

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Control y seguimiento de la terapia autoinmune tras un trasplante de órganos

Alumno: Silvia Bou Esteve

Tutor : Josep Lluís Clua

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2016-2017**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Silvia Bou Esteve

Lugar de trabajo: Oficina de Farmacia Comunitaria

Localidad: Alicante

Código Postal: 03011

Título del Trabajo de

Investigación:

Control y seguimiento de la terapia autoinmune tras un trasplante de órganos

Pregunta en formato PICO

Pregunta clínica: En pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor, ¿existe una mejora estadísticamente significativa de la adherencia al tratamiento y aparición de reacciones adversas relacionadas con los medicamentos (RAM) tras el control y seguimiento desde la oficina de farmacia comunitaria?

<u>Pacientes</u>	<u>Intervención – Comparación</u>	<u>Resultados</u>
Pacientes con trasplante renal o hepático	Realizar un control de la medicación y hábitos de vida y contrastarlo con la no intervención	Se espera una mejora estadísticamente significativa en la adherencia al tratamiento y aparición de RAM

Fdo. _____

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	pág.3
2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	pág.6
3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	pág.7
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	pág.8
5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.....	pág.14
6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS.....	pág.14
5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.....	pág.15
6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS.....	pág.17
9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	pág.18
10. PRESUPUESTO.....	pág.18
11. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.19
12. ANEXOS.....	pág.20

1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El trasplante de órganos sólidos es actualmente una alternativa terapéutica perfectamente establecida para el tratamiento de pacientes con disfunción orgánica terminal e irreversible. En términos de solidaridad, la muerte de un donante significa la continuación de la vida para un receptor. En términos de eficiencia, el trasplante nos permite dar un valor añadido a un órgano o tejido de una persona fallecida, que si no se perdería para la sociedad. Sus buenos resultados clínicos se deben a la mejora de las técnicas quirúrgicas, al desarrollo de los nuevos líquidos de preservación y a la introducción de nuevos fármacos inmunodepresores.

Los regímenes de inmunosupresión utilizados en el trasplante son utilizados en la inducción, en el mantenimiento o como rescate. Las terapias de inducción actúan fundamentalmente disminuyendo la proporción de precursores de células T y disminuyendo la eficacia de presentación de antígenos. En relación a las terapias de mantenimiento, ciclosporina y tacrolimus inhiben la transcripción de citocinas, azatioprina y micofenolato de mofetilo inhiben la síntesis de nucleótidos y sirolimus y everolimus inhiben la transducción de la señal de factores de crecimiento.

El reconocimiento de lo extraño es una característica inherente a los seres vivos y garantiza su supervivencia. Burlar este mecanismo de defensa es uno de los objetivos más difíciles para garantizar el éxito de un trasplante pero conlleva una serie de consecuencias. Una de ellas es la aparición de microorganismos oportunistas, como reactivación endógena de infecciones latentes o desde un origen exógeno. Otras consecuencias son inherentes a los fármacos inmunodepresores, como por ejemplo un aumento de la glucemia, hiperpotasemia, insomnio, temblores, cefaleas, aumento de la presión arterial, elevación de las transaminasas hepáticas, diarrea, náuseas, etc. Su prevención desde la oficina de farmacia comunitaria, mediante el adecuado conocimiento de factores de riesgo, consejo farmacéutico, farmacovigilancia, control de la alimentación, seguimiento del cumplimiento terapéutico, control de las contantes y de los valores sanguíneos susceptibles de alteración, y demás acciones pueden suponer una mejora en la calidad de vida y de la supervivencia del paciente trasplantado.

Bibliografía más relevante

Fuente	Enlace web	Tipo de artículo (evidencia)
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients.</p> <p>Bril F, Castro V, Centurion IG, Espinosa J, Keller GA, Gonzalez CD, Riera MC, Saubidet CL, Di Girolamo G, Pujol GS, Alvarez PA. Curr Drug Saf. Nov.2016.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194037</p>	<p>1+</p>
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. Dec. 2014.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489239</p>	<p>1++</p>
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions.</p> <p>Kuypers DR. Sep. 2009.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728747</p>	<p>1++</p>

En el primer artículo citado con título traducido *Un enfoque sistemático para evaluar la carga de las interacciones medicamentosas en pacientes de trasplante de riñón de adultos* comenta que los pacientes con trasplante renal frecuentemente están sujetos a polifarmacia e interacciones medicamentosas. Se monitorizaron de forma prospectiva y sistemática un total de 138 pacientes consecutivos de trasplante de riñón de adultos entre agosto de 2010 y febrero de 2012 para identificar posibles interacciones medicamentosas y probables RAMs. Los fármacos más comúnmente implicados en interacciones severas fueron tacrólimus y omeprazol, micofenolato de mofetilo y omeprazol, sirólimus y enalapril, y micofenolato de mofetilo y antivirales. Las interacciones de fármacos resultaron ser extremadamente frecuentes entre los receptores de trasplante de riñón y responsables de las RAM potencialmente evitables.

