

CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
MEMORIA DE SOLICITUD

Expediente N°

TITULO: Los fármacos como factores de riesgo de muerte súbita cardíaca no explicada. Estudio de casos y controles

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

TIPO DE PROYECTO: INDIVIDUAL COORDINADO MULTICÉNTRICO

NOMBRE DEL IP COORDINADOR:
(Cumplimentar sólo en caso de proyectos coordinados)

DURACION: 3 AÑOS

RESUMEN (Objetivos y Metodología del Proyecto)

(Máximo 250 palabras)

Objetivo principal: determinar el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) no explicada asociado al uso de fármacos proarrítmicos. Objetivos secundarios: describir las principales características (demográficas y clínicas) de los pacientes con MSC no explicada y compararlas con las de los controles. Estimar la incidencia global y por grupos de edad y género de MSC no explicada. Determinar el riesgo de MSC no explicada asociado al uso de fármacos proarrítmicos en pacientes que presenten patología cardiovascular previa. Metodología: estudio de casos y controles apareados de base poblacional. Los casos se identificarán a partir del Instituto de Medicina Legal de Cataluña y los controles, apareados con los casos por fecha índice, sexo, edad y centro de salud, de una base de datos epidemiológica de historias clínicas de asistencia primaria (SIDIAP). Se incluirán todos los fallecidos de forma súbita que cuenten con un estudio necrópsico sin una causa clara de la muerte, ocurridos en los últimos 4 años en el área de estudio en Cataluña. La información de exposición a medicamentos, covariables y factores de riesgo tanto de los casos como de los controles se obtendrá de la base de datos SIDIAP. Se calculará el odds ratio y sus intervalos de confianza (IC95%) mediante técnicas de análisis de regresión logística condicionada de todos los grupos de fármacos potencialmente causantes de MSC no explicada.

TITLE: Drugs as risk factors of unexplained sudden cardiac death (SCD). A case-control study

ABSTRACT (Objectives and Methodology of the project)

Main objective: To determine the risk of unexplained sudden cardiac death (SCD) associated with pro-arrhythmic drug use. Secondary objectives: To describe and to compare with controls the main characteristics (demographic and clinical) of patients with unexplained SCD. To estimate the incidence (overall and by age group and gender) of unexplained SCD. To determine the risk of unexplained SCD associated with pro-arrhythmic drug use in patients with co-morbid cardiovascular diseases. Methodology: A community-based matched case-control study will be performed. Cases will be identified from the Institute of Legal Medicine of Catalonia and index date-, health centre-, gender- and age-matched controls will be obtained from the epidemiological database of primary care medical records (SIDIAP). The study will include all suddenly died patients who have had an autopsy that found no clear cause of death occurred in the last 4 years in the study area in Catalonia. The information on drug exposure, co-variables and risk factors of both cases and controls will be also obtained from the SIDIAP database. The odds ratio and 95% confidence intervals of all groups of drugs potentially causing unexplained SCD will be calculated using techniques of conditional logistic regression analysis.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos, grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.

Citar las referencias en el apartado siguiente: Bibliografía más relevante.

Máximo 3 páginas.

La muerte súbita cardíaca no explicada

La muerte súbita cardíaca (MSC) se define como la muerte por causa cardíaca que ocurre poco después del inicio de los primeros síntomas (Podrid 2005). La MSC es un importante contribuyente a la mortalidad en los países industrializados, afectando alrededor de 800.000 personas cada año, y que causa más muertes que el SIDA, el cáncer de pulmón y de mama y los accidentes cerebrovasculares juntos (Zheng 2001). La causa más importante de MSC es la enfermedad de las arterias coronarias. La autopsia se convierte en una herramienta definitiva del diagnóstico etiológico de MSC cuando la enfermedad cardíaca se acompaña de alteraciones estructurales. Sin embargo, en un 15% de los casos de muerte súbita, la autopsia no logra identificar una fuente patológica de la muerte. Estos casos se clasifican como MSC no explicada y se supone que se trata de pacientes cuya muerte se ha producido por causa arritmogénica. La epidemiología de la MSC no explicada es totalmente desconocida en nuestra zona y es un elemento clave en el desarrollo de estrategias preventivas. Un punto de partida a la investigación epidemiológica de la MSC no explicada, o presuntamente arritmogénica, es la hipótesis del sustrato-gatillo. Esta hipótesis es un punto de vista tradicional de las arritmias fatales y requiere de la coexistencia de un sustrato (por ejemplo, una alteración electrofisiológica), que, en ocasiones, tiene un origen genético (por ejemplo, una mutación en un gen que codifica canales iónicos miocárdicos) y un gatillo o factor externo como podría ser un medicamento. La presencia de ambos factores simultáneamente se cree que incita a una inestabilidad aguda cardiovascular que termina con el desarrollo de un paro cardíaco súbito (Willich, 1993).

