



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“Estudio retrospectivo de cohortes en niños hospitalizados para determinar la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas.”

Alumna: Mira-Perceval Juan, Gema

Tutor: González de Dios, Javier

Curso: 2014-2015

Resumen

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, pasa inadvertida debido a la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad. En muchas ocasiones se confunde el efecto perjudicial de los fármacos con la propia enfermedad del paciente.

Es difícil obtener datos de incidencia de efectos adversos debidos a interacciones farmacológicas perjudiciales. La posibilidad de que ocurra una interacción no significa que lo haga siempre. Hay pocos estudios publicados que hayan estudiado los efectos adversos por medicamentos en general y menos por interacciones farmacológicas y en niños en particular.

El objetivo es determinar cuál es la incidencia de acontecimientos adversos debido a interacciones farmacológicas reconocidas y clínicamente relevantes en niños que reciben medicamentos con riesgo de interacciones farmacológicas reconocidas en comparación con la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas en niños que no reciben medicamentos con este riesgo de interacciones farmacológicas.

Se pretende contestar a esta cuestión mediante la realización de un estudio clínico posautorización de tipo observacional, retrospectivo y de cohortes de niños hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Alicante.

Palabras clave: Acontecimientos Adversos, Interacciones Farmacológicas, Pediatría.

Abstract

Drug toxicity is very complex and often goes undetected because of the number of factors involved in their production, ways of presenting, duration and severity. In many cases the harmful effect of drugs is confused with the patient's own illness.

It is difficult to obtain data on the incidence of adverse effects owing to harmful drug interactions. The possibility that an interaction occurs does not mean that it always will. There are few published studies that have examined the adverse effects of medicines in general and even less research in drug interactions particularly in children.

The aim is to determine the incidence of adverse events due to recognized drug interactions clinically relevant in children who receive medicines with risk of well-known drug interactions compared with the incidence of adverse events due to drug interactions in children who do not receive medicines with this risk of drug interactions.

This question was addressed by conducting a post-authorization observational clinical study, retrospective and cohort, of children hospitalized in the Pediatric Service of the Alicante General University Hospital.

Keywords: Adverse Effects, Drug Interactions, Pediatrics.

Abreviaturas

AA	Acontecimientos Adversos
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BPC	Buena Práctica Clínica
CC.AA.	Comunidades Autónomas
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FN	Falso negativo
FP	Falso Positivo
HGUA	Hospital General Universitario de Alicante
EPA	Estudio PosAutorización
IC	Intervalo de Confianza
ICH	<i>International Conference Harmonization</i>
IF	Interacción Farmacológica
IFP	Interacción Farmacológica Potencial
RA	Reacciones Adversas
RD	Real Decreto
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo

Índice

Aspectos Preliminares	
Resumen	2
Palabras clave	2
Abstract	3
Keywords	3
Abreviaturas	4
Cuerpo del Trabajo	
Índice	5
Introducción	7
Justificación del interés científico del tema elegido objeto del trabajo	8
Identificación del problema o de las hipótesis de partida	9
Estado de la cuestión	10
Revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes sobre el tema	11
Hipótesis	16
Objetivos	16
Metodología para el alcance de los objetivos definidos	17
Diseño	17
Tipo de estudio.....	17
Lugar	17
Tiempo de ejecución	17
Sujetos	17
Variables a estudio	18
Recogida de variables.....	18
Análisis de datos	21
Dificultades y limitaciones	22
Aspectos Éticos	23
Plan de trabajo	24
Métodos para la obtención de datos	24
Etapas de Desarrollo del Proyecto	24
Investigador principal y resto.....	24
Distribución de tareas del equipo investigador	25
Manejo de datos y confidencialidad.....	25

Final del proyecto	26
Planes para la difusión y condiciones de publicación	26
Cronograma de las actividades	28
Consideraciones Prácticas	29
Utilidad y aplicabilidad práctica	29
Posibles conflictos de interés	29
Manejo y comunicación de reacciones adversas	29
Modificaciones del protocolo e informes finales y de seguimiento	29
Enmiendas o modificaciones al protocolo del estudio	30
Informes finales y de seguimiento	30
Medios disponibles para la realización del proyecto	31
Referencias	32
Anexo I: Dictamen del CEIC de referencia a Protocolo de Estudio Observacional	35
Anexo II: Solicitud Exención Consentimiento Informado	37
Anexo III: Notificación de Resolución de Estudio Clínico a AEMPS	38

Introducción

Todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, entendiéndose como tal, cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo o a la sociedad [1].

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, pasa inadvertida y se identifica con dificultad debido a la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad y también a que en muchas ocasiones se confunde el efecto perjudicial de los fármacos con la propia enfermedad del paciente.

En general, se habla de efecto secundario como el efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (por ejemplo, la hipopotasemia que aparece en el tratamiento con ciertos diuréticos) [1]. Existe confusión y/o disparidad de criterios en cuanto a la terminología empleada. De acuerdo al Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos [2] y al reglamento de la Unión Europea 536/2014 del Parlamento Europeo [3], se definen:

- **Acontecimiento adverso (AA):** cualquier incidencia (incidente) perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.
- **Reacción adversa (RA):** toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.
- **Acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave:** cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.
- **Reacción adversa grave e inesperada:** reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o desenlace no se corresponde (o no es coherente) con la información de seguridad de referencia (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento

en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

Entre los factores extrínsecos al paciente que pueden ocasionar una RA (se sobreentiende que son reacciones adversas a medicamentos (RAM)), tenemos los factores del propio fármaco (por sus propiedades, por su mal uso, por interacciones con alimentos o con otras sustancias o entre fármacos).

Se denomina **interacción farmacológica** (IF) a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. Esta interacción entre fármacos puede resultar beneficiosa (potencia un beneficio terapéutico) o lo que es más preocupante, perjudicial (bien sea por exceso porque originan efectos adversos o por defecto porque ocasionan una respuesta terapéutica insuficiente) complicando la evolución clínica de los pacientes e incluso poniendo en peligro su vida.

Justificación del interés científico del tema elegido objeto del trabajo

No se conoce con certeza la incidencia de aparición de reacciones adversas tanto por su infra-diagnóstico (al no llamar la atención del médico y/o paciente) como por su sobrevaloración (un placebo también origina reacciones adversas). Además, hay pocas pruebas *in vitro* específicas o sensibles que permitan el diagnóstico de las reacciones adversas y la reexposición muchas veces es impracticable por el riesgo de un desenlace mortal o grave. Entre las cifras que con frecuencia se citan se encuentran: el 10-20% de los pacientes ingresados en un hospital sufren una reacción adversa; el 0,24-0,9% de las muertes en los hospitales; el 3-6% de los ingresos en hospitales se deben a reacciones adversas [1]. Y en Atención Primaria aún es más difícil valorar su incidencia.