En el segundo artículo citado con título *Una revisión sistemática de la prevalencia y los factores de riesgo de reacciones adversas a los medicamentos en los ancianos en el entorno de atención primaria*, se señala que la prevalencia y los factores de riesgo asociados con las RAM en la población adulta en general han sido bien documentados, se sabe mucho menos sobre las RAM en la población de edad avanzada. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de los estudios publicados entre 2003 y 2013 en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, EMBASE, Google Scholar y MEDLINE para estimar la prevalencia de RAM en los ancianos en el entorno de atención primaria e identificar los factores asociados con un mayor riesgo de RAM en ancianos. Concluyen la revisión afirmando que las RAM constituyen un importante problema de salud para los ancianos y al menos uno de cada diez pacientes ancianos experimentará una RAM que puede derivar en hospitalización.

En el tercer artículo citado con título *La inmunoterapia en los receptores de trasplante de edad avanzada: una guía para las interacciones farmacológicas clínicamente significativas*, se plantea el hecho de que en la actualidad, más del 50% de los candidatos a trasplante de órganos sólidos en Europa y los Estados Unidos tienen más de 50 años de edad, mientras que aproximadamente el 15% de los receptores potenciales son mayores de 65 años. Los candidatos a trasplantes de edad avanzada se caracterizan por perfiles de comorbilidad específicos que comprometen el resultado del injerto y del paciente después del trasplante. El aumento de la edad se asocia con cambios estructurales y funcionales en los compartimentos corporales y en los tejidos que alteran la capacidad de absorción, el volumen de distribución, la función metabólica hepática y la función renal y, en última instancia, la disposición del fármaco. Se detallan el tipo de interacción que acontece con los fármacos más comúnmente asociados y se plantea una posible guía dando alternativas para evitar tales interacciones.

2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo principal de esta investigación es determinar si hay una mejora estadísticamente significativa tras la intervención del farmacéutico comunitario en el control y seguimiento de un paciente con trasplante de riñón o hígado y cuantificar esta mejora mediante parámetros objetivos mesurables.

Los objetivos secundarios a alcanzar son lograr una adherencia al tratamiento del 95%, mantener los niveles basales de glucosa, colesterol total, triglicéridos, transaminasas hepáticas, y tensión arterial dentro de los valores normales.

Asimismo, también se espera mejorar los hábitos de vida del paciente, de manera que éste mantenga una alimentación equilibrada basada en la dieta mediterránea y promover el ejercicio moderado. En los casos en los que el paciente presente sobrepeso con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 25,5 se estudiará cada caso particular para determinar el peso ideal, identificar malos hábitos a corregir y poner en marcha de forma consensuada con el paciente una estrategia de pérdida de peso. También se realizará de manera totalmente personalizada y consensuada con el paciente una tabla de ejercicios de intensidad moderada para su ejecución diaria.

Otros objetivos secundarios son evitar cualquier acontecimiento adverso relacionado con los medicamentos que toma el paciente, así como la detección temprana de cualquier posible interacción farmacológica y realizar una buena labor de farmacovigilancia. Ante cualquier sospecha de interacción farmacológica o RAM derivada del tratamiento se realizará un informe para derivar al paciente directamente a su médico y que sea éste/a el/la que valore la situación actual y actúe en consecuencia.

Se realizará una valoración final para cuantificar la consecución de todos los objetivos de la investigación.

3. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos serán aplicables al sector de la población definido como pacientes con un trasplante de riñón o de hígado polimedicados (más de 6 tipos de medicamentos distintos), entre los 55 y los 75 años de edad y que precisan de medicación inmunosupresora de por vida. Dentro de este grupo poblacional se en el estudio serán clasificados por otros parámetros poblacionales tales como sexo, edad, presencia de enfermedades cardiovasculares, etc.

La utilidad de los resultados radica en que si se verifica que hay una mejora significativa de los pacientes dentro de los parámetros anteriormente comentados, puede sentar un precedente para su aplicación de forma sistemática en otras oficinas de farmacia comunitaria. De ésta manera se podría crear una base de datos que podría ser de utilidad en estudios epidemiológicos poblacionales, y lo que es más importante, ofrecer un beneficio directo para la sociedad, y concretamente a este sector de pacientes que estarán más estrechamente controlados, para su seguridad y tranquilidad, ya que han de vivir de por vida con estas medicaciones de especial manejo.

Miguel Hernández

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Se trata de un estudio experimental de tipo antes-después donde se van a analizar una serie de parámetros dentro de una muestra de la población diana.

Finalidad: Aumentar el conocimiento que se tiene de estos pacientes mediante su control y seguimiento, y obtener una mejora estadísticamente significativa de su estado general.

Objetivo: Se busca obtener la máxima efectividad tras la intervención, es decir, que las acciones desarrolladas de forma consensuada con los pacientes sean lo más eficaces posible dentro de los recursos de los que se dispone

Problema de Salud: Consecuencias de un trasplante renal o hepático, en cuanto a medicación y hábitos de vida se refiere, de tipo crónico.