Los fármacos como agentes causantes o contribuyentes de MSC no explicada

La importancia de la MSC no explicada o probablemente arritmogénica asociada con el uso de fármacos es notable como lo demuestra el hecho de que una de las causas más comunes de retirada de la comercialización de fármacos o de la restricción de sus condiciones de uso en las últimas décadas han sido las arritmias ventriculares (Roden 2004) asociadas a cisaprida, tioridazina o levo-alfa-acetil-metadol y más recientemente a citalopram y domperidona, entre otros medicamentos. La mayoría de estos fármacos alteran las corrientes de potasio y prolongan la repolarización miocárdica que se manifiesta electrocardiográficamente por un alargamiento del intervalo QT. Un alargamiento excesivo del QT puede provocar una arritmia de *torsade de pointes* (TdP) y muerte súbita. Dada la gravedad de este efecto adverso se ha creado el *International Registry for Drug-Induced Arrhythmias Arizona* (Centre for Education and Research on Therapeutics 2011) que recoge y clasifica los fármacos en diversas categorías según su capacidad de provocar un alargamiento del intervalo QT. Aunque la mayoría de pacientes que fallecen por una MSC arritmogénica lo hacen como consecuencia de una fibrilación ventricular (FV), existen estudios de monitorización cardíaca en unidades coronarias que han puesto de manifiesto que hasta un 25% lo harían por otro tipo de arritmias cuyos fármacos desencadenantes no estarían incluidos en la clasificación de Arizona (Iseri 1978). Ejemplos de arritmias fatales distintas a la FV serían la bradicardia extrema o la asistolia. También se han implicado como causantes de MSC a fármacos con efecto cronotropo positivo como el metilfenidato utilizado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Gorman 2006). Ni este medicamento, ni otros psicoestimulantes, están incluidos en la clasificación de Arizona. Además, existen medicamentos que carecen de un efecto arritmogénico directo pero que pueden provocar alteraciones hidroelectrolíticas como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia e

hiperpotasemia que pueden desencadenar arritmias ventriculares fatales. Por este motivo, cuando se ha utilizado la clasificación de Arizona para investigar el riesgo de los fármacos como causantes de MSC no explicada se obtienen resultados que probablemente infraestiman su fracción etiológica.

Se han publicado numerosos estudios observacionales cuyo objetivo ha sido determinar el riesgo de muerte súbita en pacientes expuestos a medicamentos concretos, principalmente antiarrítmicos, antipsicóticos, macrólidos, fluoroquinolonas, procinéticos, o medicamentos utilizados para tratar el TDAH. La mayoría de estos estudios (casos y controles, cohortes o *case-crossover*) se realizaron con información almacenada en bases de datos administrativas o epidemiológicas (Gill 2007, Ray 2001, Ray 2004, Straus 2004, Straus 2005). Esta fuente de información, sobre todo por lo que se refiere a las bases de datos administrativas, presenta serias limitaciones a la hora de identificar de forma veraz la causa de la muerte, lo que puede poner en peligro la validez de sus resultados. Esta limitación es especialmente destacable cuando la enfermedad de estudio es la MSC no explicada que se encuentra con frecuencia mal diagnosticada y mal clasificada en ambos tipos de bases de datos. Esto es así porque la muerte súbita es frecuente que se produzca fuera de entornos médicos o incluso en ausencia de testigos, por lo que su diagnóstico es complicado. Por este motivo, los estudios que han investigado factores etiológicos de MSC basados en registros como el certificado de defunción presentan una baja validez. En estos casos es aconsejable el diagnóstico necrópico (Kircher 1985).

Según nuestro conocimiento sólo existe un estudio publicado que haya investigado el riesgo de MSC no explicada con la exposición a medicamentos, concretamente a medicamentos que alargan el intervalo QT y que pueden causar *torsade de pointes* y que están incluidos en la clasificación de Arizona (Jolly 2009). Este estudio presentaba un diseño caso-control e incluyó a pacientes que murieron de MSC en la comunidad (población estimada de $2,1 \times 10^6$ habitantes) y que fueron sometidos a un examen post-mortem que no mostró una causa clara de la muerte con lo que se estableció que la causa de MSC más probable era una arritmia. Se incluyeron 1010 adultos de 20 a 85 años entre septiembre de 2003 y febrero de 2007. La principal ventaja de este estudio es la fuente de información de los casos y la calidad de la definición de MSC. Quizá porque la definición de MSC era necrópica este estudio halló unos riesgos más altos de producir este efecto adverso que los de los estudios que utilizaron bases de datos administrativas. Además, encontraron que el riesgo de MSC no explicada asociada a fármacos era mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones. No describe claramente la fuente de información sobre los controles, las covariables y los factores de riesgo de MSC. Parece que esta fuente sería la historia clínica informatizada y no una fuente epidemiológica validada. Además, se centra exclusivamente en los fármacos que alargan el QT y que están incluidos en la clasificación de Arizona. Esto presenta varios problemas. En primer lugar, esta clasificación incluye a fármacos que provocan un alargamiento de QT pero que carecen de evidencias de causar MSC. Una segunda limitación de la clasificación de Arizona es que, como se ha dicho anteriormente, excluye a numerosos medicamentos sospechosos de MSC que no alargan el QT.