Como se puede comprender, también es difícil obtener datos de incidencia de efectos adversos debidos a interacciones farmacológicas perjudiciales. La posibilidad de que ocurra una interacción no significa que lo haga siempre, ya que son muchos los factores que pueden influir (hay factores dependientes de los fármacos como la dosis y factores dependientes del paciente como sus características demográficas y genéticas y el estado de su enfermedad y de su salud en general) y que por tanto, es difícil establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción concreta.

Identificación del problema o de las hipótesis de partida

Lo que interesa conocer en la práctica clínica es la frecuencia con que una interacción farmacológica tiene consecuencias desfavorables reales para el paciente. Esto es, la importancia o relevancia clínica. También interesa conocer la gravedad.

Aunque se han descrito más de 1.000 interacciones farmacológicas, el número de las que son clínicamente importantes es mucho menor e implica a un número relativamente pequeño de grupos de fármacos [4].

La posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos administrados simultáneamente. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, al 28% entre los que reciben de 11 a 15, y al 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos [5]. Esta posibilidad también aumenta en ciertos grupos de edad (neonatos y ancianos) y en otras poblaciones susceptibles (como pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y/o cardíaca).

Cada vez son más frecuentes entre otras cosas porque cada vez hay medicamentos más potentes que actúan fundamentalmente sobre rutas bioquímicas y enzimáticas o receptores y porque ha aumentado la polimedicación y la edad de la población medicada. Se estima que las interacciones farmacológicas suponen el 6-30% de todas RAM [4].

Entre los grupos de medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes están: analgésicos, antibióticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, antihistamínicos, anticoagulantes, ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antiepilépticos e hipoglucemiantes [1].

En la práctica clínica a menudo es difícil separar los acontecimientos adversos (riesgo potencial) de las reacciones adversas (riesgo real), particularmente en el caso de las reacciones adversas por interacciones farmacológicas nunca antes reconocidas como tales [4].

Estado de la cuestión

Hay pocos estudios publicados que hayan estudiado los efectos adversos por medicamentos en general y menos por interacciones farmacológicas y en niños en particular. Hay algunos estudios evaluando las reacciones adversas a medicamentos, otros evaluando las interacciones farmacológicas potenciales o las interacciones farmacológicas reales y las prevalencias e incidencias de las mismas.

En definitiva, las interacciones farmacológicas adversas (perjudiciales, dañinas) representan una categoría especial de las reacciones adversas a medicamentos pues son una causa importante de morbilidad (e incluso de mortalidad) y de gasto sanitario en la comunidad, siendo por tanto, este un problema sanitario real que hay que estudiar bien.

En las tablas de la siguiente página se resumen algunos de estos estudios publicados [6,7,8,9,10].

Revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes sobre el tema

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Fuentes de información y datos	Fármacos estudiados	Objetivo principal	Población	Variable principal y análisis estadístico	Resultados
Feinstein <i>et al.</i> , <i>Pediatrics</i> 2015; 135: e99-e108.	Estudio de cohorte retrospectivo, entre 01/01/2011 y 31/12/2011.	<p>Pediatric Health Information System database [Children's Hospital Association, Kansas City, USA] (1)</p> <p>CTC (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)-NDC (National Drug Codes) (2)</p> <p>Identificación de las interacciones farmacológicas potenciales (IFP):</p> <p>DRUG-REAX system (Thomson Micromedex, Truven Health Analytics Inc., Greenwood Village, CO) (software validado, 5 niveles de gravedad de las IF: contraindicada, mayor, moderada, menor y desconocida) (3)</p>	1227 medicamentos genéricos agrupados en 27 categorías mayores (American Hospital Formulary System Pharmacologic Therapeutic Classification) (4)	Conocer la prevalencia y características de las interacciones farmacológicas potenciales en pacientes pediátricos hospitalizados.	<p>n = 498.956 (hospitalizaciones)</p> <p>Pacientes < 21 años</p> <p>42 hospitales infantiles independientes</p>	<p>Prevalencia de IFP (cálculo de porcentajes 1° por cada paciente y día de hospitalización (exposición diaria); y 2° porcentaje/proporción de pacientes con exposición a IFP (exposición acumulativa) con Intervalo de Confianza (IC) al 95% por nivel de IF y por características demográficas y clínicas de los pacientes*.</p> <p>*Estratificado entre otras por edad, raza, condiciones crónicas complejas, duración de la hospitalización, pares de medicación, gravedad de la IF y nivel de evidencia.</p>	En el total de hospitalizaciones: 49% se asociaron a ≥ 1 IFP, 5% con IFP contraindicada, 41% con IFP mayor, 20% con IFP moderada y 11% con IFP menor.

(1) Children's Hospital Association. PHIS+: augmenting the Pediatric Health Information System with clinical data. Available at: www.childrenshospitals.org/phiplus/index.html. Accessed September 9, 2014.

(2) US Food and Drug Administration. National Drug Code directory. Available at: www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm142438.htm. Accessed September 9, 2014.

(3) Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(4): 380–385.

(4) Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166 (1):9–16.

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Fuentes de información y datos	Fármacos estudiados	Objetivo principal	Población	Variable principal y análisis estadístico	Resultados
Dechanont <i>et al.</i> , <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> 2014; .DOI: 10.1002/pds.3592	Revisión.	PubMed, International Pharmaceutical Abstracts, Excerpta Medica Database, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature plus, and the Cochrane Database of Systematic Reviews, hasta octubre 2013. Registros médicos (historia clínica), entrevista, programas de detección de RA y registros médicos electrónicos.	AINE, anticoagulantes orales, antihipertensivos, antiarrítmicos, antibióticos, inmunosupresores, diuréticos, hipocolesterolemiantes, hipoglucemiantes orales e insulinas.	Estimar las prevalencias de las hospitalizaciones/visitas al hospital (consultas externas y Urgencias) asociadas a las IF actuales y examinar el efecto del diseño del estudio (retro- o prospectivo), la población (todos o adultos) y el método de detección de IF.	13 estudios Pacientes de cualquier edad hospitalizados o con visitas al hospital debido a reacciones adversas a medicamentos (RAM) o por cualquier otro motivo.	prevalencia = N° de pacientes que experimentaron al menos una IF / N° total de pacientes hospitalizados/visitas hospital x100 % prevalencia = N° de pacientes con hospitalización./visitas hosp. por cualquier razón médica y que presentan una IF, % prevalencia = N° de pacientes con hospitalización./visitas hosp. por una RAM y que presentan una IF Y % de cada combinación de IF. Se determinó la heterogeneidad entre estudios empleando pruebas χ^2 e I^2 .	- La mediana de la prevalencia de IF en las hospitalizaciones fue de 1,1% (367 casos de IF/47.976 pacientes) y para las visitas al hospital, 0,1% (207 casos de IF/23.607 pacientes). Y la mediana de la prevalencia de RA por IF en las hospitalizaciones fue de 308 casos/1.683 pacientes y para las visitas al hospital, 8 casos/90 pacientes. - La prevalencia de IF fue mayor en los estudios retrospectivos y en poblaciones con adultos. - La revisión de historias clínicas probablemente detecte más IF que el resto de métodos.