Condiciones de realización: Se realizarán todas las acciones desde la consulta de atención farmacéutica dentro de la farmacia comunitaria

Intervención del estudio: Dosis de fármacos pautadas por el médico susceptibles de cambio u modificación por el mismo, ya ante la sospecha de cualquier acontecimiento adverso relacionado con los medicamentos se elaboraría un informe para su médico.

Intervención de realización: Recomendación farmacéutica en cuanto a hábitos de vida saludables, higiene

Respuesta: Medida a través de las encuestas de satisfacción y los parámetros biológicos

Tratamiento concomitante: Puntualmente se pueden sugerir complementos alimenticios tales como vitaminas, jale real, etc.

Enmascaramiento: No lo hay, se trata de un estudio abierto.

Muestra de sujetos: Heterogénea y representativa.

Criterios de selección: Pacientes con trasplante hepático o renal, polimedicados (más de 6 tipos de medicamentos distintos), entre los 55 y los 75 años de edad y que precisan de medicación inmunosupresora de por vida

Seguimiento 5 años

b) Población de estudio

La población referencia del estudio son pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y que han recibido un trasplante de riñón o hígado. Este hecho les conlleva a seguir un tratamiento inmunosupresor de por vida. Habitualmente en este tipo de pacientes se presentan comorbilidades asociadas, que también han precisado de tratamiento específico, lo que conduce a la polimedicación. De esta población específica se extraerá una muestra representativa.

Para asegurar la representatividad de la muestra se analizan los datos epidemiológicos de los que se dispone. Tomando como base los datos del Ministerio de Sanidad del año 2015, de los 4.769 órganos trasplantados, se realizaron 2.905 trasplantes renales (60,91%) y 1.162 hepáticos (24,37%). Estos porcentajes deben de mantenerse entre los pacientes de nuestra muestra en un $\pm 5\%$, de manera que los pacientes con trasplante renal deberán ser 2,5 veces más numerosos que los hepáticos.

En el caso particular de nuestra muestra se definen como criterios de inclusión los siguientes:

- Ser receptor de un trasplante de riñón o hígado, realizado en España.
- Residir en la provincia de Alicante.
- No padecer una enfermedad terminal grave con muy mal pronóstico a corto plazo (cáncer estadio IV, enfermedades genéticas graves, o del sistema cardiovascular, sistema nervioso, endocrino, o sistema musculoesquelético).
- Tener entre 55 y los 75 años de edad.
- Firmar el documento de consentimiento informado y de ley de protección de datos.
- Estar en tratamiento con más de 6 tipos de medicamentos distintos, entre ellos fármacos inmunosupresores.
- Estar en pleno uso de sus facultades mentales.
- No residir en un centro penitenciario, o similar.

De igual modo se entiende como criterios de exclusión de la muestra:

- Ser incluido en la muestra y que este hecho modifique los porcentajes establecidos de la representatividad de pacientes con un tipo de trasplante concreto.
- No cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- Quebrantar de algún modo la ley, afectando directamente al estudio.
- Consumir drogas

En cuanto al método de muestreo a emplear para este estudio, se trata de un método probabilístico sistemático, es decir, que todos los pacientes susceptibles de formar parte del estudio, puesto que cumplen con los criterios de inclusión, se les informará detalladamente y después de un periodo de reflexión si acceden y firman el documento de consentimiento informado y el de ley de protección de datos pasarán a ser incluidos como parte de la muestra hasta completar el tamaño muestral deseado.

Para el cálculo del tamaño de la muestra utilizaremos la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N\sigma^2 Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2}$$

Dónde:

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población.

Basándose en los datos poblacionales de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), el total de pacientes trasplantados de riñón u hígado en la Comunidad Valenciana en 2013 (último dato disponible) fue de 363. Se tomará dicho valor como el tamaño de la población de la cual se extrae la muestra.

σ = Desviación estándar de la población que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele utilizarse un valor constante de 0,5.

Dado que se desconoce el valor de σ , se asume el valor de 0,5.

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza. Es un valor constante que, si no se tiene su valor, se lo toma en relación al 95% de confianza equivale a 1,96 (como más usual) o en relación al 99% de confianza equivale 2,58, valor que queda a criterio del investigador.

En este estudio se elige una confianza del 95%, de manera que el valor de Z será 1,96.

e = Límite aceptable de error muestral que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele utilizarse un valor que varía entre el 1% (0,01) y 9% (0,09).

