTO**, los datos que se transferirán en función de la ejecución de **EL PROTOCOLO** están decodificados.

**DECIMA OCTAVA. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS.** Al concluir el **PROYECTO** o **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**, **LAS PARTES** acordarán la forma de publicar los resultados de **“EL PROTOCOLO”**. “**AZTRAZENECA”** proporcionará a **“EL INSTITUTO”** y a **“EL INVESTIGADOR**” la autorización para publicar los resultados reconociéndole su contribución.

Antes de publicar o presentar cualquier resultado del estudio, ya sea de un sólo sitio o de varios sitios, **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** deben proporcionar primero a “**AZTRAZENECA**” una copia de cualquier propuesta de publicación o presentación (en cualquier caso "Publicación") por lo menos treinta (30) días antes de la entrega o presentación de dicha publicación. **AZTRAZENECA** podrá solicitar y “**EL INSTITUTO”** e “**EL INVESTIGADOR”** deberán cumplir con dicha solicitud, (a) que cualquier Información Confidencial sea suprimida o modificada.

Por lo que hace a los derechos morales de **EL INVESTIGADOR**, en todo momento **LAS PARTES** harán el reconocimiento a quienes hayan intervenido en la publicación, en los términos de lo establecido en los artículos 19, 20 y 21 de la Ley Federal del Derecho de Autor, aplicable en México.

**DÉCIMA NOVENA.** **ANEXOS**: Forman parte del Convenio los siguientes anexos:

**Anexo A:** Protocolo de Investigación;

**Anexo B:** Comodato;

**Anexo C:** Acta de entrega de equipo en comodato con el Instituto;

**Anexo D:** Factura de los equipos;

**Anexo E:** Especificación Técnicas Aplicación Web y Portal Móvil

**Anexo F:** Autorización de los Comités de Investigación.

**VIGÉSIMA. CAUSAS DE RESCISIÓN. LAS** **PARTES** convienen en que el presente Convenio puede terminarse de forma anticipada, sin necesidad de declaración judicial previa por cualquiera de las siguientes causas que a continuación se enlistan, previa autorización de los Comités y/o las autoridades sanitarias que hayan autorizado su ejecución, en los siguientes supuestos:

1. **AZTRAZENECA** suspenda de forma anticipada el préstamo de **LOS EQUIPOS**, previa autorización y/o notificación de los de los Comités y/o las autoridades sanitarias.
2. Las **PARTES** podrán rescindir el Convenio de forma inmediata en caso de que se haya determinado por alguna autoridad competente que, un empleado o personal del estudio esté involucrado en algún delito contemplado en la Ley General de Salud. Esta rescisión tan bien podrá ocurrir si alguna de las **PARTES** considera con bases razonables que la otra **PARTE** no cuenta con procesos o controles adecuados para prevenir dichos delitos.
3. Si alguna de las **PARTES** no cumple con algunas de las obligaciones contraídas en virtud del presente instrumento.
4. Notificación de cualquier parte de un incumplimiento al presente Convenio sujeto a subsanación en un plazo de treinta (30) días, siempre y que no ocurra Ia subsanación requerida.
5. Por caso fortuito o de fuerza mayor que impida el desarrollo del objeto del presente Convenio por un plazo mayor a 6 (seis) meses, para lo cual, **“LAS PARTES**” podrán estipular si se prorroga la vigencia en lo conducente, una vez que por caso fortuito o fuerza mayor haya concluido. Por haberse cumplido el objeto del Convenio con anterioridad a que venza la vigencia del presente instrumento.

En caso de que alguna de **LAS PARTES** se sitúe en alguna de las causales de rescisión a las que se refieren los incisos inmediatos anteriores, la Parte que ha cumplido deberá notificarle por escrito a la parte incumplida, para que repare su omisión en un plazo no mayor a **6 (seis) días hábiles**, a partir de haber sido notificada, señalando los hechos y consideraciones que expliquen la supuesta omisión y las acciones que aplicará para subsanar dicho incumplimiento.

**VIGÉSIMA PRIMERA. DOMICILIOS.** **LAS PARTES** designan para todos los efectos y cumplimiento del presente Convenio, que todas las comunicaciones, avisos y notificaciones deberán hacerse por escrito y/o entregarse cualquier tipo de documentación u oficios relacionados con Ia relación contractual, se enviarán por correo certificado con acuse de recibo o por cualquier otro medio que asegure que el destinatario reciba dichas notificaciones. Para los efectos anteriores, “**LAS PARTES**” señalan como sus domicilios los siguientes:

|  |  |
| --- | --- |
| AstraZeneca  El Instituto:  El Investigador: | Periférico Sur, Número 4305, piso 5, Colonia Jardines en la Montaña, Delegación Tlalpan, C.P. 14210 en esta Ciudad de México, Distrito Federal, en el Edificio denominado Torre Platinum II  Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.  Avenida Vasco de Quiroga Número 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México. |

De conformidad con lo anterior, todas las notificaciones que sean efectuadas por una Parte a Ia otra deberá realizarse en los domicilios descritos en la presente cláusula. Si alguna de las **PARTES** decide cambiar su domicilio, deberá notificárselo a Ia otra parte con par lo menos con **5 (cinco) días hábiles** de anticipación. De no hacerlo, se entenderá que las notificaciones podrán ser realizadas en su antiguo domicilio, surtiendo plenos efectos.

**VIGÉSIMA SEGUNDA. JURISDICCION Y COMPETENCIA.** Para Ia interpretación y cumplimiento de este Convenio, así como para todo aquello que no esté expresamente estipulado en el mismo, **“LAS PARTES”** se someten a Ia jurisdicción de los Tribunales Federales, ubicados en Ia Ciudad de México, por lo tanto, renuncian al fuero que, por razón de su domicilio presente o futuro. Pudiere corresponderles.

Leído que fue el presente instrumento y enteradas **LAS PARTES** que intervienen en este acto de su alcance y contenido, lo firman y ratifican por triplicado en la Ciudad de México, el 25 de mayo del 2023.

|  |  |
| --- | --- |
| **ASTRAZENECA, S.A. DE C.V.**  **“ASTRAZENECA”** | **INSTITUTO NACIONAL DE CIENICAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**  **“EL INSTITUTO”** |
|  | **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** |
| **JULIO ALBERTO ORDAZ LÓPEZ**  **REPRESENTANTE LEGAL**  **TESTIGOS**  **HELIOS BECERRIL MIRANDA**  **DIRECTOR ASUNTOS GUBERNAMENTALES Y COMUNICACIÓN**  **ELENA VARGAS**  **DIRECTOR LEGAL** | **DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**  **DIRECTOR GENERAL**  **ASISTIDO POR:**  **DR. CARLOS ARTURO HINOJOSA BECERRIL, ENCARGADO DE LA ATENCIÓN Y DESPACHO DE LOS ASUNTOS DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN**  **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_DR. GERARDO PAYRO RAMÍREZ**  **INVESTIGADOR PRINCIPAL**  **Y**  **JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA**  **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**  **L.C. CARLOS ANDRÉS OSORIO PINEDA**  **DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN**  **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**  **LCDA. CLAUDIA HUERTA GUERRERO**  **ENCARGADA DE LA ATENCIÓN Y DESPACHO DE LOS ASUNTOS DEL DEPARTAMENTO DE ASESORÍA JURÍDICA** |

**ANEXO A: PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**





|  |  |
| --- | --- |
| **Protocolo de Estudio de Observación** | |
| Código del estudio | D1690R00044 |
| Versión | 4.0 |
| Fecha | 10 de junio de 2022 |

**Registro global iCaReMe**

**Registro Multinacional del Mundo Real para Determinar la Gestión y Calidad de Cuidado de los Pacientes con Diabetes Tipo 2, Hipertensión, Insuficiencia Cardíaca y/o Enfermedades Renales Crónicas**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **Patrocinador:** | AstraZeneca |
| **Autores:** | *Susana Goncalves*  *Director Médico de CVRM, Región Internacional.* [*Susana.Goncalves@astrazeneca.com*](mailto:Susana.Goncalves@astrazeneca.com)  *Pedro Fenici*  *Jefe de Innovación Médica*  *Catholic University of the Sacred Heart, School of Medicine and Surgery, Roma, Italia.*  *Centro Internacional de Biomagnetismo y Fisiología Clínica (BACPIC), Roma, Italia. Asuntos Médicos, AstraZeneca S.p.A, Milán, Italia.*  [*Peter.Fenici@astrazeneca.com*](mailto:Peter.Fenici@astrazeneca.com) |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**TABLA DE CONTENIDO PÁGINA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | CARÁTULA | 1 |
|  | TABLA DE CONTENIDO | 2 |
|  | LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS | 4 |
|  | PARTES RESPONSABLES | 6 |
|  | SINOPSIS DEL PROTOCOLO | 8 |
|  | HISTORIAL DE ENMIENDAS | 16 |
|  | HITOS | 18 |
| 1. | ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN | 19 |
| 1.1 | Antecedentes | 19 |
| 1.2 | Justificación | 20 |
| 2. | OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 21 |
| 2.1 | Objetivo primario | 22 |
| 2.2 | Objetivos secundarios | 22 |
| 2.3 | Objetivo exploratorio | 22 |
| 3. | METODOLOGÍA | 22 |
| 3.1 | Diseño del estudio – Aspectos generales | 22 |
| 3.1.1 | Fuentes de datos | 23 |
| 3.2 | Población de estudio | 28 |
| 3.3 | Criterios de inclusión | 28 |
| 3.4 | Criterios de exclusión | 28 |
| 4. | VARIABLES Y MEDICIONES EPIDEMIOLÓGICAS | 28 |
| 4.1 | Exposiciones | 28 |
| 4.2 | Resultados | 28 |
| 4.2.1 | Definiciones de resultados | 28 |
| 4.2.2 | Resultados primarios | 30 |
| 4.3 | Otras variables y covariables | 31 |
| 4.3.1 | Resultados secundarios | 31 |
| 4.3.2 | Resultados exploratorios | 33 |
| 5. | PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 33 |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 5.1 | Métodos Estadísticos – Aspectos Generales | 33 |
| 5.1.1 | Objetivo primario: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por ejemplo, estadísticas descriptivas, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba) Análisis intermedios (opcional) | 34 |
| 5.1.2 | Objetivos secundarios: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por  ejemplo, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba) | 34 |
| 5.1.3 | Objetivos exploratorios: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por ejemplo, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba) | 35 |
| 5.2 | Sesgo | 35 |
| 5.2.1 | Métodos para minimizar el sesgo | 35 |
| 5.2.2 | Ajuste para comparaciones múltiples | 36 |
| 5.2.3 | Fuerzas y limitaciones | 36 |
| 5.3 | Análisis intermedios (opcional) | 36 |
| 5.4 | Cálculos del tamaño de muestra y potencia | 36 |
| 6. | REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y DETALLES REGULATORIOS | 37 |
| 6.1 | Realización del estudio | 37 |
| 6.1.1 | Plan y diagrama de flujo del estudio | 37 |
| 6.1.2 | Procedimientos | 37 |
| 6.1.3 | Control de calidad | 38 |
| 6.2 | Protección de Sujetos Humanos | 39 |
| 6.2.1 | Consentimiento informado del sujeto (recolección de datos primarios únicamente) | 40 |
| 6.2.2 | Confidencialidad de los datos del estudio/del sujeto (recolección de datos primarios únicamente) | 40 |
| 6.3 | Recolección y reporte de eventos adversos/reacciones farmacológicas adversas | 41 |
| 6.3.1 | Definición de eventos adversos | 41 |
| 6.3.2 | Definición de eventos adversos serios | 41 |
| 6.3.3 | Definición de reacciones farmacológicas adversas | 41 |
| 6.3.4 | Recolección de eventos adversos y reporte de eventos adversos | 42 |
| 7. | LISTA DE REFERENCIAS | 43 |
| 8. | FIRMAS | 48 |
| Figura 1: | Diseño del registro iCaReMe | 37 |
| Tabla 1: | Variables de datos | 24 |
| Tabla 2: | Definiciones de resultados | 28 |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Abreviatura o término especial** | **Explicación** |
| ACEis | Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina |
| RAF | Reacción Adversa a los Fármacos |
| EA | Evento Adverso |
| BRA | Bloqueador del Receptor de la Angiotensina |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| PA | Presión Arterial |
| IC | Intervalo de Confianza |
| ERC | Enfermedad Renal Crónica |
| ECV | Enfermedad Cardiovascular |
| DISCOVER | DESCUBRIENDO la realidad del tratamiento de diabetes tipo 2 en el contexto del mundo real |
| DPP-4 | Dipeptidil peptidasa 4 |
| eCRF | Forma de reporte de caso electrónica |
| CDE | Captura de datos electrónicos |
| ERE | Equipo de revisión de evidencia |
| ERET | Enfermedad renal en etapa terminal |
| BPC | Buenas prácticas clínicas |
| GDMT | Terapia médica dirigida por guías |
| GLP-1Ra | Agonista del receptor del péptido 1 tipo glucagón |
| PCS | Practicantes del cuidado de la salud |
| IC | Insuficiencia cardiaca |
| HHF | Hospitalización debido a Insuficiencia Cardiaca |
| HTA | Hipertensión |
| ICH | Consejo Internacional para Armonización |
| IEC | Comité de Ética Independiente |
| IRB | Comité de Revisión Institucional |
| TRL | Terapia reductora de lípidos |
| CM | Compañía de Comercialización |
| IM | Infarto al miocardio |
| ICN | Investigadores de Coordinación Nacionales |
| MCP | Médico de cuidado primario |
| SRAA | Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |
| --- | --- |
| **Abreviatura o término especial** | **Explicación** |
| TRR | Terapia de reemplazo renal |
| EAS | Evento Adverso Serio |
| SAP | Plan de Análisis Estadístico |
| SBP | Presión Arterial Sistólica |
| SGLT2 | Cotransportador sodio-glucosa tipo 2 |
| POE | Procedimiento de Operación Estándar |
| SU | Sulfonilurea |
| TFL | Tabla, Figura, y Listado |
| DT1 | Diabetes Tipo 1 |
| DT2 | Diabetes Tipo 2 |
| TZD | Tiazolidinediona |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**PARTES RESPONSABLES**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre** | **Título profesional** | **Función en el Estudio** | **Afiliación** | **Correo electrónico** |
| Dr Mikhail Kosiborod | MD | Comité Directivo Ejecutivo | Saint Luke's Mid-America Heart Institute and University of Missouri, EUA | mkosiborod@saint[-lukes.org](mailto:mkosiborod@saint-lukes.org) |
| Profesor Carolyn Lam Su Ping | MD | Comité Directivo Ejecutivo | National Heart Centre Singapur | carolyn.lam@duke[-nus.edu.sg](mailto:carolyn.lam@duke-nus.edu.sg) |
| Profesor Kamlesh Khunti | MD | Comité Directivo Ejecutivo | University of Leicester, Reino Unido | [kk22@leicester.ac.uk](mailto:kk22@leicester.ac.uk) |
| Profesor Antonio Nicolucci | MD | Comité Directivo Ejecutivo | COREsearch, Pescara, Italia | [nicolucci@coresearch.it](mailto:nicolucci@coresearch.it) |
| Profesor Hiddo Lambers Heerspink | MD | Comité Directivo Ejecutivo | University of Groningen, Países Bajos | h.j.lambers.heerspink@um[cg.nl](mailto:h.j.lambers.heerspink@umcg.nl) |
| Profesor Shashank Joshi | MD | Comité Directivo Ejecutivo | Presidente Endocrinólogo Consultor Senior, Región del Sureste de Asia IDF | [shashank.sr@gmail.com](mailto:shashank.sr@gmail.com) |
| Peter Fenici | Jefe de innovación | Líder del Estudio | Catholic University of the Sacred Heart, School of Medicine and Surgery, Roma, Italia.  Centro Internacional de Biomagnetismo y Fisiología Clínica (BACPIC), Roma, Italia.  Asuntos Médicos, AstraZeneca S.p.A, Milán, Italia | [Peter.Fenici@astrazeneca.c](mailto:Peter.Fenici@astrazeneca.c)[om](mailto:Peter.Fenici@astrazeneca.com) |
| Susana Goncalves | Director Médico Internacional (CVRM) | Comité Directivo Interno | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Susana.Goncalves@astraze[neca.](mailto:Larissa.Ramirez@astrazeneca.com) [com](mailto:Larissa.Ramirez@astrazeneca.com) |
| Andrey Ipatov | Director de  Operaciones Médicas y Evidencia  Internacional | Comité Directivo Interno | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Andrey.Ipatov@astrazenec[a.com](mailto:Andrey.Ipatov@astrazeneca.com) |
| Karolina Andersson Sundell | Líder de Estrategia de Evidencia | Comité Directivo Interno | CVRM Médico Biofarmacéutico, AstraZeneca | Karolina.Andersson@astra[zenec](mailto:Karolina.Andersson@astrazeneca.com) [a.com](mailto:Karolina.Andersson@astrazeneca.com) |
| Hardik Vasnawala | Director Médico Asociado Internacional CVRM | Líder Científico TCoM y iCaReMe | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Hardik.Vasnawala@astraze[neca.](mailto:Hardik.Vasnawala@astrazeneca.com) [com](mailto:Hardik.Vasnawala@astrazeneca.com) |
| Mohamed Elsayed | Líder de Suministro de Evidencia Internacional | Líder de Suministro de Evidencia | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Mohamed.elsayed@ astrazeneca.com |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre** | **Título profesional** | **Función en el Estudio** | **Afiliación** | **Correo electrónico** |
| Ahmed Hadaoui | Señor Asesor Médico | Líder de la Publicación de Registro iCaReMe | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Ahmed.Hadaoui@astrazen[eca.co](mailto:estefania.vazquez@astrazeneca.com) [m](mailto:estefania.vazquez@astrazeneca.com) |
| Beverly Giam | Señor Responsable de la Ciencia Médica | Co-Líder de la Publicación de Registro iCaReMe | Asuntos Médicos Internacionales, AstraZeneca | Beverly.Giam@astrazenec[a.com](mailto:estefania.vazquez@astrazeneca.com) |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**SINOPSIS DEL PROTOCOLO**