El estudio que se propone tiene por objetivo determinar el riesgo de MSC no explicada asociado con el uso de medicamentos potencialmente arritmogénicos bien por ser taquicardizantes, bradicardizantes o por alterar la repolarización. En este estudio, los casos se identificarán a partir de las necropsias realizadas por el Instituto de Medicina Legal de Cataluña (IMLC) de los fallecidos en una área geográfica delimitada con una población de unos 3×10^6 habitantes. Esta área geográfica corresponde a los partidos judiciales de Cataluña cuyos resultados necrópicos están centralizados en una base de datos del IMLC. La información sobre la exposición a medicamentos, covariables y factores de riesgo tanto de los casos como de los controles se obtendrá de la base de datos "Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP)" que es una base de datos epidemiológica validada que ha sido utilizada con éxito en numerosos estudios (<http://www.sidiap.org/>). A comparación con el estudio de Jolly et al (2009), el estudio que proponemos incluirá una población más elevada, permitirá actualizar la cuantificación del riesgo para fármacos de más reciente comercialización, permitirá cuantificar el riesgo para fármaco no incluidos en la

clasificación de Arizona y la información referida a exposiciones, covariables y factores de riesgo se obtendrá de una base de datos epidemiológica. Además, para calcular riesgos los fármacos se agruparán por mecanismo de acción y/o por efectos farmacológicos. Esto permitirá aumentar el poder estadístico del estudio y proponer hipótesis explicativas de la MSC asociada a fármacos. En aquellas ocasiones en que el tamaño de la muestra lo permita se analizará el riesgo individual para cada fármaco.

Además, no conocemos ningún estudio con estas características realizado en nuestro medio y, si como cabe esperar, los patrones de uso de medicamentos, la epidemiología de la enfermedad cardiovascular y de la MSC no explicada son diferentes según el área geográfica, es de interés explorar la relevancia de este problema en nuestro país.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Citar las referencias incluidas en el apartado anterior: Antecedentes y Estado actual.

Máximo 1 página.

- Centre for Education and Research on Therapeutics. QT drug lists by risk groups. Available at <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>.
- Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM* 2007; 100: 609-15.
- Gill SS, Bronskill SE, Normand ST, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrman N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775 -86.
- Gorman RL. FDA panel recommends black box warning on ADHD stimulant medications. *AAP News* 2006; 27:16.
- Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 992-1001.
- Iseri LT, Humphrey SB, Siner EJ. Prehospital brady-asystolic cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1978;88:741-5.
- Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, Bradburn P, Banting MV, Langman MJ. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2009 ;68: 743-51.
- Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N Engl J Med* 1985; 313: 1263-9.
- Podrid PJ, Myerburg RJ. Epidemiology and stratification of risk for sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2005; 28 (11 Suppl 1): I3-11.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161 -6.
- Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089 -96.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-22.
- Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Jong GW, Kingma JH, Sturkenboom MC, Stricker BH. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1293 -7.
- Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, de Graeff PA, Kingma JH, Stricker BH. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2007 -12.
- Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-602.
- Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87(5): 1442 -50.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

(Ajustese al espacio disponible)

HIPÓTESIS

El uso de fármacos proarrítmicos, taquicardizantes, bradicardizantes o modificadores de la repolarización, se asocia a un aumento de riesgo de MSC no explicada.

El riesgo de MSC no explicada asociada al uso de fármacos proarrítmicos aumenta en pacientes con patología cardiovascular previa (IAM, angina, AVC, ICC, arritmias).

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar el riesgo de MSC no explicada asociado al uso de fármacos proarrítmicos.

Objetivos secundarios

1. Describir las principales características (demográficas y clínicas) de los pacientes con MSC no explicada y compararlas con la de los controles.
2. Estimar la incidencia global y por grupos de edad y género de MSC no explicada.
3. Determinar el riesgo de MSC no explicada asociado al uso de fármacos arritmogénicos en pacientes con patología cardiovascular previa (IAM, angina, AVC, ICC, arritmias).

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PROYECTOS COORDINADOS

En caso de Proyectos Coordinados, el COORDINADOR deberá indicar:

- Objetivos globales del proyecto coordinado, la necesidad de dicha coordinación y el valor añadido que se espera obtener de la misma.
- Objetivos específicos de cada subproyecto (deben estar recogidos además en la memoria de cada subproyecto)
- Interacción entre los distintos objetivos, actividades y subproyectos.
- Los mecanismos de coordinación previstos para la eficaz ejecución del proyecto. **Máximo 3 páginas.**

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN METODOLOGÍA

Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio.