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Fuentes de información y datos	Fármacos estudiados	Objetivo principal	Población	Variable principal y análisis estadístico	Resultados
Oehme <i>et al.</i> , <i>PLoS ONE</i> 2012; 7: e44349.	2 estudios observacionales prospectivos*, de cohorte, 1999 (07/1999-03/2000) y 2008 (10-12/2008), respectivamente. *El 2º estudio (2008) dentro del contexto de un estudio internacional (estudio ADVISE). Y los datos de la cohorte de 1999 se codificaron retrospectivamente para el propósito de este estudio conjunto y además se restringió a los pacientes < 10 años	Base de datos online diseñada expresamente para el estudio ADVISE: www.paediatric-adr.com - Detección de RAM por medio de la gráfica de revisión en UC Intensivos. - Datos demográficos (edad, género), datos de los medicamentos (dosis, vía de administración, frecuencia, fechas de inicio y fin de la prescripción) y diagnóstico de la hospitalización. - <i>Anatomic Therapeutic Chemical classification (ATC)</i> , <i>International Classification of Diseases version 10 (ICD10)</i> , <i>WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)</i> (5). - Algoritmo de causalidad de la RA Naranjo (6) y algoritmo de gravedad de Dorman y col. (2000) (7).	5 grupos ATC de medicamentos de alto riesgo (resto: bajo riesgo) en base a la literatura y a la opinión de dos farmacólogos clínicos pediátricos: analgésicos (N02), antiepilépticos (N03), antibacterianos y antimicóticos sistémicos (J01, J02), corticosteroides sistémicos (H02) e inmunosupresores (L04).	Comparar los resultados de los dos estudios de cohorte e investigar cualquier cambio en la frecuencia y naturaleza de las RA en ese hospital.	520 pacientes de 0-18 años (144 en la cohorte de 1999 y 376 en la del 2008) 1 hospital universitario infantil de Alemania (Erlangen)	Detección de RAM Incidencia de RAM potenciales y reales en el momento de la hospitalización y comparación entre ambas cohortes/estudios. Incidencia de pacientes con RA = nº de pacientes recibiendo al menos una prescripción de un medicamento del grupo / nº de pacientes recibiendo medicaciones en la cohorte; También: proporción de pacientes que experimentaron una RAM, proporción de todas las hospitalizaciones debidas a una RAM antes de la hosp., proporciones de exposición total y otras proporciones de exposición. Análisis de regresión uni- y multivariante; comparación de proporciones con la prueba χ^2 . Análisis ajustado por la duración de la hospitalización y otros posibles factores de riesgo (edad, género, número de medicamentos prescritos y enfermedades). Estratificación por año de estudio.	19% de los pacientes no recibieron ninguna medicación. 55 de los 520 pacientes tuvieron 99 RAM. La proporción total de RAM fue de 55/520 (10,6%, IC95 = 7,9-13,2); en la cohorte de 1999, 28/144 (19,4%, IC95 = 13,0-26,0); en la cohorte de 2008, 27/376 (7,2%, IC95% = 4,6-9,8). La incidencia total de RAM fue del 55/421 (13,1%, IC95% = 9,8-16,3). La incidencia de RAM para la cohorte de 1999 fue del 28/128 (21,9%, IC95% = 14,7-29,0). Y para la cohorte de 2008 esta incidencia fue de 27/293 (9,2%, IC95% = 5,9-12,5).

(5) WHO (2005) The WHO adverse reaction terminology: terminology for coding clinical information in relation to drug therapy [online]. Available: <http://www.unc-products.com/graphics/3036.pdf>. Accessed 2012 Aug 01. Genf.(6) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30: 239–245.(7) Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, et al. (2000) Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 22:161–168.

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Fuentes de información y datos	Fármacos estudiados	Objetivo principal	Población	Variable principal y análisis estadístico	Resultados
Carrasco-Garrido <i>et al.</i> , <i>BMC Health Services Research</i> 2010, 10:287	Estudios epidemiológico, descriptivo y retrospectivo, de 2001 a 2006.	Sistema nacional de vigilancia de datos hospitalarios mantenido por el Ministerio de Sanidad y Consumo: Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD); diagnóstico al alta, datos del paciente (edad, género, fecha de la hospitalización), procedimientos quirúrgicos o de otro tipo, fecha y tipo de alta. - <i>International Classification of Diseases</i> versión española, <i>Ninth Revision, Clinical Modification</i> (ICD-9-CM) (8), - Criterios usados para la identificación de RAM: criterios <i>WHO</i> (9).	Antineoplásicos e inmunosupresores, corticosteroides, anticoagulantes, glucósidos cardiotónicos, diuréticos, antibióticos, antiirreumáticos, antiarrítmicos, medicamentos no especificados y sustancias medicinales.	Estimar, la incidencia, las características y la carga (como costes totales en salud asociados) de las hospitalizaciones debidas a RAM en España.	Todas las hospitalizaciones agudas de ese período con códigos ICD-9-CM "E" (relacionadas con medicamentos, E930 y E949). *Se excluyeron sobredosis, errores de administración, accidentes, suicidios y fallos terapéuticos. Pacientes hospitalizados de cualquier edad hospitales públicos de España	Detección de RAM Nº de hospitalizaciones medias por año, incidencia anual de hospitalizaciones (por 100.000 personas), duración media de la hospitalización y proporción de casos mortales. Como denominador, se usaron los datos de la población cubierta por los hospitales en el sistema CMBD, ajustados por las figuras de la población española del censo 2001-2007. Análisis de la comorbilidad y mortalidad y de coste directo relacionadas con la RAM. Los costes se calcularon empleando Diagnósticos Relacionados por Grupos (DRG) para esa condición. Análisis de diferencias de proporciones mediante la prueba χ^2 e IC al 95%. Y ANOVA para las comparaciones múltiples.	El número total de pacientes con diagnóstico de RAM fue de 350.835 pacientes (1,69%, IC95% = 1,65-1,73)) y la proporción fue mayor en los ancianos. La incidencia estimada de hospitalizaciones debidas a RAM disminuyó (de 145 casos por 100.000 pacientes en el 2001 a 136 casos por 100.000 pacientes en el 2006). 19.734 (5,64%, IC95% = 5,32-5,96) de los pacientes con RAM fallecieron. El coste generado aumentó un 19,05% en este período del estudio.