Para este estudio se asume un límite de error muestral del 5%, quedando el valor de e en 0,05.

$$n = \frac{363 \cdot 0,5^2 \cdot 1,96^2}{(363-1) \cdot 0,05^2 + 0,5^2 \cdot 1,96^2} = \frac{348,6252}{1,8654} = 186,89 \approx 187 \text{ pacientes}$$

Si ajustamos la muestra a las pérdidas que pueden acontecer:

$$n = n + (n \cdot R) = 187 + (187 \cdot 0,2) = 187 + 37,4 = 224,4 \approx 224 \text{ pacientes}$$

n = número de sujetos sin pérdidas

R = proporción esperada de pérdidas, 20% en este caso. R = 0,2

De los cuales 136 serán trasplantados renales (60,91%) y 88 hepáticos (24,37%).

c) Método de recogida de datos

Para la recogida de datos se emplearán diferentes técnicas en función del tipo que sean: datos del paciente, parámetros corporales, sanguíneos, o farmacológicos. Estos datos se almacenarán a modo de ficha personal del paciente.

Para la recogida de datos personales del paciente se utilizará un cuestionario que se recoge en los anexos. Estos datos comprenderán desde antecedentes patológicos hasta hábitos de vida. Constituirá el primer paso de la recogida de datos, seguido en el orden siguiente por el resto de datos.

Para la recogida de los datos corporales se utilizará el equipo medidor Keito K8 de elevada fiabilidad, que comprende la medición de peso, estatura, índice de grasa corporal y presión arterial.



Para la recogida de los datos sanguíneos se utilizará el Reflotron Plus, un fotómetro de reflexión automático, que utiliza sangre capilar y a través de la tecnología de química seca (tiras reactivas), se obtienen los valores de ácido úrico, creatinina, glucosa, GPT, triglicéridos, colesterol total y HDLc.



d) Variables:

Como se ha explicado en el apartado anterior las variables bioquímicas a medir son ácido úrico, creatinina, glucosa, GPT, triglicéridos, colesterol total y HDLc.

- Ácido úrico: producto de desecho que resulta de la transformación de las proteínas y purinas ingeridas con la dieta y se elimina por la orina.
- Creatinina: producto de degradación de la creatina en el músculo, que se desecha por la orina. Su valor en sangre nos permite conocer el filtrado glomerular del riñón, y consiguientemente el buen o mal funcionamiento del mismo.
- Glucosa: glúcido que constituye la principal fuente de energía del organismo.
- GPT: enzima transaminasa que se localiza principalmente en el hígado y que sirve para detectar un posible daño hepático.
- Triglicéridos: lípido que llega al torrente sanguíneo tras la digestión previa de las grasas de los alimentos consumidos.
- Colesterol total: nivel de colesterol en sangre que se obtiene mediante un software basado en la fórmula de Friedwald. Es un lípido esencial de las membranas celulares y es transportado por lipoproteínas como LDLc y HDLc. El valor total incluye el colesterol ligado a lipoproteínas y el colesterol libre.
- HDLc: Lipoproteína de alta densidad que transporta colesterol de todo el organismo al hígado. Tener un valor por encima de lo normal se relaciona con ser un factor protector cardiovascular.

Además de miden variables antropométricas como el porcentaje de grasa corporal, tensión arterial, estatura y peso, y se calcula el IMC.

- Tensión arterial: es la presión que soportan las arterias medida en mmHg. Existe una máxima o sistólica, y una mínima o diastólica. Se considera normotensión valores de sistólica por debajo de 140mmHg, y diastólica por debajo de 90mmHg.
- IMC: Índice de Masa Corporal, es un valor que se obtiene de dividir el peso por la altura al cuadrado. Relaciona el peso y la estatura dando un valor que indica normopeso, infrapeso, sobrepeso, u obesidad. Se considera normopeso entre 18,5 y 24,9.
- Porcentaje de grasa corporal: ayuda a la interpretación del IMC. Ya que valores que pueden ser considerados como sobrepeso, si el porcentaje de grasa es normal o bajo, indica que los quilos de más son de masa magra, y por tanto no habría sobrepeso.

f) Seguimiento

Se realizará un seguimiento quincenal de los individuos de la muestra. En cada revisión se medirán de nuevo todas las variables y se pedirá al paciente que rellene un cuestionario para evaluar posibles RAM o PRM no identificados.

Si se detecta algún problema relacionado con los medicamentos (PRM) se procederá a su evaluación: Interacciones medicamentosas o con alimentos u otros complementos alimenticios, forma de administración y posologías correctamente mantenidas. Se corregirá cualquier error derivado o se remitirá a su médico con un informe de la situación actual, según el caso.

Se realizará un seguimiento de los pacientes de la muestra durante un período de 5 años. Pasado ese periodo se procederá al análisis estadístico de los datos en busca de conclusiones basadas en la evidencia científica.

g) Estrategia de análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el programa SPSS statistics.

Primeramente se realizará una base de datos con todos los datos procedentes de las fichas de cada paciente. De ella se procederá a un análisis descriptivo de las variables, incluyendo medidas de centralización (media, moda mediana, etc.); medidas de dispersión (desviación típica, varianza, coeficiente de variación, etc.); y medidas de frecuencia de las variables de medida y los casos de RAM o PRM detectados, las intervenciones en los hábitos de vida, etc.