**Registro global iCaReMe**

**Registro Multinacional del Mundo Real para Determinar el Manejo y Calidad de Cuidado de los Pacientes con Diabetes Tipo 2, Hipertensión, Insuficiencia Cardíaca y/o Enfermedades Renales**

**Crónicas**

**Antecedentes/Justificación:**

La diabetes tipo 2 (DT2) y la hipertensión son los factores de riesgo más comunes para las complicaciones cardíacas y relacionadas con los riñones, incrementando el riesgo futuro de insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedades renales crónicas (ERC). La enfermedad cardiovascular (ECV) es una causa principal de mortalidad observada en individuos con DT2. La diabetes tipo 2 también se identifica como la segunda causa principal de ERC y muertes relacionadas con ERC. La prevalencia estimada de diabetes en la población global fue 10.5 % en 2021, mientras que la prevalencia de ERC fue 9.1% en 2017. La micromodelación INSIDE- ERC utilizando datos del Reino Unido proyectó un incremento en la prevalencia de ERC por 1% (de 13% a 14%) para el 2025. La prevalencia estandarizada por edad global de hipertensión (HTA) en 2019 fue 32% en mujeres y 34% en hombres. Según lo reportado en un estudio de cohorte (2007-2018), los individuos con DT2 tuvieron un riesgo a lo largo de la vida del 80% de desarrollar evento cardiovascular y renal adverso mayor, en aquellos libres de enfermedad cardiovascular y renal al inicio y el mismo riesgo fue 97%, 93%, 98%, 89% y 91% en individuos con IC, ERC, infarto al miocardio (IM), accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, respectivamente en la basal. Además, HTA es un factor de riesgo establecido para ERC y enfermedad renal en etapa terminal (ERET); el riesgo relativo de ERC asociado con HTA (presión arterial sistólica [SBP] ≥140 mmHg) versus la presión arterial (PA) ideal (SBP <120 mmHg) es 1.56 en mujeres y

2.06 en hombres. Dada la estrecha agrupación de la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal con las anormalidades metabólicas, es crítica una visión holística para proporcionar un cuidado centrado en el paciente integrado a través de un enfoque multidisciplinario. Así, existe una necesidad no cumplida de comprender el involucramiento multiórgano en enfermedades metabólicas renales cardiovasculares para superar las brechas en las vías de la enfermedad, que podría ser útil en el diseño de los patrones de tratamiento para pacientes con DT2/HTA/IC/ERC. Existen terapias que inicialmente demostraron tener beneficios en DT2, tal como los inhibidores del Cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y los agonistas del receptor de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1Ra), habrán demostrado beneficios cardiovasculares y/o renales potenciales en pacientes con IC, con o sin DT2 y/o en poblaciones con ERC, con y sin DT2.

Estas nuevas terapias proporcionan una oportunidad para manejar efectivamente las complicaciones cardiorrenales, ya que éstas se diagnostican en etapa temprana. El estudio ADD-ERC en 9339 adultos con DT2 que visitan clínicas de cuidado primario reveló que las pruebas para proteína urinaria, proporción de albúmina /creatinina en orina y la tasa de filtración glomerular estimada no se realizaron en 51.4%, 52.9% y 15.2% de los pacientes, respectivamente al momento del reclutamiento en el estudio. El estudio Reveal-ERC en pacientes con DT2 observó una prevalencia de ERC en etapa 3 no diagnosticada de 49.1% (intervalo de confianza [IC] del 95%: de 48.7% a 49.5%) en el reclutamiento del estudio; además, fue mayor en pacientes con IC en Francia, Alemania y Japón (94%, 76%, 87%, respectivamente). El fenómeno de ECV no reconocida en individuos con DT2 está subreportado en la literatura. Las prácticas de manejo y diagnóstico del mundo real para el síndrome cardio-renal-metabólico se pueden evaluar a través de un registro de enfermedad del mundo real, que también proporciona una perspectiva sobre la utilización de terapias más nuevas y los factores que las afectan en el mundo real. El registro iCaReMe actual se enfoca en describir las características de los pacientes en el mundo real, los patrones de tratamiento en enfermedades cardiovascular y renal, HTA y DT2. Este registro es una continuación del registro global de DISCOVER (descubrimiento) de la Realidad del

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

Tratamiento de Diabetes Tipo 2 en el contexto del mundo real (DISCOVER) (NCT03549754) y ha reclutado a 24730 pacientes en 16 países. Utilizando una interface basada en la nube central, este registro puede recolectar de manera eficiente, confiable y efectiva los datos de pacientes del mundo real estandarizados a través de profesionales de la salud (PCS), que serán los investigadores en el registro, a una escala global. En general, los datos de este registro prospectivo dirigido por el investigador facilitarán una mejor comprensión de las estrategias de gestión, las variaciones a lo largo y dentro de los diferentes países, sus determinantes y resultados de pacientes asociados.

**Objetivos**

**Objetivo primario**

1. Describir las siguientes características del mundo real en pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC en un contexto del mundo real
   * Características sociodemográficas y clínicas
   * Patrones de gestión de la enfermedad para enfermedad primaria y comorbilidades, incluyendo detección, diagnóstico y enfoque del tratamiento
   * Utilización de recursos del cuidado de la salud
   * Resultados clínicos (con enfoque específico sobre IC y ERC)

**Objetivos secundarios**

1. Determinar los factores asociados a la DT2 no controlada/HTA no controlada/progresión de IC/empeoramiento de ERC
2. Determinar los factores de riesgo asociados con enfermedad microvascular y macrovascular
3. Determinar los factores de riesgo asociados con síndrome cardiorrenal en pacientes con DT2 y/o HTA
4. Determinar los factores asociados con la elección de tratamiento para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC

**Objetivo exploratorio**

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

1. Describir la calidad del cuidado y las medidas de reducción de riesgo en pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC

**Métodos:**

**Diseño del estudio:**

El Registro iCaReMe es un registro prospectivo, dirigido por el investigador, multicéntrico, multinacional, de observación que está abierto para participación por todos los tipos de PCS que manejan pacientes con DT2, HTA, IC y/o ERC y que aceptan participar en el registro a lo largo de todos los países en el mundo. El Registro DISCOVER global primario (NCT03549754) fue aprobado por el Comité de Ética/Comité de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética Independiente (IEC) antes del inicio del reclutamiento del estudio en cualquier centro particular. Esta enmienda al Registro DISCOVER global como Registro iCaReMe debe ser aprobada por el Comité de Ética/IRB/IEC. El reclutamiento en el registro DISCOVER ha comenzado en febrero de 2018 y continuará bajo el Registro iCaReMe hasta diciembre del 2025. Se espera reclutar aproximadamente a un mínimo de 1000 pacientes en cada país. Los pacientes serán reclutados en cuatro cohortes de enfermedad con base en la condición de la enfermedad primaria la cual presentaron al momento del reclutamiento en el registro:

* + DT2
  + HTA
  + IC
  + ERC

Todos los participantes consecutivos que asistan a las clínicas para sus visitas rutinarias del cuidado de la salud serán evaluados para elegibilidad por los investigadores participantes o designados y serán reclutados después de obtener una forma de consentimiento informado por escrito (o digital cuando sea posible). Los pacientes reclutados seguirán recibiendo seguimiento a través del cuidado clínico rutinario y los datos recolectados serán cargados en el registro.

**Fuentes de datos:**

El registro iCaReMe está abierto a todos los PCS globalmente, cualquier PCS/instituto que tenga las siguientes capacidades para poder participar en el registro.

* + Disponibilidad de registros médicos
  + Capacidad de realizar estudios de evidencia en el mundo real de alta calidad y la capacidad de gestionar todas las regulaciones relacionadas con el sitio con este estudio

El registro utiliza una forma de reporte de caso electrónica basada en la nube para accesibilidad máxima, factibilidad y recolección de datos eficiente. Los datos retrospectivos para los pacientes reclutados, tal como historial familiar, fecha del diagnóstico de la afección primaria y comorbilidades, serán extraídos de los registros médicos establecidos e importados al registro.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

Los datos sobre las siguientes variables se recolectarán del historial médico disponible en registros médicos de los pacientes:

* + Características sociodemográficas
  + Características clínicas incluyendo historial de COVID-19 (severidad, vacunación)
  + Patrones de gestión de la enfermedad para morbilidades primarias y coexistentes, incluyendo COVID-19
  + Resultados de salud tal como eventos hipoglucémicos, IM, accidente cerebrovascular, desarrollo de ERC, terapia de reemplazo renal (TRR), progresión a ERET, hospitalización debido a insuficiencia cardíaca (HHF), progresión de IC, muerte, etc.
  + Utilización de recursos de cuidados de la salud (hospitalización debido a cualquier causa y causa relacionada con la enfermedad, visitas a la sala de urgencias, hospitalización en un centro de tercer nivel de atención, etc.)
  + Calidad del cuidado: asesoramiento para modificación del estilo de vida, visitas al médico de cuidados primarios (MCP), cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnóstico, cumplimiento con la terapia médica direccionada por la guía (GDMT) para IC.

**Población de estudio:**

Los pacientes adultos con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC que cumplan los siguientes criterios de elegibilidad pueden ser reclutados en el estudio.

**Criterios de inclusión**

1. Pacientes de género masculino o femenino de ≥ 18 años de edad
2. Diagnosticados con DT2 y/o HTA, y/o IC y/o ERC. Los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) como una comorbilidad pueden ser incluidos si tienen condiciones de la enfermedad primaria de HTA, y/o IC y/o ERC
3. Aceptar y ser capaz de proporcionar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio

**Criterios de exclusión**

1. Tener una comorbilidad que ponga en riesgo la vida con la esperanza de vida < 1 año
2. Estar participando en un estudio intervencional que requiera consentimiento informado
3. Presentar DT1 como una condición de enfermedad primaria

**Exposición:**

Siendo que éste es un registro de la enfermedad y de observación en naturaleza, los pacientes no serán expuestos a ninguna intervención del estudio. Los medicamentos recibidos por los pacientes como una parte del cuidado clínico rutinario se registrarán como una variable de datos en el estudio.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**Resultado(s): Resultados primarios**

Número y porcentaje de pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC en cada categoría de las siguientes características:

* Características de los pacientes con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
  + Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal [IMC])
  + Características clínicas (duración de la enfermedad primaria, número y tipos de comorbilidades)
* Patrones de gestión de la enfermedad-incluyendo prácticas de detección y diagnósticas, media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia (biguanidas, sulfonilureas [SU], meglitinida, tiazolidinediona [TZD], inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4], inhibidores de SGLT2, GLP-1Ra e inhibidores de alfa-glucosidasa, terapia reductora de lípidos [TRL], terapia reductora de PA, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ACEis]/bloqueadores del receptor de la angiotensina [BRA], bloqueadores del sistema renina-angiotensina- aldosterona [SRAA], bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina de acción prolongada), pacientes con cambio en la línea de tratamientos, cualquier cirugía/procedimiento/dispositivos y otros tratamientos
  + Condición de enfermedad primaria
  + Comorbilidades
* Utilización de recursos para el cuidado de la salud por año

o Tipo de visita PCS en el reclutamiento en el registro iCaReMe (cuidado primario/hospital de cuidado terciario/ cuidado de especialista/sala de urgencias)

* + Hospitalizaciones por todas las causas y específicas de la enfermedad
  + Visitas a la sala de urgencias por todas las causas y específicas de la enfermedad
  + Hospitalización en centros de cuidado terciarios
  + Mediana de la duración de la estancia hospitalaria
  + Estado y tipo de seguro
* Resultados clínicos (eventos hipoglucémicos, DT2 no controlada/HTA no controlada, pacientes con eventos de IM/accidente cerebrovascular/IC/HHF, progresión de IC, empeoramiento de la etapa de ERC, TRR, progresión a ERET, mortalidad por todas las causas)

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**Resultados secundarios**

1. Asociación de:
   * Progresión de la condición de la enfermedad primaria (eventos hipoglucémicos, DT2 no controlada/HTA no controlada, pacientes con eventos de IM/accidente cerebrovascular/IC/HHF, progresión de IC, empeoramiento de la etapa ERC, TRR, progresión a ERET, mortalidad por todas las causas)

Con

* + Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
    - Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
    - Características clínicas (duración de la enfermedad primaria, número y tipos de comorbilidades)
  + Patrones de gestión de la enfermedad para comorbilidad primaria: detección, prácticas diagnósticas y enfoque del tratamiento (media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia según sea aplicable: biguanidas, SU, meglitinida, TZD, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT2, GLP-1Ra e inhibidores de alfa-glucosidasa, TRL, terapia reductora de PA, diuréticos, ACEis/BRA, bloqueadores SRAA, bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina de acción prolongada) y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.
  + Calidad de cuidado (asesoría dietética, asesoría sobre suspensión de tabaquismo y alcohol, reducción en el consumo de tabaquismo y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones del estilo de vida tal como pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento de las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para la gestión de IC)