(8) Clasificación Internacional de Enfermedades 9º revisión, modificación clínica. Edición electrónica de la CIE-9-MC, 5ª edición (2006). Versión 2.2.03 http://www.msps.es/ecieMaps-2010/basic_search/cie9mc_basic_search.html. (9) WHO: Collaborating center for international drug monitoring. International monitoring of adverse reaction to drug: adverse reaction terminology 1980, DEM/NC/81.30; 31. XXI.

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Fuentes de información y datos	Fármacos estudiados	Objetivo principal	Población	Variable principal y análisis estadístico	Resultados
<i>Leone at al., Drug Saf 2010</i>	Estudio observacional retrospectivo.	Una base de datos de notificaciones espontáneas (de sospecha de RAM) de 5 regiones de Italia (de enero de 1990 a diciembre de 2007). Se seleccionó una lista por pares de medicamentos y se comprobó si tenían IF potenciales (mediante la versión en internet del sistema DRUGDEX®: 4 niveles de gravedad de las IF: contraindicado, mayor, moderada y menor). Medicamentos clasificados de acuerdo al sistema italiano Codifa (sistema vinculado a la clasificación ATC; clase farmacológica), las RAM se clasificaban conforme a la terminología WHO de RAM y la causalidad según los criterios de la WHO.	583 pares de medicamentos. 3 grupos: al menos 2 fármacos con interacción IF reconocida (grupo A); al menos 2 fármacos con IF potencial (grupo B) y al menos 2 fármacos sin IF (grupo C).	Detectar pacientes tratados con IF potenciales y detectar los casos de RA como posible consecuencia de IF, a partir de una base de datos de notificación espontánea.	Aproximadamente 28.000.000 habitantes de esas 5 regiones italianas (2007; 47% de la población italiana y 74% de las notificaciones de RAM de Italia).	Se analizaron sólo las notificaciones espontáneas de RAM, entre el 01/1990 y 12/2007, con una causalidad “cierta”, “probable” o “posible”. Covariables: dosis de los fármacos, cualquier factor de predisposición del paciente o factor de confusión, características demográficas de los pacientes. Evaluación de los casos por 5 expertos. Medias, porcentajes e IC5%.	Se identificaron 5.345 (30,2%) notificaciones con IF potenciales y en 1.159 (21,7%) de ellas se notificó una RAM asociada. El porcentaje de RAM aumentaba al aumentar el número de medicaciones concomitantes (de un 9,8% con dos medicamentos a 88,3% con 8 o más). El porcentaje de RAM graves o mortales fue significativamente mayor en las RAM por IF que en otro tipo de RAM. Y lo mismo sucedió para la edad media, el género masculino y el nº de medicamentos. La interacción más frecuentemente notificada fue la de digoxina y diuréticos y las más graves fueron las de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios-AINE.

Hipótesis

En población pediátrica son pocos los estudios realizados para valorar la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas reconocidas, así como su relevancia clínica y gravedad de las mismas. Hay pocos estudios publicados que hayan estudiado los efectos adversos por medicamentos en general y menos por interacciones farmacológicas y en niños en particular.

- **Hipótesis general o conceptual:**

La determinación de la incidencia de acontecimientos adversos debida a interacciones farmacológicas reconocidas o no, clínicamente relevantes supone una medida de estimar morbimortalidad y el gasto sanitario asociado a las mismas.

Objetivos

General: Determinar cuál es la incidencia de acontecimientos adversos debido a interacciones farmacológicas reconocidas y clínicamente relevantes en niños que reciben medicamentos con riesgo de interacciones farmacológicas reconocidas en comparación con la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas en niños que no reciben medicamentos con este riesgo de interacciones farmacológicas.

Específicos:

- Determinar cuántos de los acontecimientos adversos previstos por interacción farmacológica tienen realmente lugar.
- Identificar y clasificar el tipo y severidad de los acontecimientos adversos medicamentosos.
- Evaluar las reacciones adversas debidas a interacciones farmacológicas.

Metodología para el alcance de los objetivos definidos

Diseño

Se trata de un estudio clínico observacional, retrospectivo y de cohortes de niños hospitalizados. Se ha decidido este diseño porque en una primera aproximación se quiere tener una idea de la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas reconocidas y clínicamente relevantes en niños y del riesgo real de las mismas en una muestra grande.

No obstante, somos conscientes que este diseño no está exento de limitaciones como se detalla más adelante.

Tipo de estudio

Estudio clínico posautorización de tipo observacional retrospectivo y de cohortes con medicamentos de uso humano. Este estudio no aplica proceso de aleatorización.

Lugar

Estudio clínico observacional en niños hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Tiempo de ejecución

La duración global del estudio se estima en tres años, desde la recogida de los primeros datos hasta la elaboración del informe final. Se pretende realizar este estudio en el periodo comprendido entre abril de 2015 y abril de 2018.

Sujetos

Criterios de inclusión

Niños y adolescentes de ambos géneros, con edad entre 0 y 14 años (ambos inclusive), ingresados en el Servicio de Pediatría del HGUA por cualquier motivo médico entre el 01/01/2014 y el 31/12/2014.

Criterios de exclusión

Cualquier niño o adolescente que no cumplan con los criterios de inclusión indicados anteriormente.

Número y muestreo

En base a la literatura existente [7,10], el porcentaje de reacciones adversas debidas a interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados se estima en torno al 3-30%.

Si tomamos un porcentaje esperado para los acontecimientos adversos por interacciones farmacológicas reales del 1% y para las potenciales del 3%, para una hipótesis unilateral, un alfa = 0,05 y un poder estadístico = 90%, habría que incluir a aproximadamente 840 pacientes/grupo (total: 1680 pacientes). Ajustado a pérdidas (con un % de pérdidas previsto del 20%): aproximadamente 1050 pacientes/grupo (total 2.100 pacientes).

En base al registro estadístico que dispone Admisión del HGUA de niños y adolescentes hospitalizados en el Servicio de Pediatría en el período entre 01/01/2014 y 31/12/2014 y teniendo en cuenta que la población que se evaluará en este estudio comprende ese periodo de tiempo (1 año), se ha decidido incluir el total de los 2131 pacientes atendidos en ese tiempo.

Variables a estudio

La variable principal de resultado será la incidencia de acontecimientos adversos debidas a interacciones farmacológicas reconocidas versus la incidencia de acontecimientos adversos debidos a medicamentos sin interacciones farmacológicas reconocidas.

Los acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas que se consideren en el estudio serán las clínicamente relevantes y se tendrán en cuenta tanto las que sean motivo de la hospitalización como las que ocurran durante la misma.