Para evaluar la intervención realizada en el estudio y determinar si ha habido diferencias estadísticamente significativas se procederá a un contraste de hipótesis. Se asume que H_0 o hipótesis nula sostiene que no se han producido diferencias significativas entre los datos obtenidos en el estudio respecto de los datos poblacionales. Por otro lado se asume que H_1 o hipótesis alternativa sostiene que sí que se han producido diferencias estadísticamente significativas y que estas no son debidas únicamente al azar. Tras el contraste de hipótesis se realizará un informe con todo el análisis estadístico detallado y las conclusiones extraídas, incluyendo si es factible, una extrapolación de los datos muestrales a los datos poblacionales.

5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO

El calendario previsto para el estudio es desde enero de 2018, hasta 5 años después de realizar un seguimiento a todos los componentes de la muestra.

La fecha máxima de finalización del estudio (endpoint) es enero de 2025. Para esa fecha, se dejará de realizar las labores de seguimiento para centrarse en el análisis estadístico de los resultados. El tiempo para la elaboración de los informes de resultados y conclusiones pertinentes no excederá en ningún caso el 1 de junio de 2025.

6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

Las posibles limitaciones del estudio pueden ser varias. Una de ellas por ejemplo sería que la población de la que extraemos la muestra reside únicamente en la provincia de Alicante. Esto puede ser un problema a la hora de generalizar los resultados, puesto que las características climatológicas, demográficas, ambientales, sociales, etc. son muy concretas con respecto al resto del territorio nacional, y pueden condicionar los resultados obtenidos impidiendo que las conclusiones obtenidas en el estudio se puedan extrapolar a la población general. Es por ello que solamente se podrán extrapolar los resultados a la población residente en la Comunidad Valenciana, ya que comparten unas mismas características ambientales, sociales, etc.

Otra posible limitación del estudio puede ser el tamaño muestral. Pese al cálculo del tamaño de la muestra teniendo en cuenta las posibles pérdidas y el tiempo de supervivencia de los pacientes, es posible que el seguimiento durante el tiempo establecido no se haya realizado en los componentes mínimos de la muestra. También podría afectar el abandono prematuro de una parte de los pacientes, que podría alterar los porcentajes establecidos de pacientes con trasplante renal y trasplante hepático. De manera que al alterarse estos porcentajes, la representatividad de la muestra podría verse comprometida, y de nuevo no se podrían extrapolar las conclusiones del estudio.

7. PROBLEMAS ÉTICOS

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar de calidad ética y científica internacional para el diseño, la realización, el registro y el informe de ensayos en los que participan sujetos humanos. El cumplimiento de ese estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos están protegidos, de manera coherente con los principios originados en la Declaración de Helsinki, y que los datos del ensayo clínico son creíbles.

El patrocinador de un ensayo clínico es una persona, empresa, institución u organización que se responsabiliza por la iniciación, la gestión y el financiamiento de un ensayo clínico. Además tiene una cierta cantidad de responsabilidades tales como el desarrollo del protocolo, el financiamiento del ensayo y la garantía de la calidad. En el caso concreto de este estudio el patrocinador es el farmacéutico/s o farmacéutica/s titulares de la oficina de farmacia comunitaria. Además también ejerce de monitor del ensayo y de investigador/a principal.

Es inevitable que los ensayos clínicos tengan incertidumbres tanto acerca de los riesgos como de los posibles beneficios. Debe destacarse que los posibles beneficios son siempre para el bien de la sociedad y el avance del conocimiento. En cuanto a lo que este ensayo se refiere, se procura desde su mismo diseño ofrecer al paciente un balance beneficio/riesgo positivo, de manera que las intervenciones del fármaco siempre beneficien al paciente. Todas las intervenciones se toman de forma consensuada con el paciente y cualquier advertencia de un efecto adverso potencial es comunicada de manera inmediata al médico con el pertinente informe.

Los beneficios potenciales que se pretende obtener mediante este ensayo es mejorar la calidad de vida de los pacientes trasplantados de riñón e hígado de manera directa, mediante cambios en los hábitos de vida para hacerlos más saludables, con la prevención primaria y educación para la salud, mediante el consejo farmacéutico, etc.