Máximo 3 páginas.

DISEÑO: estudio de casos y controles apareados de base poblacional. Con este diseño los casos se identificarán a partir del registro del IMLC y los controles de una base de datos epidemiológica de historias clínicas de asistencia primaria. La selección de los controles se realizará de forma apareada con los casos por fecha índice, sexo, edad y centro de salud.

Se ha seleccionado este diseño por considerarlo el más eficiente para el estudio de la asociación de MSC y la exposición a diversos tipos de medicamentos.

SUJETOS DE ESTUDIO:

Casos:

Criterios de inclusión: Se incluirán todos los fallecidos de forma súbita que cuenten con un estudio necrópsico que no encuentre una causa clara de la muerte, aparte de arteriosclerosis coronaria sin evidencia de rotura de placa y que estén incluidos en la base de datos SIDIAP. En estos casos se considerará la MSC no explicada o probablemente arritmogénica como la causa de muerte más probable. El IMLC realiza unas 1.500 autopsias cada año en el área del estudio de las que unas 850 son muertes naturales y de estas en unas 130 (15%) no se encuentra una causa clara y que corresponderían a MSC no explicada. Se recogerán de manera retrospectiva los datos compatibles con MSC no explicada o probablemente arritmogénica de los últimos 4 años, de modo que se espera incluir unos 520 casos.

Criterios de exclusión: Se excluirán todas las causas de muertes violentas y las naturales en las que el informe autópsico etiquete la muerte de etiología conocida.

Controles: De la base de datos SIDIAP se seleccionarán hasta 10 controles vivos por cada caso apareados con el caso por fecha índice del caso, edad (5 años), género y centro de salud siguiendo un muestreo por conjuntos de riesgo, de tal manera que la probabilidad de ser elegido como control es proporcional al tiempo-persona de observación de los sujetos. De este modo se consigue que el *odds ratio* obtenido en el estudio de casos y controles sea una estimación no sesgada de la razón de tasas de incidencia.

FUENTES DE DATOS:

Los datos del estudio procederán de 2 fuentes. Por un lado, los casos se identificarán a partir del registro del IMLC mientras que los controles, así como la información de exposición a medicamentos, covariables y factores de riesgo tanto de los casos como de los controles se obtendrán de la base de datos SIDIAP.

Se incluirán de manera retrospectiva todos los casos compatibles con MSC ocurridos en Cataluña en los últimos 4 años.

El IMLC dispone de una base de datos que contiene información sobre la causa de la muerte de los fallecimientos inesperados. La información de los resultados de la necropsia de los casos se extraerá manualmente de los archivos del citado instituto e incluirá los resultados del examen cardíaco macroscópico, del examen histológico y del análisis toxicológico.

La base de datos SIDIAP recoge los datos clínicos de 280 equipos de atención primaria del Instituto Catalán de la Salud (ICS), la empresa pública proveedora de servicios sanitarios con mayor cobertura en Cataluña que da cobertura al 85% de la población de Cataluña y que utiliza una gestión informatizada de la historia

clínica mediante la estación clínica de atención primaria (ECAP). SIDIAP es una base de datos anonimizada que incluye: códigos CIE-10 de enfermedades y procesos registrados, datos de exploración física en formularios estructurados (incluyendo las variables habituales de control clínico para enfermedades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, actividades preventivas, tabaquismo, enolismo, etc), datos de laboratorio, informes de radiología, prescripciones realizadas, y datos de facturación (retirada del medicamento en farmacia por parte del paciente). La gestión de la base de datos SIDIAP es responsabilidad de la Fundación Jordi Gol (<http://www.sidiap.org/>). De esta fuente se obtendrán los datos de dispensación de medicamentos prescritos y las covariables tanto de los casos como de los controles.

Los datos que permiten identificar a los pacientes del registro del IMLC serán anonimizados mediante el mismo procedimiento que se utiliza para la anonimización de los pacientes del SIDIAP por el becario del estudio que no tendrá acceso a los datos clínicos. Así se posibilita la inclusión de los datos procedentes del registro del IMLC en nuestra base de datos.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Exposición a medicamentos y su definición: Se recogerán todos los medicamentos prescritos y dispensados en la oficina de farmacia en los 90 días anteriores al día índice. Se definirá como fecha índice el día del deceso del caso. Ese mismo día se considerará también la fecha índice para los controles seleccionados para cada caso. La exposición al medicamento de interés se categorizará en “actual” si el paciente tiene registrada alguna prescripción del mismo antes de la fecha índice y los datos registrados indican que tenía suministro del mismo para el periodo de ventana de 7 días anterior a la fecha índice; “reciente” si tiene registrada alguna prescripción anterior pero el suministro sólo alcanzaba hasta el periodo entre los 8 y los 30 días anteriores a la fecha índice; “pasada” si el suministro alcanzaba hasta el periodo comprendido entre los días 31 y 90 anteriores a la fecha índice y “no expuesto” si no hay prescripciones o el suministro de la última era anterior a los 90 días previos a la fecha índice. Los medicamentos se clasificarán según 1) su mecanismo de acción sobre los canales de sodio, de potasio o de calcio o sobre los receptores adrenérgicos y colinérgicos o 2) su efecto sobre el ritmo cardiaco en cronotropo positivos, cronotropo negativos y modificadores de la repolarización. Estos últimos se clasificarán de acuerdo con la clasificación de Arizona en grupo 1) fármacos generalmente aceptados de tener un riesgo de TdP, grupo 2) fármacos con un posible riesgo de TdP pero que carecen de una evidencia sustancial, grupo 3) fármacos asociados con TdP de manera débil y que probablemente no representan un riesgo en su uso normal y grupo 4) fármacos deben ser evitados por los pacientes con síndrome QT largo congénito.

Covariables. Se recogerán datos de posibles factores de confusión y de potenciales variables modificadoras del efecto arritmogénico de los fármacos estudiados. Estas covariables serán las siguientes. Variables demográficas: edad y género. Variables clínicas: factores de riesgo de muerte súbita no explicada: diabetes mellitus, hábito tabáquico, hipercolesterolemia, historia familiar de coronariopatía, HTA, índice de masa corporal, enfermedad vascular periférica, antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, AVC, insuficiencia cardiaca, arritmia), epilepsia, síncope, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, en los últimos 2 años. También se recogerán los antecedentes de insuficiencia renal o hepática u otra variable, como el consumo de drogas o fármacos inductores o inhibidores enzimáticos que pudieran disminuir el aclaramiento plasmático de fármacos o metabolitos potencialmente arritmogénicos. El uso de fármacos específicos se utilizarán también como marcadores de enfermedad (antidiabéticos, antihipertensivos, antiepilépticos, etc.)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Objetivo principal. Se calculará el odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC95%) de todos los grupos

de fármacos potencialmente causantes de MSC no explicada agrupados según: 1) su mecanismo de acción; 2) su efecto sobre el ritmo cardiaco. También se calculará el OR y IC95% de cada uno de los fármacos individualmente que permita el tamaño de la muestra. Se analizarán los resultados según el tiempo de exposición al medicamento (actual, reciente, pasada). El análisis principal se realizará con los datos de exposición “actual” a medicamentos. Los OR se calcularán mediante técnicas de análisis de regresión logística condicionada. Se realizará el análisis ajustando por la presencia de aquellas covariables que se comporten como factores de confusión (definidos por una modificación superior al 10% del OR de la asociación de interés). El tamaño muestral estimado ofrece un poder del 80% para detectar un OR entre 3 y 10 con una prevalencia de uso de los fármacos de interés entre los controles de 1% a 1%, respectivamente, con un nivel de significación del 5%.

Objetivo secundario 1. Se realizará un análisis descriptivo de las características basales y se presentarán en número y porcentaje o media según proceda. Se compararán las características basales entre casos y controles.

Objetivo secundario 2. Se estimará la incidencia global y por grupos de edad y género de MSC no explicada a partir de los datos del padrón municipal de habitantes proporcionados por el *Institut d'Estadística de Catalunya* (<http://www.idescat.cat/>) de los municipios del área de estudio.

Objetivo secundario 3. Se estimará el riesgo de MSC en pacientes con patología cardiovascular previa y la interacción de estos antecedentes con el uso de fármacos proarrítmicos.

LIMITACIONES

El diseño observacional del estudio obliga a ser conscientes de la existencia de posibles factores de confusión y a ser prudentes con las conclusiones del estudio. La calidad de la información registrada no siempre es homogénea; pueden existir errores o ser incompleta en los registros de ECAP. Aunque ningún medicamento potencialmente causante de MSC no explicada es de venta libre sin receta en el caso de que hubiera alguno no se podría estudiar porque no estaría incluido en la base de datos. Asimismo, con este diseño se asume que el fármaco retirado de las oficinas de farmacia es consumido por el paciente. A pesar de tratarse de un diseño apareado existe la posibilidad de efecto de confusión por variables distintas a las utilizadas en el proceso de apareamiento. Tal posibilidad se tratará de controlar durante el análisis estadístico. Sin embargo el control de los factores de confusión nunca es completo en los estudios analíticos pues sólo puede realizarse para las variables que participan en el apareamiento y las que se incluyen en el análisis estadístico como covariables.

Al investigarse el riesgo de MSC no explicada asociado al consumo de numerosos medicamentos y de interacciones existe el riesgo de encontrar resultados falsamente positivos. Se limitará esta posibilidad realizando un análisis de sensibilidad en el que se ajustará por comparaciones múltiples.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

El estudio se desarrollará según los principios contenidos en la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica en Investigación. El protocolo será remitido a la AEMPS para su clasificación como EPA y se solicitará el informe favorable del CEIC del IDIAP Jordi Gol.

En cuanto a la confidencialidad de los datos, los que se incluyen en la base de datos SIDIAP están anonimizados e identificados por un código interno que se crea en el momento de su entrada en la base de datos, de tal manera que se imposibilita la identificación de los sujetos incluidos.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo y distribución de las tareas de todo el equipo investigador, y las asignaciones previstas para el personal técnico que se solicita. Indicar además el lugar/centro de realización del proyecto.

(Ajustese al espacio disponible)

La secuencia de actividades desarrolladas a nivel individual o por la totalidad del equipo investigador se detalla a continuación, siguiendo el esquema Actividad-Descripción-Mes (M). Los meses transcurridos son a partir de la recepción de la ayuda. Por ejemplo, M1-M3 indica una actividad a realizarse en el primer trimestre del estudio.

FASE 0 - PREPARACIÓN

Actividad 1. Elaboración del protocolo operativo de investigación (M1-M3).

Actividad 2. Definición de las variables de estudio para su obtención en SIDIAP (M2-M4).

Actividad 3. Prueba piloto de extracción de datos (M5-M6).

Actividad 4. Identificación de problemas, propuesta de cambios y elaboración y evaluación del protocolo definitivo (M7-M9).

FASE 1- RECOGIDA DE DATOS

Actividad 5. Identificación de los casos en la base de datos del IMLC (M10-M11).

Actividad 6. Identificación de los casos en la base de datos SIDIAP (M10-M11).

Actividad 7. Anonimización de la información de los casos (M10-M11)

Actividad 8. Selección de los controles en la base de datos SIDIAP (M11-M12).

Actividad 9. Extracción de la información referente a variables y covariables para casos y controles de la base de datos SIDIAP e inclusión en la base de datos del estudio (M13-M19).

Actividad 10. Extracción manual, anonimización, codificación e inclusión en la base de datos de los resultados del examen necrópsico (M14-M20).

Actividad 11. Control y depuración de los datos obtenidos (M21-M25).

Actividad 12. Análisis de las características basales y datos retrospectivos de prescripción (M26-M30).

FASE 2 - ANÁLISIS Y EVALUACIÓN FINAL

Actividad 13. Análisis estadístico (M31-M33).

Actividad 14. Elaboración informe final, difusión de resultados y redacción de artículos científicos (M34-M36).

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PLAN DE TRABAJO

(Ajustese al espacio disponible. Puede incorporar hasta un máximo de 8 líneas de Actividad/Tarea)

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD / TAREA	PERSONA/S INVOLUCRADAS		MESES											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Elaboración del protocolo de investigación y definición de las variables	Todo el equipo	1º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>											
Prueba piloto extracción de datos	DC, SIDIAP	1º Año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>											
Protocolo definitivo	Todo el equipo	1º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>											
Identificación de los casos en la base de datos IMLC. Anonimización	HM, MS, JM, MTM, becario	1º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>											
Identificación casos y selección controles de la base de datos SIDIAP, anonimización, extracción información, depuración de datos	DC, XC, PL, SIDIAP	1º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>									
		2º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
		3º Año	<input type="checkbox"/>											
Extracción, codificación, inclusión base de datos de resultados necrópsicos. Control y depuración	DC, becario	1º Año	<input type="checkbox"/>											
		2º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		3º Año	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis características basales y datos retrospectivos de prescripción. Análisis estadístico	DM, JB, XV, XC	1º Año	<input type="checkbox"/>											
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elaboración informe y difusión	Todo el equipo	1º Año	<input type="checkbox"/>											
		2º Año	<input type="checkbox"/>											
		3º Año	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>							

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PLAN DE TRABAJO

Inserte (si lo desea) una imagen con un cronograma.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN EXPERIENCIA DEL EQUIPO

Experiencia del equipo investigador sobre el tema

(Ajustese al espacio disponible)

Presentamos un equipo de investigación pluridisciplinar y solvente que garantiza la viabilidad y la calidad del proyecto. Está compuesto por 9 investigadores con diferentes perfiles profesionales que engloban conocimientos y habilidades en la evaluación de medicamentos, en metodología epidemiológica y estadística, en cardiología y en medicina forense. Proceden del ámbito asistencial y universitario y la propuesta que presentan responde a sus inquietudes en el estudio del uso de los medicamentos y sus repercusiones sociales.

Dolors Capellà (DC) es doctora en medicina y cirugía y especialista en farmacología clínica. Posee una amplia trayectoria en el campo de la farmacovigilancia y en la evaluación de medicamentos, es miembro del Comité de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde 1999, siendo la presidenta del mismo desde 2009 y del 2006 al 2009 fue miembro *co-opted* del *Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)* de la EMA. Es experta externa de la EMA y de la AEMPS.

Pablo de Loma-Orsorio (PL) es licenciado en medicina y especialista en cardiología. Es adjunto del servicio de cardiología del hospital universitario Josep Trueta de Girona y profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UdG. Su línea de investigación principal es la muerte súbita recuperada y el síndrome post parada cardíaca.

Maria Teresa Marrón (MTM), Helena Martínez (HM), Jordi Medallo (JM) y Mercè Subirana (MS) son licenciados en medicina y especialistas en medicina legal y forense del IMLC. Jordi Medallo es el director de este instituto, Maria Teresa Marrón, doctora en medicina, es la jefa de servicio de su laboratorio forense, Helena Martínez es médico forense titular y Mercè Subirana es jefa de anatomía forense del IMLC. Sus líneas de investigación se centran en la muerte súbita, en que cuentan con dilatada experiencia.

Jordi Blanch (JB) es matemático y estadístico. Ha trabajado como data manager y estadístico en distintos proyectos epidemiológicos. Ayudando en el diseño, el trabajo de campo y el análisis estadístico de estos.

Xavier Castells (XC) es doctor en medicina por la UAB y especialista en farmacología clínica. Ha trabajado como data manager e investigador en distintos proyectos de epidemiología del medicamento.

Xavier Vidal (XV) es doctor en medicina y especialista en farmacología clínica. Es miembro del *Institut de Recerca de la Vall d'Hebron* donde ejerce su actividad como asesor metodológico de proyectos de investigación clínica con medicamentos. Cuenta con un gran experiencia en el campo de los estudios de casos y controles para evaluar el riesgo del uso de medicamentos en diversas patologías.

Además contamos con la asesoría del Dr Ramon Brugada, cardiólogo con dilatada experiencia en la investigación genética y clínica de la muerte súbita cardíaca, y que pertenece a la misma Universidad que la IP del proyecto. No se ha podido incluir como investigadores colaboradores en el presente proyecto por estar de IP en otros proyectos de investigación de la presente o de anteriores convocatorias. También contamos con la asesoría de Rosa Morros miembro del IDIAP y con dilatada experiencia en la evaluación de estudios con medicamentos y de Dra Carme Carrio, bioquímica e investigadora en la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries en Salut, vinculada al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*, con amplia experiencia en la elaboración de guías de práctica clínica por un lado y en la evaluación del impacto de la investigación básica por otro

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN MARCO ESTRATÉGICO

(Ajustese al espacio disponible)

1. Capacidad del proyecto de abordar los objetivos, prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación.

2. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias e impulsar el talento en el SNS.

La MSC es un importante contribuyente a la mortalidad en los países industrializados. La importancia de esta patología asociada al uso de fármacos es notable si se tiene en cuenta que ha conducido a la retirada del mercado de algunos de ellos. Se han publicado numerosos estudios observacionales para determinar el riesgo de MSC asociada al uso de medicamentos concretos, pero la mayoría de ellos se han realizado con información que no procede de los resultados de necropsias. Y, paralelamente, se siguen incluyendo nuevos fármacos en la lista de los que pueden prolongar el intervalo QT. En la actualidad, las agencias reguladoras están reevaluando la relación beneficio-riesgo de domperidona. Disponer de un estudio actualizado sobre el riesgo de MSC con información procedente de necropsias para validar los casos puede ser de gran valor para orientar la práctica clínica y contribuir a disminuir el riesgo de MSC. Por este mismo motivo se espera que los resultados puedan ser publicados en las revistas de referencia de cardiología.

El proyecto se enmarca en la línea de investigación prioritaria en medicamentos con el objetivo de aportar información sobre el papel de los mismos en los mecanismos implicados en las enfermedades cardiovasculares, información de relevancia clínica para la prevención de dichas enfermedades.

El equipo que se propone permitirá fomentar cooperación y sinergias entre los distintos especialistas lo que directa o indirectamente contribuirá a fomentar sinergias en el SNS.

Expediente Nº

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN MEDIOS DISPONIBLES

(Ajustese al espacio disponible)

Medios disponibles para la realización del proyecto

Recursos disponibles. El equipo investigador cuenta con suficiente experiencia investigadora en el campo de la metodología de casos y controles, de análisis de los datos de prescripción y facturación y de investigación sobre efectos indeseados de medicamentos. Además, uno de los asesores es un experto en muerte súbita cardíaca reconocido mundialmente.

Se dispone del estudio necrópsico de los casos. Este es probablemente el factor crítico del estudio pues, como se ha comentado anteriormente, la mayoría de estudios farmacoepidemiológicos que han investigado la MSC no explicada probablemente causada por fármacos han utilizado como fuente de los casos los registros administrativos disponibles que son una fuente poco adecuada para el estudio de la MSC no explicada. Esta información la proporcionarán los forenses del equipo de investigación. Además, la contribución de los especialistas clínicos en la enfermedad objeto de estudio es de vital importancia para validar la información clínica tanto de los casos como de los controles así como para contribuir a la interpretación y transferencia a la práctica clínica de los hallazgos del estudio. Las instituciones en las que trabajan los investigadores disponen de infraestructura informática adecuada y tienen acceso a la información científica actualizada necesaria para permitir una interpretación rigurosa de los resultados que se obtengan en el presente estudio. Adicionalmente, la vinculación de estas instituciones al Instituto Catalán de la Salud (ICS) favorece que los investigadores puedan acceder a la información que se pretende analizar.

Recursos no disponibles. Para el desarrollo del presente proyecto se hace necesaria la participación de un equipo especializado en la extracción de la información de la base de datos SIDIAP, su anonimización y el posterior tratamiento informático. La solicitud de la presente ayuda está básicamente motivada por esta necesidad. También se requiere la participación de un becario a media jornada para extraer, anonimizar, codificar e incorporar en la base de datos los resultados de las necropsias. Se precisa también un ordenador que permita el análisis de grandes volúmenes de datos, ayuda para el manejo de los datos y su análisis estadístico.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

**MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LAS PARTIDAS PRESUPUESTARIOS SOLICITADAS**

(Ajustese al espacio disponible)

Para lograr los objetivos del proyecto, aparte de la dedicación y experiencia de los investigadores (y para los cuales no se solicita financiación), es necesaria la contratación de un equipo especializado en la extracción de datos de las historias clínicas electrónicas, su encriptación para garantizar el anonimato y la explotación de las mismas con el fin de disponer de las variables a estudiar. Esta es la partida principal del presupuesto solicitado.

Los gastos de mantenimiento y extracción de datos de bases de datos como SIDIAP (www.sidiap.org) suelen suponer un coste elevado. SIDIAP cuenta con múltiples datos clínicos de 5,8 millones de personas provenientes de las historias clínicas informatizadas de los centros de atención primaria del ICS (sistema eCAP) que se relacionan con otras fuentes de información (facturación de farmacia, altas hospitalarias, defunciones, censo, etc) para formar el SIDIAP. Se estructura en Oracle y contiene miles de millones de registros. La creación y gestión de la base de datos y realización de la transferencia de los datos desde e-CAP, con encriptación y disociación del código de identificación personal, la identificación de los sujetos participantes, la extracción de las variables de estudio y el control de calidad de los datos extraídos requieren conocimientos técnicos de diseño y manejo de software que son tareas muy laboriosas por la gran cantidad de datos que se deben manejar. Este trabajo distribuido en horas, supone una carga de trabajo de unas xxx horas, necesitando los servicios de un "data manager" especializado en grandes bases de datos para poder generar toda la información del estudio: 753 horas x 40 €/h = 30.120 €. El precio/hora incluye los servicios de un "data manager" así como los costes de amortización y mantenimiento de hardware y software (no adquirido con fondos subvencionados). Para su cálculo se ha imputado exclusivamente el coste efectivamente vinculado según la contabilidad analítica interna sin aplicar ningún margen de beneficio.

También se requiere la participación de un becario a media jornada durante un año para extraer manualmente los resultados de las necropsias, codificar dicha información, incluirla en la base de datos del estudio y anonimizar los datos que permiten identificar a los pacientes del registro del IMLC. También colaborará en la depuración de la base de datos del estudio.

Adicionalmente, se solicita un ordenador que permita el manejo de grandes bases de datos (1.200 €). Con el fin de difundir los resultados del estudio para que sus conclusiones tengan eco en la práctica clínica, se solicita una partida para asistir a un congreso nacional (2.000 €) y otro internacional (5.000 €), así como para financiar los gastos de edición de la publicación del trabajo en una revista científica (2.000 €).

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN PRESUPUESTO

Presupuesto solicitado

	Euros
1. Gastos de Personal	
Becario titulado superior	14.750
Subtotal Gastos de Personal :	14.750
2. Gastos de Ejecución	
A) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Bienes inventariable, material fungible y otros gastos)	
Ordenador de alto rendimiento para el manejo de grandes bases de datos	1.200
Impresora	300
Tóner	100
Extracción de datos de la base de datos SIDIAP y anonimización	30.120
Gastos de publicación y difusión de resultados	2.000
Bibliografía y material de oficina	1.000
Subtotal Gastos Bienes y Servicios :	34.720
B) Gastos de Viajes	
Asistencia e inscripción de 2 personas a un congreso internacional	5.000
Asistencia e inscripción de 2 personas a un congreso nacional	2.000
Desplazamientos para reuniones de coordinación y análisis de resultados	500
Subtotal Gastos Viajes :	7.500
Subtotal Gastos Ejecución :	42.220
Total Presupuesto :	56.970

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECCIÓN ANEXOS

INTRODUZCA TEXTO COMO ANEXO

Máximo 3 páginas.

Expediente N°

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Dolors Capellà Hereu

INTRODUZCA IMÁGENES COMO ANEXO

Máximo 1 página.