Otras variables secundarias que se evaluarán son: la incidencia de acontecimientos adversos previstos con medicamentos con interacciones farmacológicas reconocidas, exposición total y otras exposiciones.

Recogida de variables

La fuente de información principal en este estudio provendrá de la revisión de las historias clínicas (registros en papel) de los niños y adolescentes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del HGUA en el período de tiempo estimado previamente.

Los datos que se recogerán y evaluarán son los siguientes:

- 1. Datos de los pacientes pediátricos.** Datos demográficos (edad, raza, género), comorbilidades y datos de la hospitalización (motivo de la hospitalización, fecha de

la hospitalización y fecha del alta, diagnóstico al alta mediante el código ICD-9-CM [11], procedimientos, GRD [12])

2. **Datos de los medicamentos:** nombre del principio activo, código ATC, dosis, vía de administración, indicación conforme a ficha técnica, fechas de inicio y de fin de la prescripción, nº de medicamentos coadministrados)
3. **Datos de las interacciones farmacológicas:** identificación y caracterización de las mismas de acuerdo a las definiciones del Stockley's: Drug Interactions [13]) y Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [14]).

Las interacciones farmacológicas quedarán *definidas* según los criterios de terminología de CTCAE del National Cancer Institute [14]. Serán *clasificadas* de acuerdo a Stockley's: Drug Interactions en [13]: Combinación contraindicada, ajustar dosis, realizar cierto seguimiento, ausencia de interacción.

Por lo que respecta a la *gravedad* y de acuerdo al sistema de Farmacovigilancia existirán interacciones [15]:

- Leves: reacciones menores que no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.
- Moderadas: aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.
- Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- Desconocidas.

En cuanto al *tipo* de interacción farmacológica consideraremos interacciones potenciales, reales o desconocidas.

4. **Datos de los acontecimientos adversos debidas a interacciones farmacológicas.**

Se *caracterizarán* en función de su definición por los criterios de terminología de CTCAE del National Cancer Institute [14]. Además se describirán los *sistemas*

orgánicos afectados. Se describirá la *intensidad* de las reacciones adversas según Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions [4] en: leve, moderada, severa y desconocida. Por lo que respecta a la gravedad, se determinará la misma según los grados de la CTCAE del National Cancer Institute [14]:

- Grado 1: Leve, asintomáticas o síntomas leves.
- Grado 2: moderado, intervención mínimamente invasiva.
- Grado 3: severa o medicamento significativa pero no inmediatamente peligrosa para la vida.
- Grado 4: consecuencias peligrosas para la vida. Intervención urgente.
- Grado 5: muerte relacionado con la interacción farmacológica o evento adverso.

El *desenlace* de la RA quedará determinado en función del “Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España” recomendado en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [16] en: muerte, secuelas, recuperado y desconocido. La *causalidad* quedará definida por el algoritmo de Naranjo [17] en: definitiva, probable, posible, dudosa. Se considerarán reacciones adversas las alteraciones de manifestaciones clínicas (síntomas y signos, incluidas las alteraciones de las constantes vitales) y también las alteraciones de laboratorio (analíticas).

Cualquier dato no disponible será anotado como desconocido.

Los grupos de fármacos que se evaluarán en el estudio son:

- Analgésicos y antiinflamatorios (incluidos AINE y corticosteroides)
- Anticoagulantes y antitrombóticos
- Antitumorales: citotóxicos
- Inmunosupresores
- Antiinfecciosos: antibióticos, antimicóticos, antivirales, antiparasitarios
- Agentes neuropsiquiátricos: ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antiepilépticos
- Agentes gastrointestinales: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2
- Agentes cardiovasculares: antihipertensivos, antiarrítmicos, diuréticos
- Otros: otros antihistamínicos, hipoglucemiantes orales e insulinas e hipocolesterolemiantes

Análisis de datos

Primero se calculará la variable principal, es decir, la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas reconocidas versus la incidencia de acontecimientos adversos debidos a medicamentos sin interacciones farmacológicas reconocidas como sigue:

Incidencia AA Medicamentos con IF reconocida

Incidencia AA Medicamentos sin IF reconocida

Y después, se calculará: Incidencia de AA previstos con medicamentos con IF.

Esto se representa esquemáticamente en una tabla de contingencia 2x2:

	Con IF reconocida	Sin IF reconocida	TOTAL
Sí AA	a (VP)	b (FP)	a+b
No AA	c (FN)	d (VN)	c+d
TOTAL	a+c	b+d	N

Donde: VP = Verdadero Positivo, FP = Falso Positivo, FN = Falso Negativo y VN = Verdadero Negativo.

$$R \text{ (Riesgo con exposición (+))} = (a)/(a+b)$$

$$R \text{ (Riesgo con exposición (-))} = (c)/(c+d)$$

$$RR \text{ (Riesgo Relativo)} = (a)/(a+b) / (c)/(c+d)$$

Así, obtendremos incidencia acumulada, riesgos de exposición y riesgos relativos. La utilización de RR es buena a la hora de establecer asociaciones.

Se aplicará un análisis descriptivo (cálculo de medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas).

Se efectuarán análisis de regresión uni- y multivariante y comparación con la prueba χ^2 (para las diferencias de proporciones) y con ANOVA (para las comparaciones de medias y comparaciones múltiples). El análisis se ajustará por covariables y posibles

factores de riesgo (tanto de los pacientes como de los medicamentos y de la hospitalización y de las propias RA e IF). También se analizará la mortalidad.

Dificultades y limitaciones

Las limitaciones de este estudio obedecen principalmente a:

- **Carácter observacional:** a diferencia de los ensayos clínicos, en los estudios observacionales las diferencias que se encuentren entre grupos pueden ser debidas a muchos factores y no solo a la comparación de interés y los errores también son más frecuentes.
- **Recogida de datos retrospectiva** a partir de historias clínicas y a la posible pérdida de datos.
- **Cohorte muy seleccionada** de niños y adolescentes hospitalizados en un hospital concreto.

Hay muchos factores que pueden afectar a la incidencia de las RAM y entre ellos están: los hábitos de prescripción en cada país, la definición de reacción adversa empleada y el método de establecimiento de la causalidad, el método usado para detectar los acontecimientos adversos, la localización, tipo y especialización de la institución y lo que se tienen en cuenta en el numerador y el denominador. La influencia de múltiples factores igualmente afecta a las interacciones farmacológicas. También se nos pasarán por alto otros factores de riesgo como las posibles diferencias genéticas individuales y los factores ambientales.

Las reacciones adversas que motivan una hospitalización por definición suelen ser más graves y por ello, en este estudio se incluirán y analizarán tanto las reacciones adversas que motivan el ingreso hospitalario como las que ocurren durante el mismo.