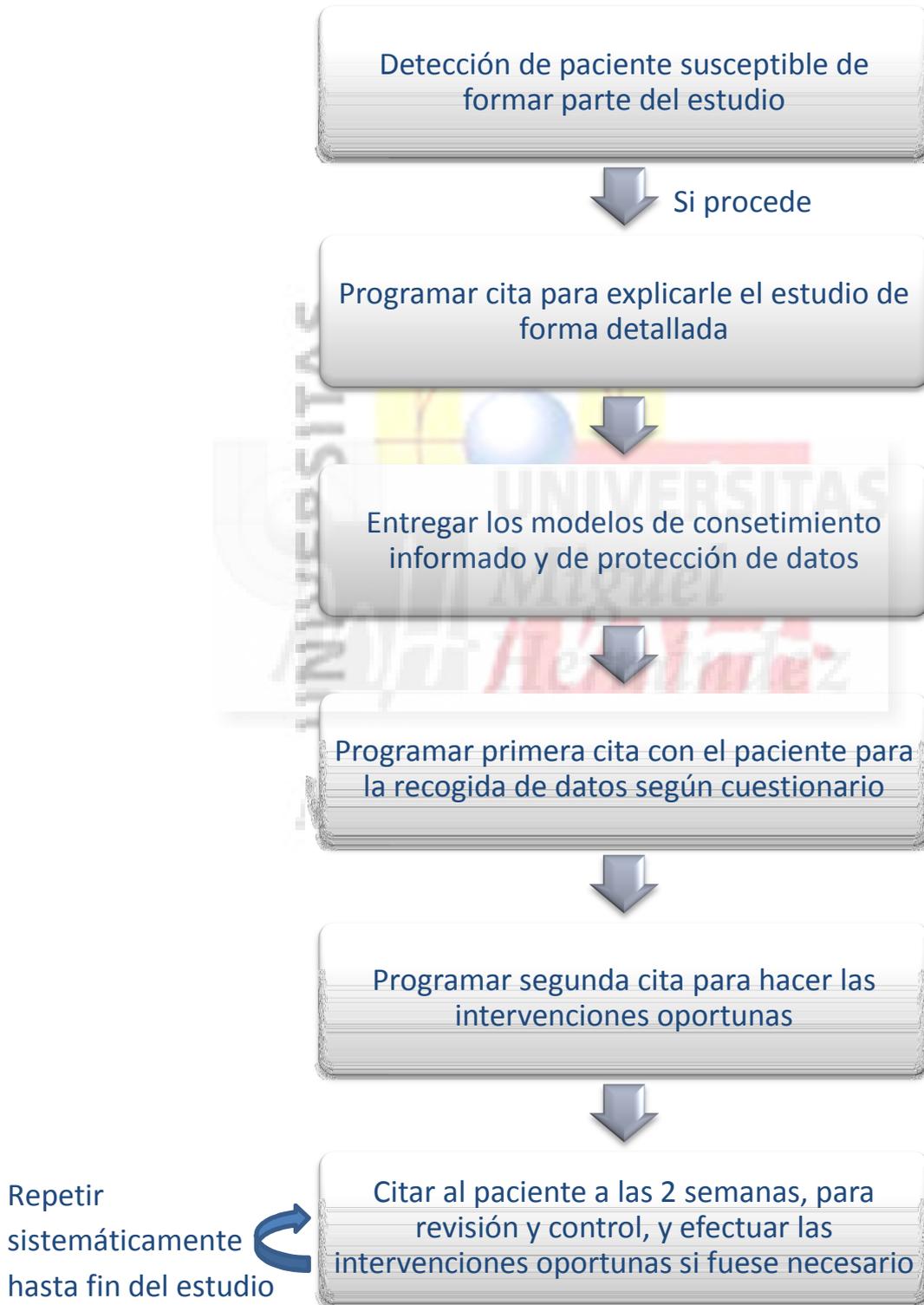
El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el paciente puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos.

Se adjuntan en los anexos el modelo de consentimiento informado y el modelo de cesión de datos sujetos a las leyes vigentes. El paciente deberá leerlos atentamente y aclarar cuantas dudas tenga acerca de en lo que en ellos se explica, y posteriormente devolverlos al farmacéutico debidamente firmados para poder incluirle en la muestra del estudio.



8. PLAN DE EJECUCIÓN

Para la ejecución del estudio se seguirá el plan que se detalla a continuación mediante el siguiente organigrama:



9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

El personal que trabajará en el estudio serán los farmacéuticos titulados de la oficina de farmacia comunitaria. El farmacéutico titular tendrá las responsabilidades derivadas de ser el promotor del estudio, además del monitor e investigador principal del mismo. Otros farmacéuticos adjuntos de la farmacia podrán ejercer como investigadores del proyecto y encargarse de la recogida de datos, elaboración de informes y fichas de los pacientes, bases de datos, análisis estadístico, control rutinario de los pacientes etc. Estos investigadores, antes de realizar cualquier intervención en los pacientes, deberán comunicarla al monitor del ensayo (farmacéutico titular) para ser validada.

El estudio se realizará en la oficina de farmacia comunitaria, equipada con los dispositivos ya mencionados (Keito K8 y Reflotron Plus). La atención a todos los pacientes se realizará en el despacho de atención farmacéutica, que está aislado del mostrador habitual de atención al público, de manera que se garantice la confidencialidad de los pacientes y del ensayo.

10. PRESUPUESTO

El presupuesto de este estudio va ligado a la utilización de los dispositivos disponibles en la farmacia, consumibles de oficina, empleo de ordenador de sobremesa y complementos alimenticios que puedan necesitar los pacientes. El gasto farmacéutico derivado del consumo de fármacos prescritos por el médico será cubierto por el Sistema Valenciano de Salud.

Entre consumibles de oficina (papel, fotocopias, bolígrafos, tóner de impresora, etc.), tiras reactivas para el dispositivo Reflotron Plus, y complementos alimenticios para los pacientes se hace un presupuesto estimado máximo de 10.000€. Se espera que el gasto final sea bastante inferior, pero por precaución se fija el máximo valor ya mencionado.

11. BIBLIOGRAFÍA

Fuente	Enlace web	Tipo de artículo (evidencia)
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients. Bril F, Castro V, Centurion IG, Espinosa J, Keller GA, Gonzalez CD, Riera MC, Saubidet CL, Di Girolamo G, Pujol GS, Alvarez PA., Curr Drug Saf. Nov.2016.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194037</p>	1+
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. Dec. 2014.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489239</p>	1++
<p>ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Internet].</p> <p>Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. Kuypers DR. Sep. 2009.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728747</p>	1++
<p>Organización Nacional de Trasplantes [Internet].</p> <p>Datos históricos de trasplantes en España</p>	<p>https://reports.ont.es/datoshistoricos.aspx</p>	1++
<p>www.sefh.es [Internet]</p> <p>Biblioteca virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Farmacia Hospitalaria tomo1, cap.24, Investigación y ensayos clínicos, A. Idoate, Á. Idoipe</p>	<p>https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo1/cap24.pdf</p>	1++
<p>www.elsevier.es [Internet]</p> <p>Revista Farmacia Profesional 2003;17:42-9, Pruebas de autocontrol en la farmacia, Susana Suárez Sanz</p>	<p>http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-pruebas-autocontrol-farmacia-13056239</p>	1+

12. ANEXOS

ANEXO I – MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Control y seguimiento de la terapia autoinmune tras un trasplante de órganos.”

PROMOTOR DEL ESTUDIO: Ldo. /a D. /Dña. _____

OFICINA DE FARMACIA: _____ Teléfono: 965 _____

Le invitamos a participar en una investigación sobre el beneficio que puede aportar el control y seguimiento de su terapia crónica por parte de su farmacéutico de oficina de farmacia. Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación.

RESUMEN DEL ESTUDIO: Se trata de un estudio experimental de tipo antes-después donde se van a analizar una serie de parámetros dentro de una muestra de la población diana. Con la finalidad de aumentar el conocimiento que se tiene de estos pacientes mediante su control y seguimiento, se persigue obtener una mejora estadísticamente significativa de su estado general. Su objetivo principal es obtener la máxima efectividad tras la intervención, es decir, que las acciones desarrolladas de forma consensuada con los pacientes sean lo más eficaces posible dentro de los recursos de los que se dispone. Se pretende que el paciente desarrolle menos efectos adversos a los medicamentos y mejore su salud después de las intervenciones realizadas.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRADA DEL ESTUDIO: Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. En caso de que Vd. decidiera abandonar el estudio puede hacerlo permitiendo el uso de los datos obtenidos hasta el momento para la finalidad del estudio o, si fuera su voluntad, sus datos serían borrados de los ficheros informáticos.

¿Quién puede participar? El estudio se realizará en voluntarios de ambos sexos con insuficiencia renal o hepática grave y que han recibido un trasplante de riñón o hígado dentro del territorio español. Nuestro grupo incluye un total de 187 participantes. Tras comprobar que se cumplen los criterios de inclusión para poder empezar el estudio, los participantes serán citados en la farmacia para comprobar que no presenten criterios que imposibiliten la entrada al estudio.

¿En qué consiste este estudio? El estudio pretende documentar y comprobar si la intervención del farmacéutico de farmacia comunitaria puede beneficiar a los pacientes con trasplante de riñón e hígado, en cuanto a lo que se refiere al control y seguimiento de toda su medicación y cuantos percances pueda desencadenar la misma. La duración del estudio es de 5 años. Se realizarán visitas de revisión cada 15 días. En cada visita se le pedirá que rellene un cuestionario y se le tomarán los valores antropométricos y sanguíneos. Es importante resaltar que no va a recibir ningún fármaco específico ni se le modificará el tratamiento que usted

toma habitualmente. Si a lo largo del estudio fueran necesarias modificaciones en su tratamiento habitual, éstas serán realizadas por el personal médico y de enfermería que le atienden habitualmente.

¿En qué consiste mi participación? En primer lugar usted habrá contestado a unas preguntas para determinar si cumple los requisitos del estudio. Una vez que ha sido seleccionado su participación consistirá en:

- Contestar encuestas sobre su estado de salud, consumo de alimentos, actividad física, consumo de tabaco y alcohol.
- Recibir periódicamente consejos, material educativo sobre la alimentación saludable, recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico
- Cumplir con el plan personalizado de alimentación y ejercicio físico personalizado para usted y ampliamente consensuado de acuerdo a sus gustos y posibilidades
- Podrá recibir si así lo desea artículos de parafarmacia o complementos alimenticios que el investigador considere que contribuirán a mejorar su estado de salud.

¿Cuáles son los posibles beneficios y riesgos derivados de mi participación en el estudio? Su participación en el estudio le puede ayudar a un mejor conocimiento de su estado de salud, a un mejor control de los factores de riesgo asociados a la medicación crónica derivada del trasplante que ha recibido. También es posible que usted no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, se prevé que la información que se obtenga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y pueda contribuir a un mejor conocimiento del seguimiento y situación real de los pacientes trasplantados. Al finalizar la investigación podrá ser informado, si lo desea, sobre los principales resultados y las conclusiones generales del estudio. El estudio no supone ningún riesgo para su salud. Ante cualquier sospecha de complicación derivada o no del tratamiento, se realizará un informe a cargo del farmacéutico investigador que deberá llevar consigo y entregar a su médico.

¿Recibiré algún tipo de compensación económica? No se prevé ningún tipo de compensación económica durante el estudio. No obstante, los participantes recibirán una compensación en forma de productos de parafarmacia (cremas, geles,...) y complementos alimenticios (vitaminas, jalea real,...)

¿Quién financia esta investigación? Esta investigación está financiada con fondos privados, aportados por el farmacéutico titular de la farmacia.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE: Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de sus datos y/o todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

DESTINO DE LOS DATOS: Los datos recogidos para el estudio se almacenarán en un fichero que se enviará a la Agencia Española de Protección de Datos que es propiedad del promotor de este estudio (farmacéutico titular). Con estos datos los investigadores hacemos los análisis estadísticos pertinentes para poder extraer los resultados.

CALIDAD CIENTÍFICA Y REQUERIMIENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO: Este estudio ha sido sometido a aprobación por el Comité de ética clínica de la Universidad Miguel Hernández que vela por la calidad científica de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el centro. Este comité vigila para que la investigación que se hace con personas se haga de acuerdo con la declaración de Helsinki y aplicando la normativa legal vigente sobre investigación biomédica (ley 14/2007, de 3 de Junio de investigación biomédica) y ensayos clínicos (R.D. 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos)

PREGUNTAS Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga las preguntas que considere oportunas. El equipo investigador le responderá lo mejor que le sea posible.

INVESTIGADORES DEL ESTUDIO Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de preguntar a los miembros del equipo investigador: _____ (Telf. _____). En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del participante:

Quién ha informado:

Acompañante (tutor o representante legal):

SI NO Acepto participar de forma voluntaria en el estudio: "Control y seguimiento de la terapia autoinmune tras un trasplante de órganos."

SI NO He leído la Hoja de Información al Paciente, comprendo los riesgos y los beneficios que comporta, que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar o solicitar que retiren mis datos y/o muestras siempre que quiera.

SI NO Comprendo que mi participación en el estudio consiste en: Asistir a las visitas programadas y sesiones individuales informativas, seguir con las pautas indicadas por farmacéutico.

SI NO Doy mi permiso para que los investigadores contacten conmigo nuevamente si soy apto para el estudio "Control y seguimiento de la terapia autoinmune tras un trasplante de órganos." a través de los teléfonos que también indico: _____ / _____.

SI NO Doy permiso para ser informado, a través de los investigadores del estudio, sobre los resultados de las pruebas que me realicen durante el estudio y que sean relevantes para mi salud.

SI NO Comprendo que no recibiré un beneficio directo por mi participación en este estudio y que no recibiré ningún beneficio económico en el futuro en el caso en que se desarrolle un nuevo estudio derivado.

SI NO Comprendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los datos o a las muestras.

SI NO Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores si lo necesito.

Firmas Participante / Acompañante (tutor o representante legal):

Firma quién ha informado:

Fecha (Día/mes/año):

Contacto: En el caso que necesite ponerse en contacto con los investigadores del estudio puede llamar al teléfono _____ para hablar con el Investigador Principal

Miguel Hernández

ANEXO II – CESIÓN DE DATOS [LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS]

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los investigadores le garantizamos que su identidad no trascenderá al equipo clínico.

Todos los datos que se obtengan de su participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido. En todo el proceso se seguirá la Ley de Protección de Datos (Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre) y otras leyes vigentes aplicables. Los investigadores a menudo establecemos colaboraciones con otros investigadores de nuestro país u otros países. En estas colaboraciones los datos que se transmitan en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Si usted lo autoriza, los datos clínicos encontrados durante el estudio y que sean relevantes para su salud le serán comunicados a través de su cardiólogo. Estos datos clínicos pueden ser resultados previstos en los objetivos del estudio o pueden ser hallazgos inesperados pero relevantes para su salud. Este documento junto con el proyecto ha sido enviado para su aprobación por el Comité de Investigación Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

Alicante a ____ de _____ de 20__

Fdo. _____

Explique con claridad si ha notado alguna molestia o ha tenido algún problema relacionado con su salud en los últimos 15 días.

¿Toma toda la medicación que le ha pautado su médico? Sí NO

En caso de contestar NO, explique el porqué.

¿Ha olvidado alguna vez la toma de alguno de sus medicamentos? Sí NO

En caso afirmativo, explique la causa si es que la hubiera.

Firma participante:

Firma Investigador que recoge los datos:

Miguel Hernández

Fdo.: _____

Fdo.: _____