1. Asociación de complicaciones de la enfermedad microvascular y macrovascular Con
   * Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
     + Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
     + Características clínicas (duración de la enfermedad primaria, número y tipos de comorbilidades)
   * Patrones de manejo de la enfermedad para DT2 (detección, prácticas diagnósticas, media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia según sea aplicable y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.)
   * Calidad del cuidado (asesoría dietética, asesoría para dejar de fumar y tomar alcohol, asesoría para reducir el consumo de tabaquismo y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones del estilo de vida, tal como pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para la gestión de IC)

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

1. Asociación de síndrome cardiorrenal en pacientes con DT2 y/o HTA Con
   * Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
     + Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
     + Características clínicas (número y tipos de comorbilidades, duración de la comorbilidad primaria)
   * Patrones de manejo de la enfermedad para DT2 y/o HTA (detección, prácticas diagnósticas, media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.)
   * Calidad del cuidado (asesoría dietética, asesoría para dejar de fumar y tomar alcohol, asesoría para reducir el consumo de tabaco y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones del estilo de vida, tal como pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para la gestión de IC)
2. Asociación de las elecciones de tratamiento (línea de tratamiento y clase de medicamento) para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC

Con

* + Características sociodemográficas de los pacientes (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
  + Características clínicas de los pacientes (número y tipos de comorbilidades, duración de la comorbilidad primaria)

**Resultados exploratorios**

1. Número y porcentaje de pacientes con la siguiente calidad de cuidado y medidas de reducción de riesgos: asesoría sobre modificación del estilo de vida, asesoría para dejar de fumar y tomar alcohol, reducción en la frecuencia de consumo de tabaco/alcohol, pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para la gestión de IC

**Estimaciones del tamaño de muestra**

No se estima ningún tamaño de muestra ya que se éste es un diseño de registro abierto. Aproximadamente se buscará reclutar a 1000 pacientes en cada país como mínimo.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**Análisis estadístico:**

Los análisis estadísticos serán principalmente exploratorios y descriptivos en naturaleza. Todas las tabulaciones, figuras y listados se producirán utilizando el SAS (Versión 9.2 o mayor). Los datos de todos los centros participantes se agruparán para análisis y podrían distribuirse de forma adicional a cohortes de indicación.

Los datos exhaustivos se resumirán para objetivos primarios utilizando frecuencias y porcentajes para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC.

El análisis del objetivo secundario se realizará utilizando análisis de regresión logística univariable (asociación de progresión de la condición de la enfermedad primaria, complicaciones de enfermedad microvascular y macrovascular y síndrome cardiorrenal en pacientes que sufren de DT2 y/o HTA, con características del paciente, patrones de gestión de la enfermedad, calidad de cuidado y prueba de chi-cuadrada. El análisis de regresión logística multivariable podría posteriormente explorarse tomando en consideración los factores de riesgo que se establecen como significativos en el análisis de regresión logística univariable.

El análisis de los objetivos exploratorios se realizará utilizando estadísticas descriptivas estándares.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**HISTORIAL DE ENMIENDAS**

**Resumen de cambios de la versión 3.0 a la versión 4.0**

Esta enmienda es provocada por la adición del subconjunto “Hipertensión” a la población de estudio. Todas las secciones han sido revisadas de forma acorde para incluir una recopilación de datos adicionales y evaluaciones de resultados. El protocolo también fue revisado para mejor claridad en los objetivos, resultados y criterios de elegibilidad.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **# de Sección y Nombre** | | | | **Descripción del Cambio** | **Breve justificación** |
| Título del | protocolo | | | El título se revisa para fines de claridad | Revisión para incluir el subconjunto de  “Hipertensión” a la población de estudio |
| Enmienda/Número de versión | | | | La enmienda/número de versión se actualiza a lo largo del protocolo | Revisiones administrativas |
| Detalles del autor y firmantes | | | | El autor del protocolo y los datos de los firmantes se actualizan |
| Lista de abreviaturas y definición de términos | | | | Las abreviaturas se agregan y/o eliminan, según sea apropiado. |
| Partes responsables | | | | Se actualizan los detalles de las partes responsables |
| Sinopsis del protocolo | | | | Se revisan todas las secciones, tal como Objetivos, Criterios de  valoración, Métodos, Análisis estadístico | Revisiones de acuerdo con los cambios en el cuerpo del protocolo, según sea aplicable |
| Sección 1: Antecedentes y Justificación | | | | Se revisa la sección de Antecedentes y Justificación para proporcionar claridad | Los antecedentes y la justificación se revisaron de acuerdo con la adición del subconjunto de “Hipertensión” a la población de estudio |
| Sección Hipótesis | 2: | Objetivos | e | Se actualizan todos los objetivos | Revisiones para una mejor claridad en las preguntas de investigación. |
| Sección 3: Metodología | | | | El diseño del estudio se actualiza para fines de claridad sobre variables de datos, fuentes de datos, cohortes del estudio  Los criterios de inclusión y exclusión se definen de forma más precisa. | Revisiones para una mejor claridad e inclusión del subconjunto “Hipertensión” a la población de estudio.  Se revisan los criterios de elegibilidad para clarificar que los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) serán elegibles si es una comorbilidad. Se excluirán los pacientes que presenten DT1 como una condición de enfermedad primaria. |
| Sección 4: Variables y Medidas Epidemiológicas | | | | Se definen y revisan las exposiciones y resultados para una mejor claridad.  Se agregan las definiciones de  resultados. | Para definir con precisión las mediciones de resultados para categorizarlos apropiadamente para análisis estadístico |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **# de Sección y Nombre** | **Descripción del Cambio** | **Breve justificación** |
| Sección 5: Plan de Análisis Estadístico | Se revisan los métodos estadísticos y el plan de análisis estadístico | Se revisa de acuerdo con los resultados revisados |
| Sección 6: Realización del Estudio y Detalles Regulatorios | Diagrama de flujo del estudio: Se agrega el diseño del registro iCaReMe en la Figura 1. Se revisan los  procedimientos | Para proporcionar una mejor comprensión del diseño y los métodos del estudio |
| Sección 7: Lista de Referencias | Se actualiza la lista de referencias. | Se agregaron/eliminaron citas para adiciones/eliminaciones respectivas en la sección de antecedentes y justificación |

Resumen de cambios de la versión 1.0 a la versión 3.0

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fecha** | **Sección del protocolo del estudio** | **Enmienda o**  **actualización** | **Motivo** |
| 06 JUL  2020 | Los criterios de inclusión de la enfermedad ahora se extienden para incluir insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.  Variables clínicas: se reorganizan las métricas principales existentes para diabetes tipo 2 y la adición de nuevas métricas principales y parámetros específicos para insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica  Los criterios de valoración y objetivos designados para la diabetes tipo 2 se expandirán para estudiar las enfermedades de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica como enfermedad individual  Se incluyen opciones de medicamentos / tratamientos para insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica además de los  medicamentos antidiabéticos. | Versión 2.0 |  |
| 21  ABR 2021 | * Partes responsables * Criterios de exclusión * Fuente de datos * Variables * Forma de Protocolo de Estudio de Observación Versión 3.0 | Versión 3.0 | Se actualizaron los colaboradores de AstraZeneca internos, se retiró diabetes tipo 1 (DT1) de los criterios de exclusión, se describen las fuentes potenciales de datos secundarios y cómo se importarán al registro.  Se agregaron pruebas de laboratorio específicas para anemia y parámetros relacionados con la enfermedad por coronavirus-19 como enfermedad concomitante. Se actualizó la plantilla  del protocolo. |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

**HITOS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hito** | **Fecha planeada** |
| Fecha de entrada del primer paciente (FPI) Fecha de entrada del último paciente (LPI)  Última visita del último paciente (LPLV) | **17 feb 2018**  **31 dic 2025**  **31 dic 2025** |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

1. **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**
   1. **Antecedentes**

La diabetes tipo 2 (DT2) y la hipertensión son los factores de riesgo más comunes para complicaciones relacionadas con el corazón y los riñones, incrementando el riesgo futuro de insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedades renales crónicas (ERC) (Azab et al 2020, Vijay et al 2022, Jankowski et al 2021). Las enfermedades cardiovasculares (ECV), DT2 y ERC están entre las 10 causas principales de muertes globalmente (Wittbrodt et al 2022, Wittbrodt E, Kushner P, Salvatore S, et al.) Prevalencia de y factores asociados con enfermedad renal crónica en etapa 3 no diagnosticada en pacientes con diabetes tipo 2: un reporte de REVEAL-ERC. Número de resumen 314, 57° Junta Anual EASD 2021. Disponible en Prevalencia de y factores asociados con enfermedad renal crónica en etapa 3 no diagnosticada en pacientes con diabetes tipo 2: un reporte de REVEAL-ERC</b> - Junta virtual | EASD. Accesado en línea el 27 de mayo del 2022 Organización mundial de la salud 2020). La prevalencia estimada de la diabetes en la población global fue

10.5 % en 2021, mientras que la prevalencia de ERC fue 9.1 % en 2017 (Federación Internacional de Diabetes 2021, Bikbov et al 2020). La micromodelación de INSIDE-ERC que utiliza datos del Reino Unido proyectó un incremento en la prevalencia de ERC por 1% (de 13% a 14%) para el 2025 (Sanchez et al 2021). Los casos prevalentes de ECV casi se han duplicado a nivel mundial desde 1990 para alcanzar 523 millones en 2019, concomitante con las muertes constantemente incrementales por ECV (Asociación Cardíaca de Nueva York 2018, Roth et al 2020). La prevalencia estandarizada por edad global de hipertensión (HTA) fue 32% en mujeres y 34% en hombres en 2019 (NCD-RisC 2021).

La naturaleza insidiosa de DT2 conduce al desarrollo de complicaciones microvasculares (neuropatía, nefropatía, microalbuminuria y retinopatía) y macrovasculares (arteria coronaria, enfermedades vasculares periféricas y cerebrovasculares), con un arreglo amplio de manifestaciones clínicas tal como angina, infarto al miocardio (IM), IC, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal, entre otras (Beckman et al 2016). Aproximadamente uno en 3 adultos con DT2 tienen ECV, quienes concurrentemente tienen una mayor carga HTA diagnosticada y disfunción renal (Mithal et al 2021, Mosenzon et al 2021). La enfermedad cardiovascular es una causa principal de mortalidad entre personas con DT2 representando aproximadamente la mitad de todas las muertes (Einarson et al 2018). Además, DT2 es la segunda causa principal de ERC y muertes relacionadas con ERC (Deng et al 2021). Aproximadamente un tercio de los individuos con DT2 desarrollan ERC, que a su vez incrementa el riesgo de IC y IM (Cabrera et al 2020, De et al 2016). Según lo reportado en un estudio de cohorte (2007-2018), los individuos con DT2 tuvieron un riesgo durante su vida del 80% de desarrollar un evento cardiovascular renal adverso mayor en aquellos libres de enfermedad cardiovascular y renal en la basal y el mismo riesgo fue 97%, 93%, 98%, 89% y 91% en individuos con IC, ERC, IM, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, respectivamente en la basal (Zhang et al 2020). Las personas con DT2 casi han cuadriplicado el riesgo, mientras que aquellos con enfermedad cardíaca coronaria tienen una probabilidad 2.5 veces mayor de desarrollar las etapas 3-5 de ERC (Al-Shamsi et al 2018). Un estudio multinacional de pacientes con DT2 libres de enfermedad cardiovascular y renal mostró que IC y ERC fueron consistentemente las primeras manifestaciones más frecuentes, derivado de 24% IC y 36% ERC, siendo IC asociada con un riesgo aproximadamente del doble de ERC y viceversa. IC y ERC se asociaron por separado con riesgos de mortalidad significativamente incrementados, mientras que la combinación se asoció con los riesgos de mortalidad por todas las causas y cardiovasculares más altos, con una proporción de riesgo de 3.91 (IC del 95 %: 3.02 a 5.07) y 3.14 (IC del 95 %: 2.90 a 3.40), respectivamente (Birkeland et al 2020). La hipertensión y DT2 comparten varios mecanismos patofisiológicos y están cercanamente asociadas entre sí; una de las dos afecciones incrementa el riesgo de desarrollar la otra de 1.5 a

2.0 veces - la coexistencia multiplica el riesgo del paciente de experimentar eventos cardiovasculares agudos mayores y acelera el desarrollo de insuficiencia renal y cardíaca crónica (Colussi et al 2020). La hipertensión

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

es un factor de riesgo establecido para ERC y enfermedad renal en etapa terminal (ERET), el riesgo relativo para ERC o ERET incidente se asocia con HTA (presión arterial sistólica [SBP] ≥ 140 mmHg) versus la presión arterial (PA) ideal (SBP < 120 mmHg) que es 1.56 en mujeres y 2.06 en hombres (Weldegiorgis et al 2020). Además, la PA alta es uno de los factores de riesgo más importantes para enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular y otras ECV (Fuchs et al 2020).

* 1. **Justificación**

Tomando en consideración la agrupación estrecha de enfermedades cardiovasculares y renales con las anormalidades metabólicas de DT2, es crítica una visión holística para proporcionar cuidado integrado centrado en el paciente a través de un enfoque multidisciplinario. Los pacientes con DT2 están bajo un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares y renales y requieren una reducción de riesgo de la enfermedad metabólica - renal cardiovascular agresiva, exhaustiva y holística para mejorar los resultados clínicos. El involucramiento de sistemas y órganos múltiples de estas enfermedades recalcan la necesidad de datos multidisciplinarios para obtener una perspectiva en la progresión de la enfermedad, interacciones complejas en los diversos sistemas y órganos, el efecto de los patrones del tratamiento individual, efectos cruzados de las estrategias de manejo que impactan las otras áreas y, por último la incorporación de los enfoques de manejo para mejorar los resultados de los pacientes. Para abordar la crisis cardiometabólica global, se requieren urgentemente perspectivas del mundo real sobre las características específicas de los pacientes, factores de riesgo para progresión de la enfermedad y desarrollo de complicaciones. Las plataformas de investigación en línea modernas proporcionan un repositorio central para pacientes y proveedores para registrar información estandarizada sobre sus diagnósticos, experiencia clínica, tratamientos y respuestas. Además, al ensamblar una recopilación diversa de puntos de datos, los registros pueden proporcionar una imagen más completa de la experiencia de los pacientes, que posteriormente puede ser utilizada por diversas partes interesadas a lo largo del ecosistema del cuidado de la salud para responder múltiples preguntas, demostrar valor y abordar obstáculos clínicos, del sistema de salud y económicos que podrían prevenir la calidad alta de cuidado.

Una acción multidisciplinar sería ideal para comprender las brechas preventivas cardiovasculares renales- metabólicas exhaustivas. Este enfoque colaborativo centrado en el paciente y de cuidado coordinado podría establecer la base para desarrollar vías de cuidado holísticas, que pueden aprovechar el poder de las acciones multidisciplinarias para alcanzar resultados de pacientes mejorado. Los registros de los pacientes ofrecen una forma de obtener una comprensión sobre la heterogeneidad del paciente, la progresión de la enfermedad, los patrones de manejo y los resultados en la práctica clínica del mundo real. El registro iCaReMe, que es una continuación del registro global DESCUBRIENDO la Realidad del Tratamiento de Diabetes Tipo 2 en Contextos del Mundo Real (DISCOVER) (NCT03549754) que ha reclutado a 24730 pacientes en 16 países, abordará la necesidad no cumplida de las brechas en los datos del mundo real para enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. Este registro proporcionará perspectivas del mundo real sobre las características de los pacientes específicos, factores de riesgo para progresión de la enfermedad, desarrollo de complicaciones e interacción de la enfermedad - útil en la guía para realizar planes de acción para intervenciones multidisciplinarias a lo largo de estas áreas de enfermedad. A través de la interface basada en la nube, este registro puede recopilar de forma eficiente, confiable y efectiva datos de pacientes estandarizados en una escala global a través de un repositorio central, ayudando tanto a pacientes como proveedores. El ensamble de la recopilación diversa de puntos de datos a través de este registro puede proporcionar una imagen holística de la experiencia del paciente, que puede ayudar a las partes interesadas diversas a lo largo del ecosistema de cuidado de la salud en no solo basarse en un cuidado de calidad alto, sino también demostrar valor de las diferentes terapias, abordando así los desafíos desde una perspectiva clínica, de sistema de salud y económica. Este registro global proporcionará una mejor comprensión de las estrategias de manejo, las variaciones a lo largo y dentro de los diferentes países, sus determinantes y resultados de pacientes asociados -

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

abriendo así rutas para mejorar las políticas de salud pública y reducir la carga económica de estas enfermedades.

**Además, este registro proporcionará perspectivas sobre la traducción de la llegada de terapias más nuevas desde la investigación hasta la práctica del mundo real. Pocas terapias que inicialmente demostraron tener beneficios en personas con DT2, tal como los inhibidores del** Cotransportador sodio- glucosa tipo 2 **(SGLT2), han establecido beneficios cardiovasculares y renales potenciales en pacientes con IC independientemente de su estado diabético y en poblaciones con ERC (Aguilar-Gallardo et al 2021). Los agonistas del receptor del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1Ra) han mostrado un beneficio en sujetos obesos/con sobrepeso, hipertensos que están en alto riesgo de eventos CV relacionados con aterosclerosis (Natali et al 2021). Varias guías y declaraciones de consenso recomiendan el uso de GLP- 1Ra, junto con o sin metformina en pacientes con un riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica alto para prevenir eventos cardiovasculares adversos mayores (Buse et al 2019). Estas nuevas terapias proporcionan una oportunidad para manejar efectivamente las complicaciones cardiorrenales en DT2, si se diagnostican en etapa temprana. El estudio ADD-ERC en 9339 adultos con DT2 que visitan las clínicas de cuidados primarios reveló que las pruebas de proteína en orina, proporción de albúmina / creatinina en orina y la prueba de tasa de filtración glomerular estimada no se realizaron en 51.4%, 52.9% y 15.2% de los pacientes, respectivamente, al momento del reclutamiento en el estudio (Szczech et al 2014). El estudio Reveal-ERC en pacientes con DT2 observó una prevalencia de ERC en etapa 3 no diagnosticada de 49.1 % (intervalo de confianza [IC] del 95%: de 48.7% a 49.5%) al momento del reclutamiento del estudio (Wittbrodt et al 2022). Además, fue mayor en pacientes con IC en Francia, Alemania y Japón (94%, 76%, 87%, respectivamente) (Schneider et al 2022). El fenómeno de la ECV no reconocida en individuos con DT2 está sub-reportado en la literatura (Schneider et al 2022**

Schneider M, Peach E, Salvatore B, Kumar S, Tangri N. POS-213 REVEAL-ERC: prevalencia de enfermedad renal crónica temprana no diagnosticada en Alemania. Kidney Int Rep. 2027;7: S93.

Schernthaner et al 2018). El registro iCaReMe proporcionará perspectivas sobre la carga de las complicaciones cardiorrenales en individuos con DT2 y la utilización de terapias más nuevas en el mundo real y los factores que las afectan. Este registro global puede ser el fundamento para comprender las brechas de cuidado, establecer puntos de referencia de calidad y comprender la función de las diversas estrategias de tratamiento al abordar la patofisiología multifactorial de DT2 y HTA y las comorbilidades asociadas - permitiendo potencialmente la transformación de datos clínicos en perspectivas accionables para mejorar los resultados del paciente.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

1. **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

Este registro prospectivo dirigido por el investigador a largo plazo está abierto para participación para todos los profesionales de la salud (PCS) globalmente que serán los investigadores en el estudio. Debido al diseño abierto y a la naturaleza heterogénea de los datos propuestos a ser capturados, no se pueden pre-especificar todos los objetivos del estudio y los análisis correspondientes. Durante curso del estudio, los investigadores serán capaces de proponer un nuevo análisis proporcionando una breve descripción del estudio junto con la justificación y el plan de análisis estadístico (SAP), bajo el paraguas de este protocolo global. Todas estas propuestas requerirán aprobación de gobernanza apropiada (por ejemplo, Equipo de revisión de evidencia [ERE]) en términos de evaluación de riesgo, de acuerdo con los procedimientos de operación estándar (POE) actuales para estudios de observación y del mundo real.

* 1. **Objetivo primario**

1. Describir las siguientes características del mundo real en pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC en un contexto del mundo real
   * Características sociodemográficas y clínicas
   * Patrones de manejo de la enfermedad para enfermedad primaria y comorbilidades, incluyendo enfoque de detección, diagnóstico y tratamiento
   * Utilización de los recursos del cuidado de la salud
   * Resultados clínicos (con enfoque específico en IC y ERC)
   1. **Objetivos secundarios**
2. Determinar los factores asociados con DT2 no controlada/HTA no controlada/progresión de IC/empeoramiento de ERC
3. Determinar los factores de riesgo asociados con enfermedad microvascular y macrovascular
4. Determinar los factores de riesgo asociados con síndrome cardiorrenal en pacientes con DT2 y/o HTA
5. Determinar los factores asociados con la elección del tratamiento para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC
   1. **Objetivo exploratorio**
6. Describir la calidad del cuidado y las medidas de reducción de riesgo en pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

1. **METODOLOGÍA**
   1. **Diseño del estudio – Aspectos generales**

El Registro iCaReMe es un registro prospectivo, dirigido por el investigador, multicéntrico, multinacional, de observación que está abierto para participación por todos los tipos de PCS a lo largo de todos los países en el mundo. Este registro es una continuación del registro DISCOVER global (NCT03549754) que fue aprobado por el Comité de Ética/Comité de Revisión Institucional (IRB)/Comité de Ética Independiente (IEC). Esta enmienda al Registro DISCOVER global como Registro iCaReMe también debe ser aprobada por el Comité de Ética/IRB/IEC.

El reclutamiento en el registro DISCOVER inició en febrero de 2018 y continuará bajo el Registro iCaReMe hasta diciembre de 2025. Se tendrá como objetivo reclutar a aproximadamente un mínimo de 1000 pacientes en cada país. Los pacientes serán reclutados en cuatro cohortes de enfermedad con base en la condición de enfermedad primaria que presentaron al momento del reclutamiento en el registro:

* DT2
* HTA
* IC
* ERC

Todos los pacientes consecutivos que asistan a las clínicas para sus visitas de cuidados de la salud rutinarias serán evaluados para elegibilidad por los investigadores participantes o sus designados y serán invitados para reclutamiento en el registro. Los pacientes serán reclutados después de obtener una forma de consentimiento informado por escrito (o digital cuando sea posible). Los pacientes reclutados seguirán teniendo un seguimiento a través del cuidado clínico rutinario y los datos recopilados se cargarán en el registro. El registro iCaReMe utiliza una forma de reporte de caso electrónica (eCRF) basada en la nube para una recopilación de datos eficiente, factible y con accesibilidad máxima. Los datos retrospectivos para los pacientes reclutados, tal como historial familiar, fecha del diagnóstico de la afección primaria y comorbilidades (consultar la Sección 3.1.1) serán extraídos de los registros médicos establecidos e importados al registro.

* + 1. **Fuentes de datos**

El registro iCaReMe está abierto a todos los PCS globalmente, cualquier PCS/instituto que tenga las siguientes capacidades puede participar en el registro.

* + - * Disponibilidad de registros médicos
      * Capacidad para realizar estudios de evidencia del mundo real de alta calidad y la capacidad de gestionar todas las regulaciones relacionadas con el sitio con este estudio

El Director Médico, en colaboración con la Compañía de Comercialización local y el Centro de Investigación Observacional, revisarán y aprobarán a los investigadores participantes.

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

La gestión de datos será realizada por AstraZeneca/ designado de acuerdo con el Plan de Gestión de Datos. El investigador asegurará la exactitud, integridad y cronología de los datos reportados a AstraZeneca. Los procedimientos de recolección de datos serán revisados para integridad, exactitud, confiabilidad y consistencia por el investigador o un designado.

Los siguientes datos serán extraídos de los registros médicos establecidos de los pacientes. Si cualquiera de estos datos no está disponible en los registros médicos establecidos, estos serán recolectados prospectivamente durante visitas de cuidados clínicos rutinarias.

**Tabla 1: Variables de datos**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Categoría de variable** | **Variable de interés** | **Categorías** | **Puntos de tiempo de recolección** | **Registros Médicos Fuente (M)/Recolección de datos en tiempo real (RT)** |
| **Características socio- demográficas** | Edad (años) | o 18-45  o >45-60  o >60 | Inicio | M o RT |
| Género | * Masculino * Femenino | Inicio | M |
| Etnicidad auto- reportada | * Caucásico * Negra * Mixta * Nativo Americano * Asiática * Hispana * China * Arábica * Asiática del Este * Asiática del Sur * Otra Asiática * Otras | Inicio | M o RT |
| Nivel de educación (años de educación) | * Sin educación formal * Primaria (1-6) * Secundaria (7-13) * Universidad/Educación Superior (mayor a 13) | Inicio | M o RT |
| Estado marital | * Soltero/nunca caso * Soltero/divorciado * Casado * Viuda/viudo | Inicio | M o RT |
| Estado de trabajo primario | * Empleado Tiempo completo Medio tiempo * Discapacitado Retirado   Debido a diabetes No debido a diabetes   * Autoempleado Tiempo completo Medio tiempo * No trabajando | Inicio | M o RT |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Categoría de variable** | **Variable de interés** | **Categorías** | **Puntos de tiempo de recolección** | **Registros Médicos Fuente (M)/Recolección de datos en tiempo real**  **(RT)** |
|  | Cobertura del seguro de salud | * Privado * Público/gubernamental * Mixto * Sin seguro | Inicio | M o RT |
| **General** | Tabaquismo | * No fumador * Ex-fumador * Fumador actual   Si es “Fumador actual o Ex- fumador”, especificar a continuación:   * cajetillas - año * Número de cigarrillos por día | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Consumo de alcohol | * Abstinencia de por vida * Ex-bebedor * Bebedor social * Bebedor abundante   Si es “Ex-bebedor o bebedor abundante”, especificar a continuación:   * años de bebida * Copas por día | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Actividad física | * Ligera (capaz de hablar o cantar durante el ejercicio) * Moderada (capaz de hablar, pero no cantar durante el ejercicio) * Vigorosa/fuerte (dificultad para hablar durante el ejercicio) * Frecuencia y tiempo por semana | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Peso (Kg), estatura (cm) y IMC |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Historial familiar de las siguientes afecciones con información sobre el historial en los parientes de primero y/o segundo grado (diabetes, hipertensión, ECV,  dislipidemia, síndrome metabólico) | * Sí * No * Desconocido | Inicio | M o RT |
| Examen físico objetivo | * Edema * Examen de pie (con fecha de examinación) * Úlcera de pie diabético (con fecha de diagnóstico y detalles) * Amputaciones relacionadas con la diabetes (con fecha del procedimiento y detalles) * Examen ocular (con fecha de examinación) | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |

Protocolo de Estudio Observacional Código del Estudio D1690R00044 Versión 4.0

Fecha 10 de junio de 2022

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Categoría de variable** | **Variable de interés** | **Categorías** | **Puntos de**  **tiempo de recolección** | **Registros Médicos Fuente (M)/Recolección de datos en tiempo real**  **(RT)** |
|  |  | Retinopatía (con fecha de diagnóstico y  detalles) |  |  |
| Estado de embarazo |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| Número de hospitalizaciones con causa, visitas MCP, visitas ED, visitas a centro de cuidado  terciario con causa, etc. |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| Asesoría para modificación del estilo de vida para dejar de tomar alcohol y/o dejar de fumar, actividad física, dieta, cumplimiento con pruebas de detección, medicamentos diagnósticos, GDMT, etc. | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| Resultados de salud (IM, accidente cerebrovascular, eventos hipoglucémicos, progresión a ERC/ERET, TRR,  etc.) | Número en la basal y desde la última visita Detalles de la hospitalización | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| Estado personal del paciente (si falleció, fecha y causa de la  muerte) | * Fallecido * Vivo * Se desconoce | Inicio y cada  visita clínica rutinaria | M o RT |
| **Hipertensión** | SBP y DBP (mmHg) Frecuencia del pulso en reposo (latidos por minuto) |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| Años de diagnóstico/duración | * Sí * No * Se desconoce | Inicio | M o RT |
| Diagnóstico de afecciones médicas (con año de diagnóstico/duración) dislipidemia, hiperuricemia, enfermedad de arteria coronaria, IM, accidente cerebrovascular,  revascularización coronaria, infección por SARS-CoV-2 | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M o RT |
| **Diabetes Tipo 2** | Tipo de diabetes (con año de diagnóstico/duración) | * DT1 * DT2 | Inicio | M o RT |
| Cetoacidosis diabética (con fecha de diagnóstico) | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Eventos hipoglucémicos (mayores y menores) | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Categoría variable** | **de** | **Variable de interés** | | | **Categorías** | **Puntos de**  **tiempo de recolección** | **Registros Médicos Fuente (M)/Recolección de datos en tiempo real**  **(RT)** |
| **Enfermedad renal crónica** | | Etiología de ERC y etapa | | |  | Inicio | M y RT |
| Fecha y diagnóstico | duración | del |  | Inicio | M y RT |
| Diálisis, anemia, hipercalemia (con fecha del procedimiento y detalles) | | | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| Cetoacidosis fecha del  detalles) | diabética diagnóstico | (con  y | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica  rutinaria | M y RT |
| Terapia de trasplante renal (con fecha del procedimiento y detalles) ERET | | | * Sí * No * Se desconoce | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M y RT |
| **Insuficiencia cardiaca** | | Etiologías de IC y clasificación | | | * Alteraciones estructurales * Congénita * Adquirida * HFrEF * HFpEF * HFmEF | Inicio | M y RT |
| Fecha y diagnóstico | duración | del |  | Inicio | M y RT |
| Dispositivos y procedimientos, cirugía (ICD, CRT, CABG, marcapasos) | | |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M/RT |
| **Medicamentos** | | Tipo de terapia, línea de terapia, duración, clase, dosis,  vía de administración | | |  | Inicio y cada visita clínica  rutinaria | M/RT |
| **Pruebas laboratorio** | **de** | HbA1c, FPG, PPG,TC, TG,  LDL, HDL, creatinina sérica, eGFR, UACR, albúmina sérica, albúmina de 24 horas, proteína en orina, potasio, sodio, Hb, transferrina, ferritina, TIBC, TSAT hepcidina, AST, ALT, BNP (NT-proBNP) troponina I troponina T, ECG de 12 derivaciones, ECHO 2D | | |  | Inicio y cada visita clínica rutinaria | M/RT |

ALT = alanina transaminasa, AST = aspartato aminotransferasa, IMC = índice de masa corporal, BNP = péptido natriurético cerebral, CABG = injerto de bypass de arteria coronaria, ERC = enfermedad renal crónica, CRT = terapia de resincronización cardiaca, ECV = enfermedad cardiovascular, DBP = presión arterial diastólica, ECG = electrocardiograma, ECHO = ecocardiograma, ED = sala de emergencias, eGFR = tasa de filtración glomerular estimada, ERET = enfermedad renal en etapa terminal, FPG = glucosa plasmática en ayunas, Hb = hemoglobina, HbA1c = hemoglobina glicada, HDL = lipoproteína de alta densidad, IC = insuficiencia cardiaca, ICD = desfibriladores cardio versores implantables , GDMT = terapia médica guiada por guía, LDL = lipoproteína de baja densidad, M = registros médicos, IM = infarto al miocardio, NT-proBNP = péptido natriurético tipo b pro terminal N, MCP = médico de cuidado primario, PPG = glucosa postprandial, TRR = terapia de reemplazo renal, RT = tiempo real, SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, SBP = presión arterial sistólica, DT1 = diabetes tipo 1, DT2 = diabetes tipo, TC = colesterol total, TG

= triglicérido , TIBC = capacidad de enlace a hierro total, TSAT = saturación de transferrina, UACR = proporción de albúmina/ creatinina en orina.

* 1. **Población de estudio**

Los pacientes adultos con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC que cumplan los siguientes criterios de elegibilidad pueden ser reclutados en el estudio.

* 1. **Criterios de inclusión**

1. Pacientes de género masculino o femenino ≥18 años de edad.
2. Diagnosticados con DT2 y/o HTA, y/o IC y/o ERC. Los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) como una comorbilidad pueden ser incluidos si tienen condiciones de enfermedad primaria de HTA, y/o IC y/o ERC.
3. Acepta y es capaz de proporcionar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
   1. **Criterios de exclusión**
4. Tener una comorbilidad que ponga en riesgo la vida con una esperanza de vida <1 año
5. Estar participando en un estudio intervencional que requiera consentimiento informado
6. Presentar DT1 como una condición de enfermedad primaria
7. **VARIABLES Y MEDICIONES EPIDEMIOLÓGICAS**
   1. **Exposiciones**

Siendo que este es un registro de enfermedad y de observación en naturaleza, los pacientes no serán expuestos a ninguna intervención del estudio. Los medicamentos recibidos por los pacientes como parte del cuidado clínico rutinario serán registrados como una variable de datos en el estudio.

* 1. **Resultados**
     1. **Definiciones de resultados Tabla 2: Definiciones de resultados**

|  |  |
| --- | --- |
| **Condición de enfermedad primaria** | La afección médica con la cual el paciente se presentó en la clínica del estudio al momento del reclutamiento en el Registro iCaReMe |
| **Resultados clínicos** | |
| Hipertensión no controlada (Unger et al 2020, Organización Mundial de la Salud 2021) | Sociedad Internacional de Hipertensión PA Normal: <130/85 mmHg  PA Alta: 130-139/85-89 mmHg |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | HTA Grado 1: 140-159/90-99 mmHg  HTA Grado 2: ≥160/100 mmHg  **Organización Mundial de la Salud**  ≥140/90 mmHg en todos los pacientes con HTA sin comorbilidades  ≥130 mmHg en pacientes con HTA y ECV desconocida  ≥130 mmHg en pacientes de alto riesgo con HTA (aquéllos con riesgo alto de ECV, DT2, ERC) | |
| Diabetes no controlada (Asociación Americana de Diabetes 2022) | * HbA1c: ≥7.0% (53 mmol/mol) para mujeres adultas no embarazadas * Objetivos A1C menos estrictos: ≥8% [64 mmol/mol]) para pacientes con un historial de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas, afecciones comórbidas extensas, o diabetes de larga duración en quienes el objetivo es difícil de alcanzar a pesar de educación de automanejo de la diabetes, monitoreo de glucosa apropiado y dosis efectivas de agentes reductores de la glucosa múltiples incluyendo insulina * Glucosa plasmática capilar preprandial: >130 mg/dL (7.2 mmol/L) * Glucosa plasmática capilar postprandial pico: ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L) | |
| Progresión de enfermedad renal crónica (Schneider et al 2022 Schneider M, Peach E, Salvatore B, Kumar S, Tangri N. POS-213 REVEAL-ERC: prevalencia de enfermedad renal crónica en etapa temprana no diagnosticada en Alemania. Kidney Int Rep.  2027;7: S93.  **Schernthaner et al 2018** Schernthaner G, Lotan C, Baltadzhieva-Trendafilova E, et al. Enfermedad cardiovascular no reconocida en diabetes tipo 2: ¿Es momento de actuar antes? *Cardiovasc Diabetol.*  2018;17(1):145. doi:  10.1186/s12933-018-0788-7. | * Categorías eGFR   + Grado 1 ≥90 ml/min/1.73 m2   + Grado 2: 60–89 ml/min/1.73 m2   + Grado 3a: 45–59 ml/min/1.73 m2   + Grado 3b: 30–44 ml/min/1.73 m2   + Grado 4: 15–29 ml/min/1.73 m2   + Grado 5: <15 ml/min/1.73 m2   Nota: La progresión rápida se define como una disminución sostenida en eGFR de más de 5 ml/min/1.73 m2/año. | * Categorías de UACR   + A1: <30 mg/g   + A2: 30–300 mg/g   + A3: >300 mg/g |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| PMID: 30463621; PMCID: PMC6247507.  Stevens et al 2013) |  |  |
| Clasificación funcional de insuficiencia cardiaca (Asociación Cardiaca de Nueva York 2018) | * Clase I: Sin síntomas y sin limitación en actividad física ordinaria, por ejemplo, dificultad para respirar cuando camina, sube escaleras, etc. * Clase II: Síntomas leves (dificultad leve para respirar y/o angina) y ligera limitación durante actividad ordinaria. * Clase III: Limitación marcada en actividad debido a síntomas, inclusive durante actividad menor a la ordinaria, por ejemplo, caminar una distancia corta (20-100 m). Cómodo solo en reposo. * Clase IV: Limitaciones severas. Experimenta síntomas inclusive cuando está en reposo. Pacientes que están en su mayoría en cama. | |
| Síndrome cardio renal (Asociación Cardiaca Americana 2019) | * • El CRS abarca un espectro de trastornos que involucran al corazón y a los riñones en quienes la disfunción aguda o crónica en un órgano podría inducir disfunción aguda o crónica en el otro órgano.   + Tipo 1: IC que resulta en AKI   + Tipo 2: IC crónica que resulta en ERC   + Tipo 3: AKI que resulta en AHF   + Tipo 4: ERC que resulta en IC crónica   + Tipo 5: Proceso sistémico que resulta en IC e insuficiencia renal Nota: Se asume que CRS está presente si se evalúa que está presente mediante el médico tratante y el diagnóstico de CRS está documentado en los registros médicos del paciente | |

AHF = insuficiencia cardiaca aguda, AKI = lesión renal aguda, PA = presión arterial, ERC = enfermedad renal crónica, CRS = síndrome cardiorrenal, ECV = enfermedad cardiovascular, eGFR = tasa de filtración glomerular estimada, HbA1c = hemoglobina glicada, IC = insuficiencia cardiaca, HTA = hipertensión, DT2 = diabetes tipo 2, UACR = proporción de albúmina/creatinina en orina.

* + 1. **Resultados primarios**

Número y porcentaje de pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC en cada categoría de las siguientes características

* + - * Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
        + Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal [IMC])
        + Características clínicas (duración de la enfermedad primaria, número y tipos de comorbilidades)
      * Patrones de manejo de la enfermedad - incluyendo prácticas de detección y diagnósticas, media/mediana de dosis y duración de cada medicamento en cada clase de farmacoterapia (biguanidas, sulfonilureas [SU], meglitinida, tiazolidinediona [TZD], inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4], inhibidores de SGLT2, inhibidores de GLP-1Ra y α-glucosidasa, terapia reductora de lípidos [TRL], terapia reductora de PA, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ACEis]/bloqueadores del receptor de la angiotensina [BRA], bloqueadores del sistema renina- angiotensina-aldosterona [SRAA] ], bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina de acción prolongada), pacientes con cambio en la línea de tratamientos, cualquier cirugía/procedimiento/dispositivo y otros tratamientos)
        + Condición de enfermedad primaria
        + Comorbilidades
      * Utilización de recursos de cuidados de la salud por año

o Tipo de PCS visitado en el reclutamiento en el Registro iCaReMe (cuidado primario/hospital de cuidado terciario/cuidado de especialista/sala de urgencias)

* + - * + Hospitalizaciones por todas las causas y específicas de la enfermedad
        + Visitas a salas de urgencia por todas las causas y específicas de la enfermedad
        + Hospitalización en centros de cuidados terciarios
        + Mediana de la duración de la estancia en el hospital
        + Estado y tipo del seguro
      * Resultados clínicos (eventos hipoglucémicos, DT2 no controlada/HTA no controlada, pacientes con IM/accidente cerebrovascular/IC/hospitalización debido a eventos de insuficiencia cardíaca (HHF), progresión de IC, empeoramiento de la etapa ERC, terapia de reemplazo renal (TRR), progresión a ERET, mortalidad por todas las causas)
  1. **Otras variables y covariables**
     1. **Resultados secundarios**

1. Asociación de:
   * progresión de la condición de la enfermedad primaria (eventos hipoglucémicos, DT2 no controlada/HTA no controlada, pacientes con IM/accidente cerebrovascular/IC/HHF, progresión de IC, empeoramiento de la etapa ERC, TRR, progresión a ERET, mortalidad por todas las causas)

Con

* + Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
    - Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
    - Características clínicas (duración de la enfermedad primaria, número y tipos de comorbilidades)
  + Patrones de manejo de la enfermedad para comorbilidad primaria: prácticas de detección y diagnósticas y enfoque del tratamiento (media/mediana de la dosis y duración del tratamiento para cada medicamento en cada clase de farmacoterapia, según sea aplicable: biguanidas, SU, meglitinida, TZD, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT2, GLP-1Ra e inhibidores de α-glucosidasa, TRL, terapia reductora de PA, diuréticos, ACEi/BRA, bloqueadores de SRAA, bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina de acción prolongada) y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.
  + Calidad del cuidado (asesoría dietética, asesoría para dejar de fumar y dejar de consumir alcohol, reducción en el consumo de tabaquismo y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones en el estilo de vida, tal como pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas al médico de cuidados primarios (MCP) por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con la terapia médica orientada por guías (GDMT) para manejo de IC)

1. Asociación de complicaciones de enfermedad microvascular y macrovascular.

Con

* + Características del paciente con base en el historial médico disponible en registros médicos del paciente
    - Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
    - Características clínicas (número y tipos de comorbilidades, duración de comorbilidad primaria)
  + Patrones de manejo de la enfermedad para DT2 (prácticas de detección y diagnósticas, media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia según sea aplicable) y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.
  + Calidad del cuidado (asesoría dietética, asesoría para dejar de fumar y consumir alcohol, asesoría para reducir el consumo de tabaquismo y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones en el estilo de vida, tal como pérdida de peso, incremento de la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para manejo de IC)

1. Asociación de síndrome cardiorrenal en pacientes con DT2 y/o HTA. Con
   * Características del paciente con base en el historial médico disponible en los registros médicos del paciente
     + Características sociodemográficas (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
     + Características clínicas (número y tipos de comorbilidades, duración de comorbilidad primaria)
   * Patrones de manejo de la enfermedad para DT2 y/o HTA (prácticas de detección y diagnósticas, media/mediana de la dosis y duración del tratamiento con cada medicamento en cada clase de farmacoterapia según sea aplicable) y otros tratamientos tal como cirugías, dispositivos, etc.
   * Calidad de cuidado (asesoría dietética, asesoría para dejar de fumar e ingerir alcohol, asesoría para reducir el consumo de tabaquismo y/o alcohol, exámenes oculares y de pies, modificaciones del estilo de vida tal como pérdida de peso, incremento en la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para el manejo de IC)
2. Asociación de las selecciones de tratamiento (línea de tratamiento y clase de medicamento) para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC.

Con

* Características sociodemográficas de los pacientes (edad, género, etnicidad, educación, estado marital, historial familiar, actividad física, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, IMC)
* Características clínicas de los pacientes (número y tipos de comorbilidades, duración de la comorbilidad primaria)
  + 1. **Resultados exploratorios**

1. Número y porcentaje de pacientes con las siguientes medidas de reducción de riesgo y calidad del cuidado: asesoría de modificación del estilo de vida, asesoría para dejar de fumar e ingerir alcohol, reducción en la frecuencia del consumo de tabaco/alcohol, pérdida de peso, incremento en la frecuencia de la actividad física, número de visitas a MCP por año, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para el manejo de la IC

1. **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**
   1. **Métodos Estadísticos – Aspectos Generales**

Debido a la naturaleza a largo plazo de un registro abierto, se debe desarrollar un SAP exhaustivo; no es posible pre-especificar todos los objetivos del estudio y los análisis correspondientes. Por lo tanto, cada nuevo análisis, que no está pre-especificado, estará precedido por una descripción breve del estudio y SAP, bajo el paraguas del SAP exhaustivo principal. Se crearán SAP específicos con base en el paraguas del SAP para cada uno de los objetivos del estudio, especificando los datos, bases de datos y métodos a utilizar, así como qué resultados se deben de crear. Los resultados específicos deben estar alineados con la plantilla más general en tablas, figuras y listados (TFL) que se proporcionan a través del paraguas exhaustivo del SAP.

Con las guías y la metodología proporcionadas en el paraguas exhaustivo del SAP, los SAP específicos se pueden crear simplemente especificando los objetivos, variables a utilizar, los datos a utilizar y los resultados a generar. Para evaluaciones más complejas, podrían seleccionarse métodos y enfoques adicionales y, si es así, se deben describir en los SAP específicos individuales.

Favor de consultar el paraguas exhaustivo del SAP más actualizado y sus SAP específicos asociados (en caso aplicable).

Los análisis estadísticos serán principalmente explorativos y descriptivos en naturaleza. Todos los TFL se producirán utilizando el SAS (versión 9.2 o mayor). Los datos de todos los centros participantes se agruparán para análisis y podrían distribuirse posteriormente en cohortes de indicación. En caso aplicable, los datos podrían presentarse por indicación y por ubicación geográfica del paciente.

Todos los análisis serán realizados utilizando el conjunto de análisis completo que comprenderá a todos los pacientes que cumplan todos los criterios de elegibilidad y sean reclutados en el estudio. Si se requiere, podrían definirse conjuntos de análisis adicionales en el SAP.

De acuerdo con los objetivos, los parámetros relevantes serán resumidos descriptivamente con los métodos estadísticos apropiados: las variables categóricas se presentarán utilizando frecuencias, porcentajes e IC del 95% correspondientes (utilizando aproximación normal al método de proporciones binomiales o método exacto, según se apropiado) y variables continuas utilizando el número de observaciones, media aritmética, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75 y valores mínimos y máximos. El número de observaciones faltantes para cada variable también se reportará.

Los métodos de imputación estándar se aplicarán para cualquier fecha faltante/parcial utilizando el método estándar de imputación. El método para imputación de fechas faltantes se describirá posteriormente en el SAP. Cuando falten otros tipos de datos del registro médico original, los análisis afectados se realizarán utilizando sólo los resultados de aquellos pacientes con datos disponibles. El porcentaje de pacientes con datos faltantes se reportará para cada variable de resultado. Los recuentos de observaciones faltantes se presentarán en resumen de cada resultado. Todos los parámetros de seguridad, como eventos adversos, suspensión del paciente, muertes, etc., se reportarán de acuerdo con la disponibilidad de los datos.

* + 1. **Objetivo primario: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por ejemplo, estadísticas descriptivas, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba) Análisis intermedios (opcional)**

Según lo detallado en la Sección 4.2.2, los siguientes datos exhaustivos se resumirán utilizando frecuencias y porcentajes para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC.

* + - * Características del paciente
      * Patrones de manejo de la enfermedad
      * Utilización de recursos de cuidados de la salud por año
      * Resultados clínicos
    1. **Objetivos secundarios: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por ejemplo, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba)**

1. La asociación de progresión de la condición de la enfermedad primaria con
   * Características del paciente
   * Patrones de manejo de la enfermedad
   * Calidad de cuidado

se evaluará utilizando el análisis de regresión logística univariable. Se reportará la razón de momios correspondiente con los IC del 95 % y el valor p. También podrían explorarse los análisis logísticos multivariable.

1. La asociación de complicaciones de enfermedad microvascular y macrovascular con
   * Características del paciente
   * Patrones de manejo de la enfermedad
   * Calidad del cuidado

se resumirá utilizando la prueba de chi-cuadrada. Se reportarán las estadísticas de prueba correspondientes y los valores p bilaterales.

1. La asociación de síndrome cardiorrenal en pacientes que sufren de DT2 y/o HTA con
   * Características del paciente
   * Patrones de manejo de la enfermedad
   * Calidad del cuidado

se resumirá utilizando la prueba de chi-cuadrada. Se reportarán las estadísticas de prueba correspondientes y los valores p bilaterales.

La asociación de las elecciones de tratamiento (línea de tratamiento y clase de medicamento) para pacientes con DT2 y/o HTA y/o IC y/o ERC con características sociodemográficas y características clínicas se resumirá utilizando la prueba de chi-cuadrada. Se reportarán las estadísticas de prueba correspondientes y los valores p bilaterales. El análisis de regresión logística multivariable podría posteriormente explorarse considerando los factores de riesgo que se establecen como significativos en el análisis de regresión logística univariable.

* + 1. **Objetivos exploratorios: Cálculo de mediciones epidemiológicas de interés (por ejemplo, proporciones de riesgo, tasas de incidencia, confiabilidad de prueba/repetición de prueba)**

Según lo detallado en la Sección 4.3.2, las siguientes estadísticas descriptivas estándar se utilizarán para resumir a los pacientes con mediciones de calidad de cuidado y reducción de riesgo.

1. Pacientes con mediciones de calidad de cuidado y reducción de riesgo.

* 1. **Sesgo**
     1. **Métodos para minimizar el sesgo**
        + Sesgo de selección

Este es un registro de observación multinacional multicéntrico dirigido por el investigador que está abierto para participación por todos los tipos de PCS a lo largo de todos los países en el mundo. La selección de sitios no está controlada por el proceso de selección del sitio. Esto podría incluir un sesgo de selección ya que los sitios con diversidad en la disponibilidad de datos y calidad podrían participar introduciendo una limitación potencial para el estudio.

Además, la interpretación de los datos recopilados dependerá de la integridad y la calidad de los registros médicos y la confiabilidad de la extracción de los datos de los registros médicos.

Por lo tanto, varias fuentes de sesgo de selección podrían introducirse en este estudio. Este sesgo puede ser reducido eligiendo investigadores calificados por las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), y el patrocinador puede proporcionarles capacitación por protocolo para seleccionar a los pacientes adecuados según lo requerido para el estudio. Además, la exactitud y la calidad de la fuente de recolección de datos pueden emplearse por verificación de datos fuente para identificar y corregir cualquier error de transcripción y extracción de datos que pudiera estar involucrado.

* + 1. **Ajuste para comparaciones múltiples**

No aplicable ya que éste es un estudio de observación sin intervención.

* + 1. **Fuerzas y limitaciones Fuerzas**
       - El estudio está utilizando criterios de inclusión y exclusión menos estrictos, y esto permitirá crear evidencia observacional que proviene de una muestra diversa de pacientes y patrones de tratamiento a nivel mundial.
       - La herramienta de recolección de datos primaria será un sistema de captura de datos electrónico. La ventaja principal de utilizar una fuente de datos primaria es mantener la consistencia de un solo enfoque para recolección de datos observacionales, asegurando así la comparabilidad de los datos a lo largo de geografías ampliamente diversas.

**Limitaciones**

* + - * Las comparaciones de los resultados de este estudio con aquéllos de estudios clínicos y otros estudios del mundo real podrían limitarse debido a la presencia de varias fuentes potenciales de sesgo.
      * Este es un estudio de observación y, por lo tanto, existe la posibilidad de datos faltantes en los registros médicos. Esto puede limitar la generalización de los resultados.
  1. **Análisis intermedios (opcional)**

No aplicable.

* 1. **Cálculos del tamaño de muestra y potencia**

No se estima ningún tamaño de muestra ya que este es un diseño de registro abierto. Se busca reclutar en cada país aproximadamente a un mínimo de 1000 pacientes.

1. **REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y DETALLES REGULATORIOS**
   1. **Realización del estudio**
      1. **Plan y diagrama de flujo del estudio**

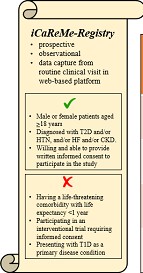
La figura 1 proporciona la revisión general del registro.

**Figura 1: Diseño del registro iCaReMe**



**Diciembre 2025**

**Febrero 2018**



* Tener una comorbilidad potencialmente mortal con una esperanza de vida <1 año
* Estar participando en un estudio de intervención que requiera consentimiento informado
* Que presenten T1D como una condición de enfermedad primaria
* Pacientes de género masculino y femenino ≥ 18 años de edad
* Diagnosticados con T2D y/o HTN y/o HF y/o CKD
* Que acepten y sean capaces de proporcionar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio

**Registro iCaReMe**

* Prospectivo
* De observación
* Captura de datos de visita clínica rutinaria en plataforma basada en la web

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Reclutamiento** | | **Recolección de datos** | | | | | | |
| Basado en la afección | | (La basal y seguimiento de cuidado clínico rutinario) | | | | | | |
| médica primaria en la | |  | | | | | | |
| presentación | |  | | | | | | |
| Proceso de consentimiento informado | | | | | | |
| Diabetes mellitus tipo 2 | | Datos sociodemográficos | | | | | | |
| Hipertensión | | Características clínicas (signos y síntomas, afección médica primaria, signos vitales, comorbilidades) | | | | | | |
| Insuficiencia cardiaca | | Patrones de manejo comorbilidades) | de | la | enfermedad | (afección | primaria | y |
| Eventos tal como eventos hipoglucémicos, IM, accidente cerebrovascular, desarrollo de ERC, TRR, progresión a ERET, HHF, progresión de IC, muerte, etc | | | | | | |
| Enfermedad crónica | renal | Utilización de recursos de cuidados de la salud (hospitalización debido a cualquier causa y causas relacionadas con la enfermedad, visitas a la sala de urgencias, hospitalización en un centro de cuidado terciario, etc | | | | | | |
| Calidad del cuidado (asesoría para modificación del estilo de vida, visitas a MCP, cumplimiento con las recomendaciones de detección y diagnósticas, cumplimiento con GDMT para IC) | | | | | | |

a Los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) como una comorbilidad pueden ser incluidos si tienen condiciones de enfermedad primaria de HTA, y/o IC y/o ERC.

ERC = enfermedad renal crónica, ED = sala de urgencias, ERET = enfermedad renal en etapa terminal, GMDT = terapia médica guiada por guía, IC = insuficiencia cardiaca, HHF = hospitalización debido a insuficiencia cardiaca, HTA = hipertensión, IM = infarto al miocardio, MCP = médico de cuidado primario, TRR = terapia de reemplazo renal, DT1 = diabetes tipo 1, DT2 = diabetes tipo 2.

* + 1. **Procedimientos**

El Registro iCaReMe estará guiado por el investigador, con guías por parte del Comité Científico.

Los investigadores obtendrán un consentimiento informado de los pacientes elegibles. Los pacientes que se presenten a las clínicas del estudio entre febrero de 2018 y diciembre de 2025 serán considerados para reclutamiento en el estudio.

Los pacientes serán reclutados en una de las cuatro cohortes específicas de enfermedad de acuerdo con la afección primaria al momento del reclutamiento (DT2/HTA/IC/ERC) después de obtener un consentimiento informado para participación en el estudio durante sus visitas de cuidado clínico rutinarias. El estudio no tendrá ninguna visita de paciente específica del estudio; los datos serán recopilados en el seguimiento de cuidado clínico rutinario hasta diciembre de 2025. El estudio involucrará la recolección de datos retrospectivos y prospectivos. Los datos retrospectivos serán extraídos de conjuntos de datos establecidos y registros y registros médicos e importados en el registro. Los datos prospectivos serán recolectados por el investigador y se introducirán en una eCRF basada en la nube utilizando el sistema de captura de datos electrónicos (CDE). El sistema CDE es una herramienta de software diseñada para asegurar el aseguramiento de calidad y facilitar la captura de datos durante el estudio. El sistema cumple completamente con el Código de Regulaciones Federales 21 parte 11. Los datos según lo descrito en la Sección 4 serán extraídos de los registros médicos u otros documentos de los pacientes y se transcribirán al sistema CDE.

La eCRF incluirá ediciones programables para obtener retroalimentación inmediata si faltan datos, están fuera de rango, son biológicamente implausibles o potencialmente erróneos. Así, se mantendrán los estándares altos de calidad de los datos y los procesos y procedimientos se utilizarán para asegurar repetidamente que los datos están tan limpios y exactos como sea posible cuando se presenten para análisis. Los datos del sitio serán accesibles para los investigadores del sitio. Las variables de recolección de datos y el requerimiento de la recolección de datos prospectivos y retrospectivos se describen en la Tabla 1. Los centros académicos principales realizarán estudios analíticos de datos, y los resultados serán accesibles para los Investigadores de Coordinación Nacional (NCI) y el Comité Científico del Registro iCaReMe para propósitos de aprobación.

Los investigadores participantes tendrán acceso a sus propios datos de nivel de paciente y serán capaces de presentar solicitudes para análisis de datos a través de los NCI y el Comité Científico. Los datos a nivel de paciente introducidos por los investigadores participantes serán propiedad del investigador, mientras que los datos anónimos agrupados serán gestionados por el patrocinador, bajo la supervisión del Comité Científico. Una carta formal describirá el propósito del registro y las funciones del Comité Científico (por ejemplo, función de los presidentes, votación y duración de la membresía). Para la duración del registro, AstraZeneca permanecerá como un miembro permanente del comité ejecutivo y el grupo de estudio principal, junto con miembros del comité ejecutivo externo. Todos los análisis serán procesados bajo los POE de publicación de AstraZeneca. Cualquier publicación de los resultados será guiada por las guías del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas y se declarará claramente en una carta de publicación.

Cualquier descripción o análisis de los resultados que involucren a productos de AstraZeneca requerirán un protocolo por separado y el SAP para la revisión ERE de AstraZeneca conjunta (siempre y cuando AstraZeneca siga siendo el patrocinador del registro al momento del análisis). De lo contrario, cualquier recolección de datos relacionados con los productos de AstraZeneca es de descriptiva en naturaleza.

* + 1. **Control de calidad Monitoreo**

Antes de que el primer sujeto sea reclutado en el estudio, la Compañía de Comercialización (CM) local, el gerente de suministro de evidencia, el Director Asociado de Suministro de Evidencia o el Representante de la Organización de Investigación Clínica:

* + - * Establecerá la adecuabilidad de las instalaciones y la capacidad del investigador para seleccionar apropiadamente la muestra
      * Analizará con los investigadores (y otro personal involucrado con el estudio) sus responsabilidades con respecto al cumplimiento con el protocolo y las responsabilidades de AstraZeneca o sus representantes. Esto se documentará en un Acuerdo primario de estudio de observación entre AstraZeneca/delegado y el investigador.

Durante el estudio, el representante CM local o su delegado podrá implementar diferentes actividades para asegurar el cumplimiento con los estándares de calidad de AstraZeneca. Estas actividades podrían incluir, pero no limitarse a:

**Contactos con los sitios para:**

* + - * Proporcionar información y soporte a los investigadores
      * Confirmar que el equipo de investigación está cumpliendo con el protocolo y que los datos están siendo registrados con exactitud en las eCRF.
      * Asegurar que las formas de consentimiento informado del sujeto estén firmadas y almacenadas en el sitio del investigador
      * Asegurar que las eCRF estén llenadas apropiadamente y con calidad adecuada.

**Actividades de monitoreo para:**

* + - * Verificar las formas de consentimiento informado
      * Verificar que los sujetos existen en los registros médicos

El grado y la naturaleza del monitoreo se decidirán durante la planeación del estudio con base en el diseño, complejidad, número de sujetos, número de sitios, etc. El Departamento de Suministro de Evidencia/Central de Evidencia (multipaís)/CM proporcionará algunas recomendaciones que podrían ser adaptadas localmente.

Se deben utilizar diferentes señales (por ejemplo, alta tasa de rechazo en un sitio) como identificación potencial de un cumplimiento bajo con el protocolo mediante los investigadores.

Si ocurren estas o cualquier otra señal o si el coordinador local sospecha de un nivel no óptimo potencial de cumplimiento con el protocolo por el investigador del sitio, se deberán adoptar medidas específicas para evaluar la situación, identificar el problema e implementar los planes de acción específicos para corregir la situación.

**Capacitación del personal del sitio de estudio**

El investigador principal asegurará que el personal de investigación reciba capacitación apropiada relevante para el estudio de observación, y que cualquier nueva información relevante para el desempeño de este estudio de observación se transfiera al personal involucrado.

* 1. **Protección de Sujetos Humanos**

El Estudio de observación se realizará de acuerdo con los principios éticos que son consistentes con la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para Armonización (ICH), las Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología y la legislación aplicable sobre Estudios de No Intervencionistas y/o Estudios de observación.

El investigador realizará el Estudio ICH de observación de acuerdo con las regulaciones y guías que guían la práctica médica y ética en el país del Estudio de observación y de acuerdo con las técnicas actualmente aceptables y el “know-how”.

El protocolo final del Estudio de observación, incluyendo la versión final de la Forma de Consentimiento Informado del Sujeto, debe ser aprobado o recibir una opinión favorable por escrito por parte del Comité de Ética/IRB/IEC.

El Comité de Ética/IRB/IEC también debe aprobar cualquier enmienda al protocolo y toda la publicidad utilizada para reclutar a sujetos para el estudio, de acuerdo con las regulaciones locales.

* + 1. **Consentimiento informado del sujeto (recolección de datos primarios únicamente)**

El investigador en cada sitio asegurará que el sujeto reciba información oral y escrita (o digital cuando sea posible) completa y adecuada sobre la naturaleza, objetivo, posibles riesgos y beneficios del estudio de observación. Los sujetos también deben ser notificados de que son libres de suspender el estudio de observación en cualquier momento. Se le debe dar la oportunidad a los sujetos para que formulen preguntas y se les debe permitir cierto tiempo para considerar la información proporcionada.

El consentimiento informado del sujeto firmado y fechado debe obtenerse antes de que se realice cualquier procedimiento específico para el estudio de observación, incluyendo:

* + - * Entrevista con el investigador
      * Cumplir los cuestionarios
      * Llenado de la forma de reporte de caso.

El investigador debe almacenar la Forma de consentimiento informado del sujeto firmada original. Se le debe proporcionar al sujeto una copia de la Forma de consentimiento informado del sujeto firmada.

* + 1. **Confidencialidad de los datos del estudio/del sujeto (recolección de datos primarios únicamente)**

La Forma de Consentimiento Informado del Sujeto incorporará texto que cumpla con la legislación de privacidad y protección de datos pertinente. Conforme a esta redacción, los sujetos autorizarán la recolección, uso y revelación de sus datos personales por el investigador y por aquellas personas que requieran dicha información para los propósitos del estudio de observación.

La Forma de Consentimiento Informado del Sujeto explicará que los datos del Estudio de observación serán almacenados en una base de datos computacional, manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la ley local para la protección de datos.

La forma de consentimiento informado del sujeto también explicará que, para propósitos de verificación de calidad, un monitor de AstraZeneca o un monitor de la compañía que representa a AstraZeneca requerirá acceso directo a las formas de consentimiento informado del sujeto firmadas. En caso de que la verificación de datos fuente se planee como verificación de calidad, la forma de consentimiento informado del sujeto explicará que, para propósitos de verificación de datos, el monitor de AstraZeneca o un monitor de la compañía que represente a AstraZeneca podría requerir acceso directo a los documentos fuente que son parte de los registros del hospital o de la práctica relevantes para el estudio de observación.

* 1. **Recolección y reporte de eventos adversos/reacciones farmacológicas adversas**
     1. **Definición de eventos adversos**

Un evento adverso (EA) es cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de un estudio clínico que recibe un producto medicinal y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable y no previsto (por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal, sin importar si se considera que está relacionado o no con el producto medicinal.

El término EA se utiliza para incluir EA serios y no serios.

* + 1. **Definición de eventos adversos serios**

Un evento adverso serio (SAE) es un EA que ocurre durante cualquier fase del estudio que cumple uno o más de los siguientes criterios:

* + - * Resulta en muerte
      * Es que ponga en riesgo la vida (que ponga en riesgo la vida en este contexto se refiere a una reacción durante la cual el paciente se encontraba en riesgo de muerte al momento de la reacción; esto no se refiere a una reacción que hipotéticamente podría haber provocado la muerte si hubiera sido más severa)
      * Requiere hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente
      * Resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa
      * Es una anormalidad congénita/defecto de nacimiento
      * Es un evento médico importante que podría perjudicar al sujeto o podría requerir intervención para prevenir uno de los resultados listados con anterioridad. Se debe ejercer juicio médico y científico para decidir qué otras situaciones deben considerarse como un SAE.

Cualquier transmisión sospechada vía un producto medicinal de un agente infeccioso también es considerada un SAE y podría someterse a requerimientos de reporte expedito en algunos países. Cualquier organismo, virus o partícula infecciosa (por ejemplo, encefalopatía espongiforme transmisible de transmisión de proteína de prion), patogénica o no patogénica, se considera un agente infeccioso.

* + 1. **Definición de reacciones farmacológicas adversas**

Una Reacción Adversa a los Fármacos (RAF) es un EA que se sospecha está causalmente relacionado con el producto medicinal.

Una RAF es una respuesta a un producto medicinal que es nociva y no está prevista. Las reacciones adversas podrían surgir del uso del producto dentro o fuera de los términos de la autorización para comercialización o de la exposición ocupacional.

* + 1. **Recolección de eventos adversos y reporte de eventos adversos**

Este Registro está abierto para participación por PCS/instalación de cuidado de salud a lo largo del orbe. El Registro no involucra ninguna intervención farmacológica y el medicamento de AstraZeneca no se proporciona a los pacientes como parte del estudio. Así, no ocurrirá recolección de datos de seguridad proactiva, es decir, no hay requerimiento para recolectar activamente y reportar ningún dato de EA.

Sin embargo, se le pedirá a los investigadores que reporten cualquier SAE y RAF que se crea está relacionado con un medicamento de AstraZeneca administrado como parte del cuidado clínico rutinario, de acuerdo con los procedimientos de reporte espontáneo estándar para productos comercializados en su país. El investigador es responsable de asegurar el cumplimiento con estos procedimientos de reporte.

Los eventos adversos serios y las RAF identificadas para productos no de AstraZeneca deben reportarse a la autoridad de salud local de acuerdo con los requerimientos regulatorios nacionales para el reporte de seguridad de caso individual o al propietario de la autorización para comercialización.

1. **LISTA DE REFERENCIAS**

**Aguilar-Gallardo et al 2021**

Aguilar-Gallardo JS, Correa A, Contreras JP. Cardio-renal benefits of SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: Mechanisms and clinical evidence. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 May 5;8(3):311-321. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab056. Epub ahead of print. PMID: 34264341.

**Al-Shamsi et al 2018**

Al-Shamsi S, Regmi D, Govender RD. Chronic kidney disease in patients at high risk of cardiovascular disease in the United Arab Emirates: A population-based study. PLoS One. 2018;13(6):e0199920. doi: 10.1371/journal.pone.0199920.

**American Diabetes Association 2022**

American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S83-S96. doi: 10.2337/dc22-S006.

**American Heart Association 2019**

Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664. PMID: 30852913

**Azab et al 2020**

Azab EA, Mansour AM, Albasha MO. The relationship between diabetes, hypertension, heart, and kidney diseases. Journal of Biotechnology. 2020;4(4):19-24.

**Beckman et al 2016**

Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. Circ Res. 2016;118(11):1771-85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306884. PMID: 27230641.

**Bikbov et al 2020**

Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990– 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The lancet. 2020;395(10225):709- 733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13.

**Birkeland et al 2020**

Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.

Epub 2020 Jun 3.

**Buse et al 2019**

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.

**Cabrera et al 2020**

Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, et al. Impact of ERC progression on cardiovascular disease risk in a contemporary UK cohort of individuals with diabetes. Kidney Int Rep. 2020;5(10):1651-1660. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.029. PMID: 33102957; PMCID: PMC7569691.

**Colussi et al 2020**

Colussi G, Da Porto A, Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: lights and shadows about causality. J Hum Hypertens. 2020;34(2):91-93. doi: 10.1038/s41371-019-0268-x. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31636350.

**De et al 2016**

De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a longitudinal study from the AMD Annals initiative. Medicine (Baltimore).

2016;95(27):e4007. doi: 10.1097/MD.0000000000004007. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2016 Dec 09;95(49):e5660. PMID: 27399078; PMCID: PMC5058807.

**Deng et al 2021**

Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, regional, and national burden of diabetes-related chronic kidney disease from 1990 to 2019. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:672350. doi: 10.3389/fendo.2021.672350. PMID: 34276558; PMCID: PMC8281340.

**Einarson et al 2018**

Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068..

**Fuchs et al 2020**

Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. Hypertension. 2020;75(2):285-292. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240. Epub 2019 Dec 23.

PMID: 31865786..

**International Diabetes Federation 2021**

IDF Diabetes Atlas Tenth edition 2021. Available from https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\_Atlas\_10th\_Edition\_2021.pdf

**Jankowski et al 2021**

Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. Circulation. 2021;143(11):1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.

**Mithal et al 2021**

Mithal A, Jevalikar G, Sharma R, et al. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes.

Diabetes Metab Syndr. 2021 Jan-Feb;15(1):169-175. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.029. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33360081; PMCID: PMC7833169.

**Mosenzon et al 2021**

Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al; CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0. PMID: 34315481; PMCID: PMC8317423.

**Natali et al 2021**

Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence.

Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):196. doi: 10.1186/s12933-021-01385-5. PMID: 34583699; PMCID: PMC8479881..

**New York Heart Association 2018**

New York Heart Association. Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures (v2018A).

https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html.

**Roth et al 2020**

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.

**Sanchez et al 2021**

Sanchez G, Power A, Abdul Sultan A, et al. POS-323 INSIDE ERC: projecting the future burden of chronic kidney disease in Europe using microsimulation modelling. Kidney Int Rep. 2021;6: S139-S140.

**Schneider et al 2022**

Schneider M, Peach E, Salvatore B, Kumar S, Tangri N. POS-213 REVEAL-ERC: prevalence of undiagnosed early chronic kidney disease in Germany. Kidney Int Rep. 2027;7: S93.

**Schernthaner et al 2018**

Schernthaner G, Lotan C, Baltadzhieva-Trendafilova E, et al. Unrecognised cardiovascular disease in type 2 diabetes: is it time to act earlier? Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):145. doi: 10.1186/s12933-018-0788-7. PMID: 30463621; PMCID: PMC6247507.

**Stevens et al 2013**

Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825-830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: 23732715.

**Szczech et al 2014**

Szczech LA, Stewart RC, Su HL, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-ERC Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). PLoS One. 2014;9(11):e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535. PMID: 25427285; PMCID: PMC4245114.

**Unger et al 2020**

Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.

**Vijay et al 2022**

Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: Challenges and opportunities. Cardiorenal Med. 2022;12(1):1-10. doi: 10.1159/000520909.

**Weldegiorgis et al 2020**

Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2020;21(1):506. doi: 10.1186/s12882-020-02151-7. Erratum in: BMC Nephrol. 2020 Dec 21;21(1):545. PMID: 33238919; PMCID: PMC7687699..

**Wittbrodt et al 2022**

Wittbrodt E, Kushner P, Salvatore S, et al. Prevalence of and factors associated with undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in patient with type 2 diabetes: a report from REVEAL-ERC. Abstract number 314, 57th EASD Annual Meeting 2021. Available at Prevalence of and factors associated with undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in patient with type 2 diabetes: a report from REVEAL-ERC</b> - Virtual Meeting | EASD.

Accessed online on 27 May 2022

**World health organization 2020**

World health organization. The top 10 causes of death, 2020. https://[www.who.int/newsroom/fact-](http://www.who.int/newsroom/fact-) sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

**World health organization 2021**

Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Zhang et al 2020**

Zhang R, Mamza JB, Morris T, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. BMC Med. 2022;20(1):63. doi: 10.1186/s12916-022-02234-2. Erratum in: BMC Med. 2022 Mar 23;20(1):121. PMID: 35130878; PMCID: PMC8822817..

**NCD-RisC 2021**

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021

Aug 24. Erratum in: Lancet. 2022 Feb 5;399(10324):520. PMID: 34450083; PMCID: PMC8446938.

1. **FIRMAS**

**FIRMAS DE ASTRAZENECA**

**Registro Global iCaReMe**

**Registro multinacional del mundo real para determinar el manejo y la calidad de cuidado de pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión, insuficiencia cardiaca y/o enfermedades renales crónicas**

*Este protocolo de estudio de observación ha sido sometido a una revisión interna de AstraZeneca*

Acepto los términos de este protocolo de estudio. Representante de AstraZeneca

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 19-Jun-22 |
| *Susana Goncalves*  *Director Médico CVRM, Región Internacional* |  | Fecha  (Día Mes Año) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 20-Jun-22 |
| *Peter Fenici*  *Jefe de Innovación, Biofarmacéuticos Médicos, Central Cambridge Reino Unido* |  | Fecha  (Día Mes Año) |

Este documento contiene información confidencial que no debe copiarse, enviarse, liberarse o publicarse sin aprobación por escrito de AstraZeneca. Los investigadores quedan advertidos que la información en este protocolo podría someterse a cambio y revisión.

**ANEXO B:** COMODATO;

**1. “AZTRAZENECA”** concede a título de comodato a favor de **“EL INSTITUTO”** quien aceptan, el uso y goce temporal de los siguientes materiales/equipos de acuerdo a los términos y condiciones descritos abajo:

**INVENTARIO DE EQUIPO DADO EN COMODATO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DESCRIPCIÓN** | **CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS** | **CANTIDAD** |
| Equipo marca *Kosmos® de la compañía EchoNous* | * Kosmos es un equipo portátil; un ultrasonido guiado por inteligencia artificial (IA) para imágenes de alta resolución del corazón. * El Kosmos Bridge pesa 652 gr (23oz) mientras que el Torso tiene un peso de 227 gr (8oz). El rango de frecuencia del dispositivo del Torso oscila entre 50 Hz y 60 Hz mientras que la pantalla ofrece una alta resolución de 1,920 x 1,200 pixeles. * El Kosmos Bridge es una tableta con diseño adaptado QC Snapdragon que puede conducir todas las funciones computacionales de inteligencia artificial por sí sola. No requiere conectividad en la Nube, asegurando la protección de los datos de pacientes y hospitales y evitando interrupciones en el servicio durante el escaneo. * Los datos pueden compartirse con facilidad en los entornos de cuidado de la salud al conectarse sin interrupciones a sus sistemas de información tecnológica sin conectividad de internet. La tableta tiene capacidad de almacenamiento interno de 128 GB y puede también soportar almacenamiento remoto. * El dispositivo Kosmos es el único escáner portátil para ultrasonidos que genera en tiempo real imágenes de ultrasonido utilizando la técnica *echo-pulse ultrasound*. Éste asegura aprendizaje profundo utilizando imágenes de alta calidad y algoritmos para resultados precisos. * La plataforma también contempla un amplio conjunto de aplicaciones de aprendizaje profundo clínico planeadas para su programa de 12 a 24 meses. Ésta permite desplegar sus cálculos de inteligencia artificial a médicos clínicos al tiempo que realiza tareas clínicas como la fracción de expulsión calculada con base en inteligencia artificial (*AI-calculated ejected fraction*). | 1 |

* 1. **“EL INVESTIGADOR”** firmará de responsable al momento de su entrega, donde estipulará su consentimiento de que recibe el equipo en buenas condiciones, con todas sus pertenencias, accesorios, garantías y manuales. Los Documentos tendrán el carácter de anexos al presente siendo considerados parte del mismo.

**2.** **“EL INVESTIGADOR”** se compromete a usar y destinar el equipo única y exclusivamente para llevar a cabo el uso y función con relación a EL PROTOCOLO de investigación, excluyendo por tanto cualquier otro uso, destino o actividad, y especialmente a usarlo con motivo y para la consecución específica del estudio establecido en **“EL PROTOCOLO”** del Convenio de Concertación que se anexa el presente. Por lo tanto, se comprometen:

**2.1.** A no permitir que el Equipo/Material sea usado para llevar a cabo actos contrarios a la ley, la moral y/o las buenas costumbres.

**2.2.** A poner en conocimiento de **“EL PATROCINADOR”** por escrito en forma inmediata, respecto de las reparaciones urgentes y de importancia que requiera el Equipo/Material, así como de cualquier usurpación o novedad valiosa efectuada por terceros, debiendo en todo momento defender el Equipo como poseedores y comodatarios del mismo.

**2.3.** Responder por pérdidas, gastos, daños y perjuicios ocasionados al Equipo, a no ser que éstos provengan de algún defecto de fábrica, robo, caso fortuito o fuerza mayor.

**3. “LAS PARTES”** acuerdan que correrá por cuenta del **“EL INSTITUTO”** y de **“EL INVESTIGADOR”** abastecer el equipo de la energía eléctrica que necesite para funcionar, liberando a **“EL PATROCINADOR”** por cualquier responsabilidad por abastecimiento. LAS PARTES acuerdan que el mantenimiento del equipo y las aplicaciones para su uso correrán a cargo de **ASTRAZENECA.**

**4.** **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a que el equipo permanezca en todo momento en las instalaciones de **“EL INSTITUTO”** donde se llevará a cabo el estudio de **“EL PROTOCOLO”**.

**5.** Garantía de Fabricante:

**5.1.** **“AZTRAZEBECA”** garantiza que LOS EQUIPOS cuenta con garantía de fabricante.

**5.2.** “**LAS PARTES”** acuerdan que en caso de que LOS EQUIPOS presentara fallas, desperfectos o mal funcionamiento debido a alguna pieza o componente defectuoso de fábrica y sea necesario utilizar la garantía de fabricante, la misma será accionada de forma exclusiva por **“AZTRAZENECA”** como propietaria del mismo.

**5.3.** Cuando LOS EQUIPOS presente fallas, desperfectos o mal funcionamiento debido a alguna pieza o componente defectuoso de fábrica, **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a notificar por escrito en un plazo máximo de 5 (cinco) días naturales de las mismas a **“AZTRAZENECA”**.

**5.4.** Para poder hacer efectivo el uso de la Garantía la falla, el desperfecto o mal funcionamiento no podrá ser consecuencia de negligencia, mal uso del Equipo o de Excesos de voltaje y/o capacidad de LOS EQUIPOS por parte de **“EL INVESTIGADOR”** y su equipo.

**5.5.** Al vencimiento de la garantía toda y cada una de las reparaciones y reposiciones que requiera el equipo serán a cargo de **“AZTRAZENECA”** y únicamente podrán hacerse en los talleres oficiales autorizados por el fabricante del equipo según consta en el manual y/o póliza de garantía del mismo.

**6.** Devolución: Cuando se llegue al cierre del Convenio de Colaboración conforme la cláusula primera o por terminación anticipada o caso fortuito o fuerza mayor, el **“EL INSTITUTO”** y **“EL INVESTIGADOR”** se obligan a devolver a **“AZTRAZENECA”** en el mismo estado y condiciones en que recibieron el equipo y sin mayor demerito que el causado por el uso normal y adecuado del Equipo y/o por el simple transcurso del tiempo, libre de toda responsabilidad o reclamación de terceros por cualquier concepto.

**7.** Será causal de rescisión cualquier incumplimiento de cualquiera de las obligaciones aquí dispuestas y a las establecidas en el Convenio principal del que es parte este anexo.

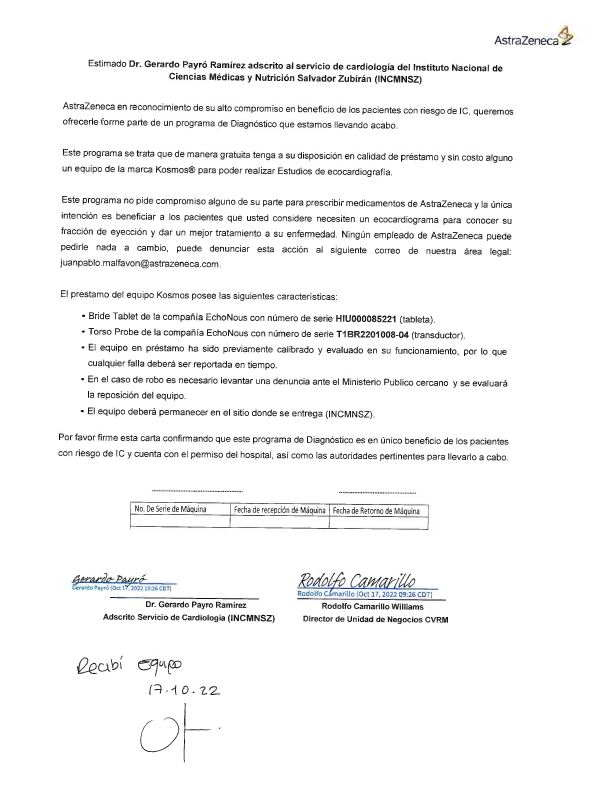
**8.** Independencia: La entrega del equipo no obliga bajo ningún concepto ni condiciona de forma alguna a la compra o prescripción de medicamentos fabricados y/o distribuidos por **“AZTRAZENECA”** o empresa del mismo grupo económico.

**9. “AZTRAZENECA”** y **“EL INVESTIGADOR”** reconocen que el equipo recibido en Comodato es propiedad de **“AZTRAZENECA”.**

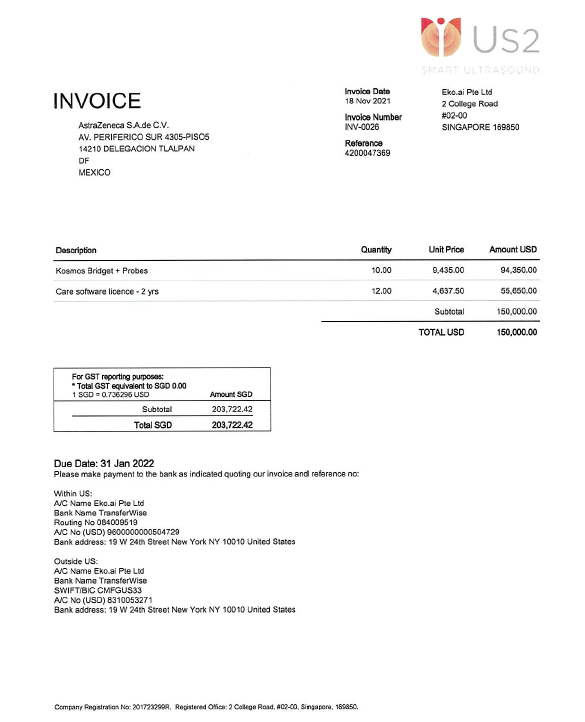
**10.** **“AZTRAZENECA”** se compromete a contar con el correspondiente seguro que cubra el robo de los equipos, para tal efecto **“EL INVESTIGADOR”** deberá registrar el equipo en la sección de Control de Inventario, de lo contrario, se obliga a responder de forma personal.

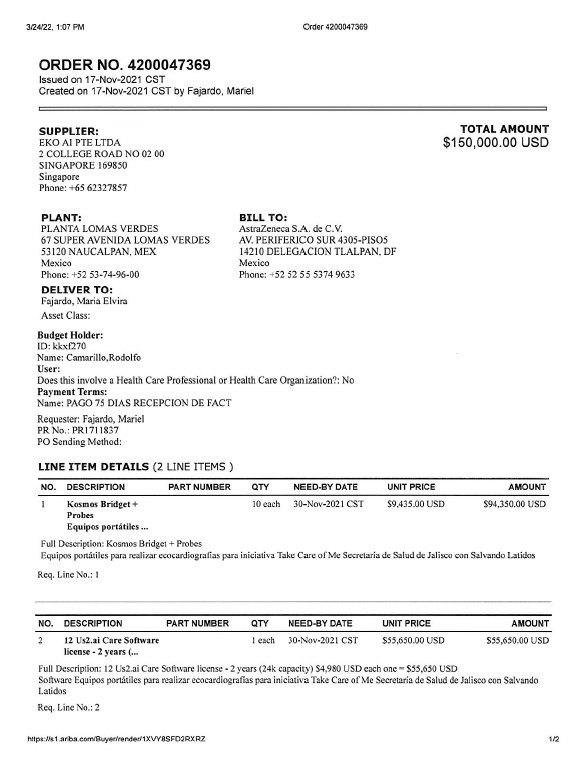
**ANEXO C:** ACTA DE ENTREGA DE EQUIPO EN COMODATO CON EL INSTITUTO

****



**ANEXO D: FACTURA DE LOS EQUIPOS.**







**ANEXO E:** ESPECIFICACIÓN TÉCNICAS APLICACIÓN WEB Y PORTAL MÓVIL

Especificaciones

La plataforma “Cardio Care” incluye los siguientes módulos:

* **Portal web:**
* **Aplicación móvil**

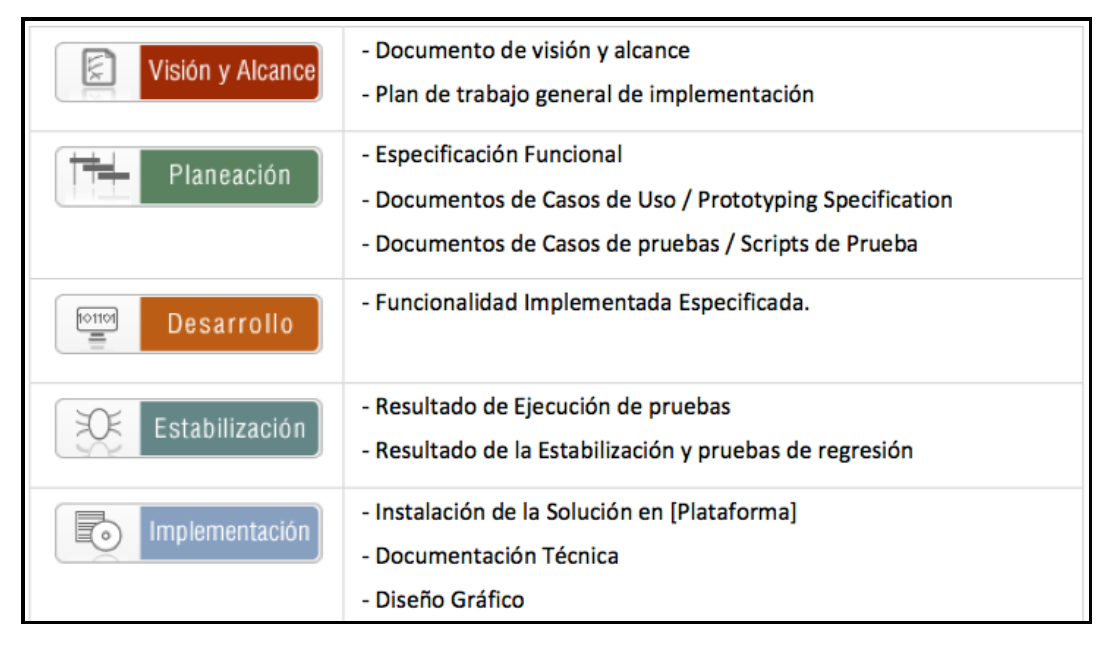
1. La aplicación web a desarrollar correrá en IE, Chrome o Firefox todos en sus versiones más recientes y para la aplicación móvil a desarrollar, correrá en iOS y Android todos en sus versiones actuales.

2. Todos los trabajos de desarrollo se realizarán de forma remota (en las oficinas de Wundertec).

Los entregables son:

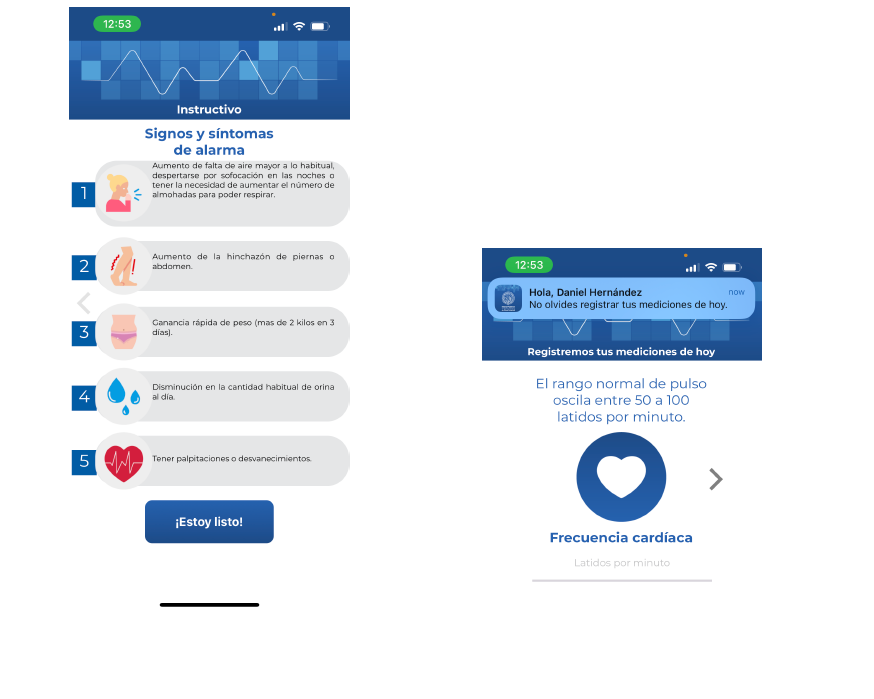
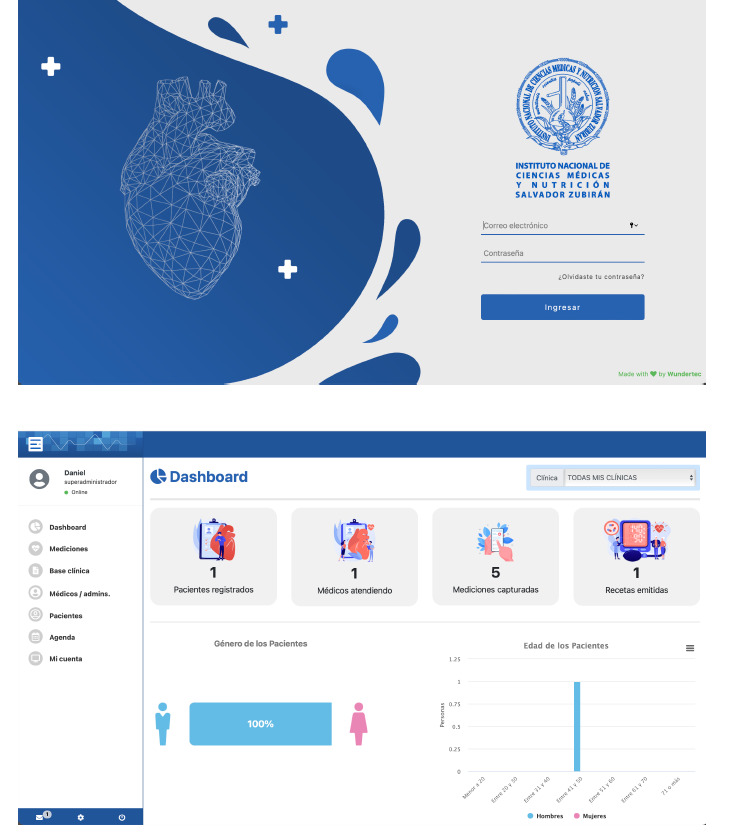
* Manual de operación de portal para capacitación
* Documentación técnica.
* Inducción para el uso correcto de la plataforma.

Esquema de Trabajo



Propuesta gráfica:



**ANEXO F:** Autorización de los Comités de Investigación.