Aspectos Éticos

Este estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo, con la normas de buena práctica clínica y en la normativa vigente y aplicable a este tipo de estudios (estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano), tal como se describe en:

- Declaración de Helsinki y su última revisión referente a la investigación médica en seres humanos [18].
- Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH E6, para la Buena Práctica Clínica de 1996 [19].
- Orden nacional SAS/3470/2009, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano [20].
- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [21].
- Decreto 17/2012, del Consell, por el que se modifica el Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, regulador de la gestión de ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios [22].

Según consta en la orden SAS/3470/2009: “Para que un estudio sea éticamente justificable debe estar bien diseñado y cumplir con los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y en sus posteriores revisiones.

Todos los estudios posautorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado, con la excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de información ya existente que no contengan datos de carácter personal.”

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo y con los principios de Buena Práctica Clínica (BPC) en los cuales se basa. Una vez firmado el protocolo, éste no debe modificarse sin el acuerdo por escrito, tanto del promotor como del investigador principal, y con la conformidad del CEIC.

Antes de la implementación de este estudio, toda la documentación que se considere oportuna ha de ser revisada y evaluada por un CEIC debidamente acreditado. El estudio sólo comenzará tras haber obtenido por escrito el dictamen favorable del CEIC del Hospital General Universitario de Alicante. (Anexo I)

Plan de trabajo

Tras la presentación de la documentación para la evaluación por el CEIC y la obtención del dictamen favorable, se pretende realizar este estudio en el periodo comprendido entre abril de 2015 y abril de 2018.

Métodos para la obtención de datos

Se solicitarán a la Unidad de Documentación Clínica y Admisión del Hospital General Universitario de Alicante las historias clínicas (registros en papel) del período que abarca el estudio.

Etapas de Desarrollo del Proyecto

Investigador principal y resto

Promotora e Investigadora Principal	Investigador colaborador	Responsable de Monitorización
Dra. Gema Mira –Perceval Juan Servicio de Pediatría. HGUA. Edificio, 4ª planta C/ Pintor Baeza, 12 E-03010. ALICANTE. ESPAÑA Teléfono: +34-627 16 49 56 Fax: +34 -96 591 34 46 E-mail: gema.mpj@gmail.com	Dr. Javier González de Dios Jefe de Servicio de Pediatría. HGUA C/ Pintor Baeza, 12 E-03010. ALICANTE. ESPAÑA Tel.: +34-667 90 95 83 Fax: +34-96 591 34 46 E-mail: javier.gonzalezdedios@gmail.com	Dr. Pedro.J Alcalá Minagorre Adjunto responsable. Sección de Pediatría. HGUA. C/ Pintor Baeza, 12 E-03010. ALICANTE. ESPAÑA Tel.: +34- 647 05 16 86 Fax: +34 -96 591 34 46 E-mail: albirpediatra@gmail.com

Distribución de tareas del equipo investigador

- **Investigadora Principal y Promotora del estudio:**

Deberá cumplir todos los requisitos del protocolo y se responsabilizará de que la información sea exacta y veraz y se haya obtenido de la forma indicada por el protocolo. También velará para que todo el equipo investigador y personal implicado en el estudio clínico trabaje según la legislación aplicable y la BPC. Y especialmente deberá velar en todo momento por el mejor cuidado posible del sujeto anteponiendo siempre el bienestar y seguridad de los sujetos participantes en el estudio.

- **Investigador Colaborador o Tutor académico de Trabajo Final de Máster:**

Su principal obligación es exponer las características del estudio clínico que forman parte del Trabajo Final del Máster en Investigación y Medicina Clínica a su tutorizada, de asistir y orientar en su desarrollo, de velar por el cumplimiento de los objetivos. Asesorar y hacer un seguimiento del proceso de elaboración del trabajo mediante la: orientación en la búsqueda documental y la revisión bibliográfica, planificación de la investigación, concreción de la estructura del trabajo y planificación de los tiempos y revisión paulatina del texto. Evaluar el proceso de elaboración del trabajo, dar el visto bueno para su presentación y elaborar un informe del mismo.

- **Responsable de Monitorización**

Su principal obligación es asegurarse de que el estudio se está realizando conforme a lo exigido en el protocolo. Para ello, podrá realizar cuantas comprobaciones considere necesarias. Como deberá dar fe de que la información recopilada en el protocolo es veraz, deberá contar con toda clase de facilidades por parte del equipo investigador para desarrollar su labor.

Manejo de datos y confidencialidad

Dra Mira-Perceval (Médico Interno Residente del Servicio de Pediatría del HGUA) revisará las historias clínicas e introducirá directamente y por duplicado los datos objeto de análisis en una base de datos tipo Excel creada específicamente para este estudio y dotada de rangos, para garantizar el control de calidad de los datos. No se contemplará la existencia de casillas de la tabla sin cumplimentar puesto que si no se dispone de un dato este se identificará como “desconocido”.

Puesto que se trata de un estudio en el que se recogen retrospectivamente datos de las historias clínicas y en el que en todo momento se salvaguardará la confidencialidad, esta

investigación no supone ningún riesgo para los sujetos. Por este hecho y dado el gran esfuerzo y tiempo no razonable que conllevaría el localizar y solicitar el consentimiento informado de los pacientes (menores y sus representantes legales) en este estudio, se solicita al CEIC la exención del mismo. (Anexo II)

La confidencialidad de los datos personales de los sujetos se mantendrá, aunque sujeta a la necesidad, por parte del monitor, de verificar los datos originales del sujeto. En la base de datos (que hará a los efectos de Cuaderno de Recogida de Datos) y en toda la documentación derivada del estudio figurará tan solo el código que se le asigne a cada sujeto junto con el código del estudio. Los procedimientos de confidencialidad se ajustarán a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal [23,24].

Toda la información será tratada de manera estrictamente confidencial. La investigadora sólo hará uso de esta información para el estudio clínico que se describe en este protocolo. Se compromete, además, a no revelar dicha información a terceros, salvo a otras personas que participen en la ejecución del estudio y que se hallen asimismo vinculados por las obligaciones de confidencialidad.

El equipo investigador se someterá a las inspecciones y auditorías que le sean requeridas.

Final del proyecto

Antes de proceder al análisis estadístico, se introducirán por duplicado los datos objeto de análisis provenientes de las historias clínicas en una base de datos. Y se revisarán por una tercera persona del equipo investigador las inconsistencias. Además la base de datos tipo Excel, creada específicamente para este estudio, estará dotada de rangos. Por todo ello la calidad de los datos recogidos queda garantizada.

Planes para la difusión y condiciones de publicación de los resultados

Este estudio es parte del Trabajo de Final del Máster en Investigación y Medicina Clínica, pudiendo ser el mismo más adelante proyecto de tesis.

Los resultados obtenidos como consecuencia del estudio serán revisados y discutidos por el equipo investigador para su posterior divulgación, bien sea en forma de conferencia, comunicación a congreso o publicación.

La autoría de las publicaciones resultantes de este estudio se establecerá basándose en directrices sobre autoría, tales como las descritas en los Requisitos Uniformes para los Originales Presentados a Revistas Biomédicas, que señalan que los autores mencionados deben haber contribuido de manera importante al diseño del estudio o al análisis e interpretación de los datos, haber efectuado una revisión crítica del trabajo y haber aprobado la versión final.

Se tomará como referencia lo explicitado en el RD 223/2004 (aunque este decreto aplique a los ensayos clínicos con medicamentos [2]):

- El promotor está obligado a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, en revistas científicas y con mención al CEIC que aprobó el estudio.
- Cuando se haga públicos estudios y trabajos de investigación, dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor, por o para su realización y la fuente de financiación.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes.

Cronograma de las actividades

RESPONSABLE:			MESES							
Hitos	Actividades/Tareas	Participantes	1	2-11	12-20	21-30	31	32-33	33	34-36
Hito 1: recogida de datos	Tarea 1 (elaboración de la base de datos)	2 miembros del equipo	X							
	Tarea 2 (revisión de las historias clínica e introducción de los datos en la base de datos)	2 miembros del equipo		X	X	X				
	Tarea 3 (revisión, cierre y control de calidad de la base de datos cumplimentada)	1 miembro del equipo					X			
Hito 2: análisis estadístico, informe final y difusión pública de los resultados	Tarea 4 (análisis estadístico)	1 miembro del equipo						X		
	Tarea 5 (elaboración del informe final con los resultados del estudio)	1 miembro del equipo (y revisión del informe por todos)							X	
	Tarea 6 (publicación)	Todos								X

Consideraciones Prácticas

Utilidad y aplicabilidad práctica

En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, se espera que su difusión entre el personal sanitario ayude a los mismos a ser conscientes de la importancia del conocimiento, prevención, detección y notificación al sistema de Farmacovigilancia de las reacciones adversas a medicamentos debidas a interacciones farmacológicas en una población vulnerable como lo es la población pediátrica.

Posibles conflictos de interés

Conforme a la orden SAS/3470/2009 [20]: “La participación en el estudio de los investigadores habrá de ser libre, voluntaria e independiente” como también es este el caso.

Manejo y comunicación de reacciones adversas

Según se recoge en la Orden SAS/3470/2009 en relación a la comunicación de sospechas de reacciones adversas [20]:

“....., aquellos estudios en los que no sea posible o no sea apropiado hacer una evaluación individual de la relación de causalidad entre los acontecimientos clínicos y los medicamentos de interés, la notificación individual de sospechas de reacciones adversas no será necesaria. Los estudios etiquetados como EPA-OD, o EPA-LA que no sean de seguimiento prospectivo, entran dentro de esta categoría y para ellos no se precisará la notificación expeditiva de sospechas de reacciones adversas, a menos que se indique otra cosa por la AEMPS en el momento del registro del estudio.

Además de lo especificado en el párrafo anterior, cualquier problema de seguridad relevante que se detecte durante el transcurso del estudio será puesto en conocimiento de la AEMPS y de los órganos competentes de las CC.AA. involucradas, con independencia del diseño y catalogación del estudio.”

Modificaciones del protocolo e informes finales y de seguimiento

De acuerdo a la orden SAS/3470/2009 [20]: “Todos los estudios posautorización requerirán para su inicio el oportuno contrato del promotor con los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde prevea llevarse a cabo el estudio o el visto bueno del director del centro conforme a los procedimientos específicos que se manejen en cada centro.

El promotor comunicará la fecha efectiva de comienzo del estudio a los órganos competentes de las CC.AA. donde se prevea realizar y a la AEMPS (Anexo III), a menos que ya venga indicado en el propio protocolo.”

Enmiendas o modificaciones al protocolo del estudio

Cuando la enmienda (o modificación) afecte a aspectos fundamentales del protocolo del estudio (en particular a los apartados de objetivos, métodos, aspectos éticos), se someterá de nuevo a la evaluación del CEIC que informó favorablemente sobre el mismo y se solicitará autorización administrativa para dicha enmienda a quien corresponda en función del tipo de estudio. Para el resto de enmiendas bastará con que se informe de las modificaciones efectuadas, justificando por qué dicha enmienda no afecta a aspectos fundamentales del protocolo del estudio.

En caso de duda sobre la consideración de la enmienda, se puede remitir consulta a la AEMPS a través de la dirección de correo electrónico farmacoepe@aemps.es.

Informes finales y de seguimiento

Conforme a la orden SAS/3470/2009 [20]: “El promotor informará de forma inmediata sobre cualquier incidencia relevante (interrupción, problema grave de seguridad, etc.) que pueda producirse en el transcurso del estudio. Todas estas comunicaciones se presentarán a los órganos competentes de las CC.AA. involucradas y a la AEMPS.

Para todos los estudios posautorización, el promotor deberá remitir un informe final entre los tres y seis meses después de la finalización del estudio, a la AEMPS y a los órganos competentes de las CC.AA. donde se realizó.

Medios disponibles para la realización del proyecto

Este estudio no está financiado por nadie pues los investigadores realizarán el trabajo del estudio sin coste alguno y por tanto, la memoria económica es “0” (cero). Si en algún momento se solicitará algún tipo de financiación privada o pública, se informará a los organismos reguladores pertinentes.

Los recursos necesarios para su realización constan de:

- Recursos humanos: revisión de historias clínicas.
- Recursos materiales: historias clínicas formato papel. Los datos de las potenciales interacciones farmacológicas: identificación y caracterización de las mismas mediante la utilización del sistema Stockley’s accesible a través del Portal de Agencia Valenciana de Salud por medio del uso de Intranet.

Referencias

1. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Masson. 5a ed ; 2008.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (Boletín Oficial del Estado, número 33, de 7 de febrero de 2004)
3. Reglamento de la UE 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. D.O.U.E., de 27 de mayo de 2014, L 158/1-76
4. Talbot J, Waller P. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. Fifth edition. Chichester, England, John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
5. González LB, Juárez A. Prevalencia de Reacciones Adversas a los Medicamentos e Interacciones Medicamentosas y su Relación con el Citocromo P450 en Pacientes Hospitalizados en una Unidad Médica de Segundo Nivel. [Tesis Doctoral].Orizaba, Ver: Universidad de Veracruzana. Facultad de Ciencias Químicas; 2010.
6. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *Pediatrics* 2015; 135: e99-e108.
7. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; DOI: 10.1002/pds.3592
8. Oehme A-K, Oehme A-K, Rashed AN, Hefele B, Wong ICK, Rascher W, et al. (2012) Adverse Drug Reactions in Hospitalised Children in Germany Are Decreasing: Results of a Nine Year Cohort-Based Comparison. *PLoS ONE* 7(9): e44349. doi:10.1371/journal.pone.0044349
9. Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Hernández Barrera V, Gil de Miguel A, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related hospitalizations in Spain (2001-2006) *BMC Health Services Research* 2010 ; 10: 287 <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/287>

10. Leone R, Magro L, Moretti U, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 2010;33(8):667–675.
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades 9º revisión, modificación clínica. Edición electrónica de la CIE-9-MC, 9º edición (2014). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accessible.pdf
12. Ministerio de Sanidad y Política Social. Año 2013. Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal. [Internet]. [Consultado el 20/05/2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbd.htm>
13. Baxter K, Preston CL. Stockley's Drug Interactions. Pharmaceutical Press. 10ª ed. 2013.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Año 2002. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. [Internet]. [Consultado el 20/05/2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Año 2005. Formulario de notificación de reacción adversa e inesperada ocurrida en España. [Internet]. [Consultado el 20/05/2015]. Disponible en: www.aemps.gob.es/legislacion/espana/.../anexo-D_septiembre-2005.doc
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239–245

18. World Medical Association WG/DoH/Jan 2004. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
19. Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. Madrid: ICH; 1997.
20. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. (Boletín Oficial del Estado, número 310 (Sec I), de 25 de diciembre de 2009, pp 109761-775)
21. Real Decreto-ley 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (Boletín Oficial del Estado, Número 179, Sábado 27 de julio de 2013)
22. Decreto 17/2012, de 20 de enero, del Consell, por el que se modifica el Decreto 73/2009, de 5 de junio, del Consell, regulador de la gestión de ensayos clínicos y estudios postautorización observacionales con medicamentos y productos sanitarios. (Diari Oficial Comunitat Valenciana, número 6700, de 26 de enero de 2012, pp 2702-08.)
23. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. (Boletín Oficial del Estado, número 298, de 14 de diciembre de 1999, pp 43088-99.)
24. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal. (Boletín Oficial del Estado, número 17, de 19 de enero de 2008.)

Anexo I: Dictamen del CEIC de referencia a Protocolo de Estudio Observacional



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-91-38-68
Fax: 965 91 38 96
Correo electrónico: ceic_hgua@gva.es

Ref: CEIC:2015/39

DICTAMEN DEL CEIC DE REFERENCIA A PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

D^a. Mayte Domenech Varón, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité en su reunión del día 29 de Abril de 2015 (acta 2015/04) ha evaluado la propuesta del promotor e investigador principal Dra. Gemma Mira-Perceval Juan del Servicio de Pediatría, para que se realice el Estudio Posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)

TÍTULO	Estudio retrospectivo de cohortes en niños hospitalizados para determinar la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas
PROMOTOR E INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dra. Gemma Mira-Perceval Juan
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	PED-MIF-2015-01

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los preceptos éticos formulados en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- El plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

- La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.

- Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en el Hospital General Universitario de Alicante.

Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y que en el supuesto que algún miembro de



CEIC sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión y su composición actual es la siguiente:

- **Presidente:** Dr. Vicente Boix Martínez (Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas).
- **Vicepresidente:** Dra. Caridad Tapia Collados (Médico Adjunto del Servicio de Pediatría).
- **Secretaria:** D^a. Mayte Domenech Varón (Auxiliar Administrativo del CEIC)

- **Vocales:**

Dr. José Antonio Viudas Imbernon (Gerente del Departamento Hospital General)
Dra. Amparo Burgos San José (Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia).
D^a. Grisel Beviá Puche (Diplomada de Enfermería).
Dr. Mariano Esteban García-Fontecha (Médico Adjunto de la UCI).
Dr. Fernando Quirce Andrés (Médico de Atención Primaria del C. S. Florida).
Dra. M^a Anunciación Freire Ballesta (Farmacéutica de Atención Primaria Dep.19).
D^a. María Gazapo Martínez (Lda. en Psicología, Miembro lego ajeno al centro).
D. Óscar Fuentes Coso (Jurista).
Dr. Julián Megías Garrigós (Médico Adjunto del Servicio de Urología).
Dra. Ana M^a Peiró Peiró (Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica).
Dr. José Antonio Monge (Jefe de Sección de Neurología)
Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza (Jefe de Servicio de Ginecología)
Dr. José Sánchez Payá (Jefe de Servicio de Medicina Preventiva)
Dr. Pere Llorens (Jefe de Servicio de Urgencias)
Dr. Vicente Climent (Médico Adjunto de Cardiología)
Dra. Sofia Lorenzo (Médico Adjunto de Análisis Clínicos)
Dra. Cristina Alenda (Directora del Biobanco del HGUA)

Lo que firmo en Alicante, a 29 de Abril de 2015

LA SECRETARIA DEL CEIC,



Fdo.: D^a. Mayte Domenech Varón

Anexo II: Solicitud Exención Consentimiento Informado

Solicitud Exención Consentimiento Informado

Código del protocolo	PED-MIF-2015-01
Título del protocolo	"ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTES EN NIÑOS HOSPITALIZADOS PARA DETERMINAR LA INCIDENCIA DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DEBIDOS A INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS."
Investigadora Principal	Gema Mira-Perceval Juan

En este caso, dado el gran esfuerzo y tiempo que conllevaría el localizar y solicitar el consentimiento informado de los pacientes en este estudio, se solicita al CEIC la exención del mismo. La decisión de esta solicitud de exención obedece a que los pacientes han sido atendidos en un periodo prolongado de tiempo, pudiendo existir un sesgo de selección ligado a una menor participación de los sujetos más antiguos (por imposibilidad de localizarlos o por menor disposición a participar en el estudio). Además no se aprecia ningún riesgo en la confidencialidad de los pacientes.

Ello se hace conforme a los supuestos recogidos en la legislación (situaciones excepcionales en las que sea imposible o impracticable obtener el consentimiento informado) y reconocidos en la Declaración de Helsinki y su última versión (Fortaleza, Brasil 2013) y en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

En Alicante a 30 de Marzo de 2015



Gema Mira-Perceval Juan

Fdo. Investigador Principal

Anexo III: Notificación de Resolución de Estudio Clínico a AEMPS



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a GEMA MIRA-PERCEVAL JUAN

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **6 de marzo de 2015**, por D^a **GEMA MIRA-PERCEVAL JUAN**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio retrospectivo de cohortes en niños hospitalizados para determinar la incidencia de acontecimientos adversos debidos a interacciones farmacológicas.**", con código **PED-MIF-2015-01** y cuyo promotor es D^a **GEMA MIRA-PERCEVAL JUAN**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 9 de marzo de 2015

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID