

PROPUESTA DE ESTUDIO

Validación de la detección cualitativa de paracetamol en orina en población pediátrica

Fecha: 26/01/2023

Autor(es) e Institución(es), especificando investigador principal:

Francesco Giuseppe Ecclesia, Investigador principal, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Jara Gaitero Tristán, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Juan Carlos Molina Cabañero, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

CONFIDENCIAL

Este documento es confidencial y propiedad del Servicio de Urgencias del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Ninguna parte de él puede ser entregada reproducida, publicada o utilizada sin la autorización previa y por escrito de la Institución.

CONTENIDO

(Fuente Arial, tamaño 10 pt., con interlineado sencillo)

(Máximo 20 páginas)

1. TÍTULO, RESUMEN en español (250 palabras),
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS colgadas del texto (máximo 3 páginas)
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS (1 página): qué pregunta o preguntas de investigación se pretenden contestar.
4. DISEÑO (incluirá las tareas a realizar por cada miembro del equipo) (máximo 2 páginas).
5. MATERIAL Y MÉTODOS: tipo de estudio, población de estudio, intervención, criterios de inclusión y/o exclusión, tamaño muestral, análisis estadístico..., (máximo 3 páginas).
6. CRONOGRAMA de la consecución de objetivos por anualidades (1 página).
7. RELEVANCIA CIENTÍFICA Y PRÁCTICA de la investigación, específicamente la importancia del estudio en urgencias de pediatría.
8. Razonamiento de la FACTIBILIDAD del proyecto*: experiencia investigadora de los autores y de la Red en relación con el problema, recursos técnicos (materiales y herramientas) y humanos necesarios en relación con la magnitud del proyecto, nº de ítems a registrar por paciente y tiempo estimado que se tardaría en rellenar, viabilidad del mismo y probabilidad real de cumplimentar el estudio en las condiciones con las que se cuentan, limitaciones.
9. Existencia o no de un PILOTAJE PREVIO: sí/no
En caso afirmativo, se adjuntará un resumen (máximo 1 página DIN A4)
10. ANEXOS (máximo 3 páginas DIN A4)
11. FINANCIACIÓN / MEMORIA ECONÓMICA
12. DIFUSIÓN: presentación en reuniones nacionales/internacionales; criterios de autoría, gastos de publicación (máximo 1 página DIN A4)
13. Presentación al COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN del centro donde se vaya a realizar el proyecto.
14. BIBLIOGRAFÍA.

1. TÍTULO Y RESUMEN en español (250 palabras)

VALIDACIÓN DE LA DETECCIÓN CUALITATIVA DE PARACETAMOL EN ORINA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Las intoxicaciones agudas en la edad pediátrica suponen un 0,3-0,5% de las consultas en los servicios de urgencias pediátricos, siendo la sobre ingesta de paracetamol (PCT) la intoxicación medicamentosa más frecuente.

La ingesta de una dosis potencialmente tóxica de este fármaco puede ocurrir de manera intencional o accidental. En muchas ocasiones se desconoce si se ha producido o no; por ejemplo, en los lactantes sorprendidos mientras juegan con el envase o en las ingestas intencionadas de múltiples fármacos en adolescentes. En estos casos se solicita un análisis de sangre para determinar los niveles del fármaco. La detección de PCT en una muestra de orina podría ser una herramienta útil y rápida para descartar con seguridad su ingesta en estas situaciones y así, evitar la realización del análisis de sangre.

La validación de la prueba de detección rápida de paracetamol (PDRP) en orina está demostrada en adultos, pero en el ámbito pediátrico se carece de estudios prospectivos. Se propone, por lo tanto, un estudio transversal multicéntrico para validar la detección de paracetamol en orina con una prueba rápida cualitativa a pie de cama en población pediátrica. Se incluirán pacientes que consulten por sospecha de intoxicación accidental o intencionada con PCT o con múltiples medicamentos. En cada paciente se realizarán una PDRP en orina y los niveles plasmáticos de paracetamol (*gold standard*) para determinar la validez de la prueba en orina. Se estima necesario un tamaño muestral de 350 niños. La realización del estudio no alterará el manejo habitual de estos pacientes.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Las consultas por sospecha de intoxicación suponen hasta el 0,3-0,5% de las visitas a los servicios de urgencias pediátricos (SUP) de nuestro medio, de las cuales hasta el 48% son por ingesta de fármacos de forma intencionada o accidental. (1)

Existen dos tipos dos perfiles en el mecanismo de la intoxicación por paracetamol, las intoxicaciones accidentales, bien por error en la dosificación o por acceso a la medicación por parte de los menores, y las intoxicaciones con intento autolítico. En un estudio de 2013 (2) realizado por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones (GTI) de la Sociedad Española de Urgencias pediátricas (SEUP) los antitérmicos fueron el principal grupo de fármacos implicados en las intoxicaciones accidentales seguidos de las benzodicepinas en menores de 7 años. El paracetamol estaba implicado hasta en el 12% de estos episodios. Por otro lado, también en las intoxicaciones con finalidad suicida, cuya incidencia ha aumentado notablemente en los últimos años (3), el paracetamol está frecuentemente implicado, tanto en las ingestas poli medicamentosas como de forma aislada.

Por todo esto, la intoxicación por PCT se encuentra dentro de las principales causas de intoxicación medicamentosa en nuestro medio, siendo además la causa más frecuente de fallo hepático por causa conocida en la edad pediátrica (4). La hepatotoxicidad producida por la intoxicación aguda por paracetamol puede ser letal y es fundamental instaurar el tratamiento de manera temprana con el antídoto N-acetilcisteína para evitar que se produzca el daño hepático (5-7). Para establecer la necesidad de tratamiento se utiliza el normograma de Rumack-Matthew que relaciona las horas desde la ingesta con los niveles plasmáticos de paracetamol estableciendo unos límites de probable toxicidad hepática. El principal factor de riesgo de hepatotoxicidad es el retraso en la administración de N-acetilcisteína. Por esta razón es importante diagnosticar adecuadamente a los niños que pueden estar intoxicados por este fármaco. Sin embargo, en la práctica clínica, es frecuente encontrarse ante situaciones en las que no es posible conocer si realmente se ha producido una intoxicación por paracetamol (accidental o intencionada); se trata de lactantes sorprendidos mientras juegan con el envase o en las ingestas intencionadas de múltiples fármacos en los niños mayores en las que no refieren que productos han ingerido. Hasta ahora, en estos pacientes, cuando no es posible saber con certeza si existe riesgo de intoxicación por paracetamol, es necesario realizar un análisis de sangre para medir los niveles de este fármaco. (8,9).

Una alternativa, en determinadas situaciones, a la realización de un análisis de sangre para la detección de este fármaco en el plasma, es su detección en orina. En este sentido, se han publicado estudios en la población infantil en los que se analiza la utilidad de la determinación de los niveles de paracetamol en la orina, utilizando un dispositivo que es capaz de medir los niveles del fármaco en plasma (5,10). Actualmente se han diseñado test rápidos cualitativos que permiten la detección de paracetamol en la orina. Aunque en los adultos se han realizado estudios que validan la utilidad de esta prueba diagnóstica (11,12), estos trabajos no existen en la población pediátrica. En el estudio de Ingram et al. (11) se analizaron las muestras de orina de pacientes adultos con sospecha de intoxicación por paracetamol a través de una prueba cualitativa con un umbral de detección de 5 µg/ml y se relacionaron con los niveles plasmáticos de paracetamol recogidos entre 0 y 2 horas de la determinación en orina. En este trabajo se demostró una sensibilidad del 100% de la prueba en orina en detectar como positivos los correspondientes niveles plasmáticos ≥ 10 µg/ml y por lo tanto se consideró un buen método de cribado inicial en sospecha de intoxicaciones con un tiempo de ingesta estimado inferior a 19 horas (en acorde con el normograma de Rumack-Matthew). La limitación principal de este estudio, relacionada al diseño inicial del mismo, consiste en no haber recogido los datos respecto a la hora de la posible ingesta. En el trabajo de McDaniel et al. (12) se reclutaron pacientes

adultos sanos voluntarios a los que se administró una dosis de paracetamol oral. Sucesivamente se realizaron una prueba cualitativa en orina con umbral de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y los niveles en sangre antes de la ingesta y a los 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos de la ingesta. A los 45 minutos de la ingesta en todos los pacientes reclutados el test en orina fue positivo estimando así una sensibilidad del 100% de la prueba. Este estudio ofrece información sobre los tiempos para la determinación cualitativa en orina y concluye también que la determinación cualitativa en orina a partir de los 45 minutos puede ser un buen método de cribado en los pacientes en que la ingesta no es cierta o en los entornos sin posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas.

En resumen, la PDRP en orina es más barata y accesible en determinados entornos, por lo que su validación en la edad pediátrica podría ser una herramienta útil de cribado, para evitar la realización de un análisis de sangre, en los cuadros en los que no es seguro que se haya producido una ingestión del fármaco.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

El test rápido cualitativo de detección de paracetamol en orina es una prueba diagnóstica válida para descartar o confirmar la ingesta aguda del fármaco en la población pediátrica.

Objetivos:

Principales:

- Conocer las propiedades del test diagnóstico cualitativo para la detección de paracetamol en orina (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y razón de verosimilitud positiva y negativa) en la población pediátrica.
- Validar de manera prospectiva los resultados de la detección cualitativa de paracetamol en orina en los niños con sospecha de intoxicación aguda del fármaco

Secundario

- Establecer si la determinación de PCT en orina mediante la realización del test rápido a partir de la hora de la ingesta nos permite determinar con seguridad si ha habido exposición o no a partir de la hora de la ingesta.

4. DISEÑO

Se plantea un estudio transversal multicéntrico en la población pediátrica (0-18 años) que acude a los SUP nacionales con sospecha de sobre ingesta accidental o voluntaria de paracetamol. El objetivo del estudio es validar la detección del paracetamol en orina en la población pediátrica a través de un test diagnóstico cualitativo (anexo 1, subrayado amarillo) en una muestra de orina con un punto de corte de 5000 ng/ml, en formato de tira de orina y realizable en el mismo SUP. El estudio será dirigido y coordinado por el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

El estudio constará de seis fases:

- 1- Redacción del protocolo del estudio y aprobación del mismo por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.
- 2- Difusión del proyecto entre los hospitales pertenecientes a la red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISEUP) y selección de los centros hospitalarios participantes que se encargarán de la aprobación del estudio por parte del comité de ética local.
- 3- Envío de los test diagnósticos por parte de los investigadores principales a cada hospital participante junto con las instrucciones para la realización del test (anexo 1) y de la recogida de datos de cada paciente incluido (anexo 2).
- 4- Reclutamiento de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y recogida de datos en cada centro hospitalario. Envío de los mismos al centro coordinador mensualmente.
- 5- Análisis estadísticos de los datos obtenidos por parte de los investigadores principales y difusión de los resultados a los hospitales participantes
- 6- Publicación de los resultados para su difusión en revistas científicas.

Los investigadores principales del centro coordinador (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús) se encargarán de la difusión del protocolo del estudio entre los centros hospitalarios de la RISEUP y de la coordinación de los distintos pasos del estudio en los centros que finalmente adhieran al mismo. Cada centro hospitalario elegirá un investigador responsable del desarrollo del estudio en su hospital.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: estudio observacional trasversal, multicéntrico.

Edad de los pacientes: 0 a 18 años.

Reclutamiento de centros: centros hospitalarios a través la RI-SeuP

Definiciones:

- Ingesta aguda: ingesta de paracetamol que ha ocurrido en las últimas 24 horas.
- Dosis tóxica:

<3 meses	3-5 meses	6 meses – 5 años	6 – 12 años	>12 años	Niños con Factores de Riesgo*
>75 mg/kg	>150 mg/kg	>200 mg/kg	>150 mg/kg	>125 mg/kg >10 g si peso superior a 80 kg	>75 mg/kg

**Factores de riesgo:* Malnutrición. Fallo de medro. Caquexia. Trastornos de la conducta alimentaria. Fibrosis quística. Hepatopatía. Cuadros febriles prolongados (≥ 3 días) con vómitos o ayuno. Tratamiento habitual con isoniazida, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efavirenz. Neonato y lactante <3 meses. Síndrome de Gilbert. Homocistinuria.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que consultan por una posible ingestión accidental de paracetamol superior a la dosis tóxica según la edad o con ingesta de dosis desconocida.
- Pacientes que de forma intencionada han ingerido paracetamol con fines autolíticos
- Ingesta poli medicamentosa (aun sin referir ingesta de paracetamol) con fines autolíticos

Criterios de exclusión:

- Pacientes inestables con alteración del triángulo de evaluación pediátrica (TEP).
- Ingestión del paracetamol hace más de 24 horas.
- Pacientes que están recibiendo paracetamol como tratamiento en las últimas 24 horas.

A todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no cumplan los de exclusión se les ofrecerá participar en el estudio. Se entregará una hoja de información a los representantes legales y al propio paciente si tiene una edad mayor o igual a 12 años para lo que deberán firmar el consentimiento informado (CI). El consentimiento será firmado por los padres o representantes legales de los pacientes menores de 12 años y también por el propio paciente si tiene una edad mayor o igual a 12 años.

A aquellos pacientes que acepten participar se les realizará la PDRP en orina y los niveles plasmáticos de paracetamol según el protocolo habitual de cada centro.

La PDRP se realizará en el mismo SUP a la llegada del paciente a urgencias (debe haber transcurrido mínimo 1 hora desde la ingesta) y coincidiendo con la extracción para la determinación de los niveles plasmáticos de paracetamol (dos determinaciones en orina).

Si la hora de la ingesta es desconocida se realizará la prueba de orina simultáneamente a los niveles plasmáticos (una única determinación en orina).

Según los estudios realizados y la farmacocinética del paracetamol, parece recomendable que transcurra al menos una hora entre la ingestión y la realización del test cualitativo en orina, para que los resultados sean fiables (4). El resultado de la prueba de orina podrá ser negativo (ausencia de paracetamol) o positivo (presencia de paracetamol en orina).

La muestra de orina se recogerá con los medios habituales según la edad. En los pacientes incontinentes se recogerá la muestra con bolsa de orina, en los pacientes continentales se recogerá la muestra por micción espontánea. Se excluirán los pacientes en que no se consiguiera la muestra de orina por las técnicas mencionadas dentro de las primeras 4 horas tras la ingesta cuando es conocida. En caso de ingesta con hora desconocida los niveles se tendrán que conseguir simultáneamente (como máximo con diferencias de 1 hora entre una determinación en sangre y orina) y si no es posible se excluirán también los pacientes.

Independientemente de los resultados del test en orina se realizarán las intervenciones pertinentes según el estado clínico del paciente, la sospecha clínica de intoxicación y los niveles séricos siguiendo los protocolos actuales de actuación en caso de intoxicación por paracetamol.

Se deberá cumplimentar un formulario con datos epidemiológicos y clínicos en todo paciente incluido en el estudio, conjuntamente con los resultados de la prueba en orina y en plasma (anexo 2).

Aquellos pacientes que rechacen participar/no firmen el consentimiento informado se registrarán en un formulario de pacientes no reclutados.

Variables objetivo

Los test cualitativos en orina presentarán resultado positivo o negativo, siendo esta la variable principal a estudio en el contexto clínico descrito. Los niveles de paracetamol en sangre representarán el *gold standard* para validar la prueba en orina. Se considerarán positivos los niveles en sangre detectables ($\geq 1 \mu\text{g/ml}$) y negativos los que se encuentren por debajo de este umbral. En un segundo análisis consideraremos el umbral de positividad de los niveles plasmáticos $4 \mu\text{g/ml}$. Consideramos clínicamente relevante realizar también este análisis porque, según el normograma de Rumack-Matthew, cuando los niveles plasmáticos están por debajo de $4 \mu\text{g/ml}$ no son tóxicos si la ingesta ha sido en las últimas 24 horas.

Por lo tanto, se estudiarán las siguientes variables de la PDRP en orina tomando como referencia los niveles de paracetamol en el plasma (presencia/ausencia en sangre según los umbrales previamente descritos):

- Sensibilidad.
- Especificidad.
- Valor predictivo negativo.
- Valor predictivo positivo.
- Razón de verosimilitud positiva.

- Razón de verosimilitud negativa.
- Intervalo de tiempo para la realización del test rápido cualitativo de detección de paracetamol en la orina.

Las demás variables serán las epidemiológicas y clínicas (antecedentes, atención en Urgencias, características del episodio y manejo en Urgencias) recopiladas en el anexo 2. Respecto a las pruebas complementarias será obligatorio recoger la fecha y hora de realización de las pruebas en sangre y orina y reflejar los niveles sanguíneos de paracetamol en $\mu\text{g/ml}$.

Recogida de datos

La información de los pacientes será obtenida por el médico responsable que atiende al paciente, que rellenará el cuestionario (anexo 2). El representante de cada centro hospitalario recogerá todos los casos registrados en un cuestionario electrónico (vía Google Drive) que será enviado a través un enlace web que será difundido a los investigadores principales de cada hospital.

Análisis estadístico

Tamaño muestral: N= 365 niños (nivel de confianza 95%, precisión del 3%). Este tamaño muestral se estima presuponiendo, según los datos conocidos, una sensibilidad de la prueba del 99%, una especificidad del 96% y una prevalencia de positividad al paracetamol en la población seleccionada del 55%. La estimación de la prevalencia de positividad se fundamenta en los casos de sospecha de intoxicación por paracetamol en que se han realizado niveles plasmáticos de paracetamol en el centro hospitalario de tercer nivel promotor del estudio en el año 2022. Para conseguir definir el tamaño de la muestra con mayor precisión, se realizarán análisis secuenciales, el primero será un estudio piloto cuando se hayan recogido 50 casos.

Las variables continuas que sigan una distribución normal se representarán mediante la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95% y se compararán mediante la prueba T de Student. Las variables continuas que no sigan una distribución normal se representarán mediante la mediana y el rango intercuartílico y se compararán mediante la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. Las variables categóricas se representarán mediante frecuencias y porcentajes y las comparaciones entre la determinación cualitativa en orina y en sangre (considerando niveles positivos $> 1 \mu\text{g/ml}$) se realizarán con el test chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se calculará la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo de la PDRP en orina relacionándola al *gold standard* (niveles plasmáticos de PCT considerando dos cortes $< 1 \mu\text{g/ml}$ y $< 4 \mu\text{g/ml}$). El análisis estadístico se realizará utilizando el programa estadístico STATA V.17 con un nivel de significación estadística de 0.05.

Duración estimada del estudio: 2 años, estimando unas visitas anuales de 600.000 episodios entre los SUP nacionales.

6. CRONOGRAMA

Tiempo estimado de realización del proyecto: 2 años.

Cronograma del proyecto de investigación:

1. Mayo - septiembre 2023: tras aprobación RISeuP, difusión del proyecto entre los hospitales nacionales. Inclusión de los centros y aprobación del proyecto por lo comité de ética locales
2. Octubre 2023: inicio inclusión de pacientes y recogida de datos en los distintos hospitales
3. Octubre 2025: cierre de recogida de datos (si se ha alcanzado el tamaño muestral estimado) – Fecha límite de cierre de recogida de datos: octubre 2026
4. Noviembre 2025 – enero 2026: análisis de los datos recogidos, difusión de los resultados entre los centros participantes y redacción de artículos científicos con las conclusiones del proyecto.

7. RELEVANCIA CIENTÍFICA Y PRÁCTICA

La intoxicación por paracetamol en la edad pediátrica es una situación que en ocasiones puede dar a lugar a un cuadro clínico grave. Por esta razón, en los pacientes en los que sospecha o se tienen la certeza de la ingestión accidental o voluntaria de este fármaco, se les realiza un análisis de sangre para determinar los niveles plasmáticos de paracetamol. En ocasiones los niveles pueden ser negativos debido a que realmente no se produjo la ingestión del fármaco (lactante que solo han jugado con bote, o adolescente que falsean la historia clínica).

La detección de paracetamol en orina, propuesta en este estudio, es una técnica que permite descartar o confirmar la ingesta de dicho fármaco. Disponer de una prueba diagnóstica con suficiente validez en este contexto permite disminuir la necesidad de realizar una analítica sanguínea a los pacientes con sospecha de intoxicación aguda.

Las pruebas de detección de paracetamol en orina se utilizan en la práctica clínica habitual en población adulta para descartar ingesta de dicho fármaco, conjuntamente con otros tóxicos, en el ámbito de los intentos autolíticos y de las intoxicaciones. Sin embargo, en población pediátrica se han realizado únicamente estudios sobre la detección cuantitativa de paracetamol en muestra de orina utilizando dispositivos para detección de niveles plasmáticos. La variabilidad de estos dispositivos entre las distintas instituciones y su disponibilidad podría constituir un problema a la hora de generalizar su utilización en la práctica clínica.

Por lo tanto, validar una técnica de detección cualitativa rápida en orina, realizable en el mismo SUP, representaría un avance importante en el manejo de los pacientes con sospecha de ingestión de paracetamol. En primer lugar, disminuiría la necesidad de realizar la detección plasmática de niveles de paracetamol en los niños en los que no se detecta el fármaco en la orina. Secundariamente, la rapidez de esta prueba podría disminuir los tiempos de estancia y la realización de pruebas innecesarias. Si los resultados del nuestro estudio confirman la validez del test, esta técnica podría difundirse y generalizarse en otros SUP.

8. Razonamiento de la FACTIBILIDAD del proyecto

Experiencia investigadora:

En el servicio se ha colaborado en distintas publicaciones tanto internacionales como nacionales relativas las intoxicaciones en edad pediátrica. Uno de los miembros ha sido autor de más de 10 publicaciones respecto a este tema y ha elaborado la aplicación de TOX-SEUP. En el SUP del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús se atienden aproximadamente 70.000 urgencias anuales y las intoxicaciones se sitúan alrededor de un 0,3 % acorde con los datos previamente citados. En este SUP se atienden pacientes desde los 0 hasta los 18 años de edad. Además, consta de un servicio de psiquiatría infantil con atención continuada en urgencia. Estos dos aspectos contribuyen a que acudan anualmente múltiples casos de intoxicación (prevalentemente adolescentes con intento autolítico) y esto ha permitido desarrollar una buena experiencia en el manejo clínico de este perfil de pacientes.

Recursos técnicos:

La realización de este proyecto está directamente relacionada con la adquisición del *single test* para detección de paracetamol en orina (anexo 1). El único coste, por lo tanto, sería relacionado con la compra y la distribución en los distintos centros participantes de la prueba diagnóstica (ver justificación económica). La obtención de los niveles de paracetamol plasmáticos (*Gold Standard*) en los niños incluidos en el estudio no representa un coste añadido ya que forma parte del proceso habitual de atención a estos pacientes. .

Ítems a registrar y tiempo estimado para ello:

En la práctica clínica el facultativo que atiende el niño que cumpla los criterios de inclusión deberá informar a los padres y al paciente (en función de la edad) sobre el estudio que se está realizando. En caso de aceptación firmarán el CI. Los pacientes, además de las pruebas indicadas habitualmente en estos cuadros, realizarán una micción de orina para llevar a cabo el test objeto del estudio. Los resultados de ambas pruebas diagnósticas junto con los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes ser recogerán en una hoja registro de datos (41 ítems, anexo 2). Todas estas intervenciones estimamos que podrían realizarse en 10 minutos y por lo tanto no supondrán una excesiva sobre carga en la práctica clínica habitual. Fuera del proceso asistencial el investigador principal de cada hospital se ocupará de informatizar los datos recogidos. Esta operación estimamos que se realizará en 5-10 minutos por cada paciente.

Factibilidad:

Las intoxicaciones agudas suponen un relativo bajo porcentaje del total de visitas atendidas en los SUP (0,3%) y estimamos que la inclusión en el estudio no retrasará la práctica clínica habitual. La realización del test en orina es rápida y no interfiere en el manejo del paciente. Estos aspectos junto con las condiciones explicadas nos hacen considerar factible el desarrollo de este estudio.

Limitaciones en cuanto a factibilidad:

Aunque a priori podría habería podido plantearse un estudio de casos y controles, pensamos que la realización de este estudio de validación en un contexto clínico real puede dar más valor a los resultados finales. En efecto, la validación se realiza en el mismo paciente con sospecha de intoxicación por PCT. Sin embargo, nuestro diseño conlleva un menor control del tamaño muestral mínimo necesario para validar la prueba comparado con un estudio de casos y controles, siendo esta una limitación. Considerando estos aspectos parece también lógica la elección de un estudio multicéntrico: dada la prevalencia de las sospechas de intoxicaciones medicamentosas (0,3%) y por paracetamol (alrededor del 10-20% de las intoxicaciones

medicamentosas (13)) es razonable considerar un periodo de dos años suficiente para alcanzar el tamaño muestral inicialmente estimado si hay una participación de la mayoría de los SUP nacionales. De hecho, considerando estos datos, necesitaríamos al menos 350.000 episodios de urgencias/año para alcanzar alrededor de 400 pacientes en 2 años.

Finalmente, por el carácter cualitativo de la prueba, su utilidad estará limitada a determinados contextos clínicos, sin disminuir la relevancia de la determinación de los niveles plasmáticos de PCT.

9. Existencia de un pilotaje previo: NO

10. Anexos: se incluyen ANEXO 1 y ANEXO 2 como documentos adjuntos

11. FINANCIACIÓN/MEMORIA ECONÓMICA

Este estudio no tiene ninguna financiación en el momento actual. Los investigadores declaran no presentar ningún conflicto de intereses. En caso de que se obtenga alguna fuente de financiación antes del inicio del estudio o durante su desarrollo, los investigadores informarán al comité directivo de RISEUP.

Estimación de gastos y justificación de los mismos:

El desarrollo del estudio depende de la adquisición de los test rápidos de orina para detección de paracetamol. Estos test, según el presupuesto solicitado a la empresa dispensadora AKRALAB S.L. tendrían un precio de 37,82 euros por cada caja de 50 unidades. Esto significa un coste estimado de 0,76 euros por test. Para alcanzar por lo tanto el tamaño muestral estimado y considerando la adquisición por cada hospital participante de al menos una caja de 50 test estimamos un coste total aproximado de 800 euros. El envío del material consideramos que pueda suponer otros 200 euros de gasto.

Cuando se finalice el reclutamiento de pacientes, se analizarán los datos y se redactará un primer manuscrito dirigido a responder al objetivo principal. El manuscrito se remitirá a una revista internacional, del mayor impacto posible. Idealmente, una revista del área de pediatría de primer decil o cuartil.

Aunque los investigadores hablan, leen y escriben en inglés, para que un artículo científico sea aceptado en una de estas revistas se necesita habitualmente la corrección del idioma inglés por un/a nativo/a. El coste de una corrección profesional se estima en unos 400 euros.

Siguiendo las recomendaciones europeas de diseminación de resultados, sería preferible publicar en una revista Open Access, lo cual puede implicar un coste de al menos 1500 euros. La difusión de los resultados se llevará a cabo en congresos nacionales e internacionales, así como en reuniones científicas. Siempre que las normas lo permitan, se tratará de presentar como comunicación oral en los congresos anuales con más asistencia y calidad científica. Se prevé presentarlo en el Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (Reunión SEUP) y también en congresos internacionales.

A) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)

- Pruebas diagnósticas: 800
- Envío de material/gestión: 200
- Traducción inglés artículos científicos: 400
- Publicación Open ACCESS 1500

Subtotal Gastos Bienes y Servicios: 2900

B) Gastos de Viajes

- Inscripción, transporte y alojamiento 1000

Subtotal Gastos Viajes: 1000

Total: 3900 euros

12. DIFUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio se presentarán en reuniones nacionales e internacionales propios de Urgencias de Pediatría y en un artículo publicado en una revista internacional indexada. Los costes están reflejados en el apartado anterior.

La publicación del primer manuscrito será redactada por el investigador principal del hospital coordinador del estudio. Los demás investigadores del hospital coordinador figurarán como autores. Si las normas de publicación de la revista lo permiten, se incluirá a continuación el nombre del grupo de trabajo creado para este estudio incluyendo los investigadores colaboradores de los demás hospitales (una persona por cada centro), indicándose en el cuerpo del artículo los componentes de este. Dicho grupo incluirá a una persona por cada centro participante. Por último, se indicará a continuación a la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG).

Se seguirán las mismas normas de autoría para las comunicaciones presentadas en congresos y reuniones científicas. El resto de las publicaciones que se generen dirigidas a analizar alguno de los objetivos secundarios planteados podrán ser elaboradas por cualquiera de los investigadores principales o por cualquiera de los investigadores colaboradores de los centros participantes, a iniciativa de estos y tras aprobación de todo el equipo de investigación. El primer autor será en esos casos el investigador que redacte el manuscrito, figurando a continuación como autores el resto de los investigadores principales, el grupo de trabajo y la Red RISeuP.

Además de difundir los resultados en reuniones científicas nacionales e internacionales, los investigadores de este estudio valorarán, conjuntamente con la Junta Directiva de la SEUP, su difusión a la sociedad a través de los medios que se estimen oportunos.

13. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio está pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, correspondiente al centro hospitalario coordinador del estudio.

Los investigadores de centro coordinador se comprometen a comunicar a la Red RISeuP la aprobación definitiva del proyecto por parte del CEIm en cuanto se confirme.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, siendo de obligado cumplimiento a partir del 25 de mayo del 2018 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justifica el tratamiento de los datos es el consentimiento que firma el paciente, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos recogidos para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código numérico, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con derecho de acceso a los datos fuente (historia clínica), podrán relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad. En este caso se informarían los hospitales y entidades que han participado en el estudio y serían citados en la difusión de los resultados.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea en entidades relacionadas con el centro hospitalario donde participa el paciente, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con nosotros, los datos de los participantes quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Como promotores del proyecto nos comprometemos a realizar el tratamiento de los datos de acuerdo con el Reglamento UE 2016/679 y, por tanto, a mantener un registro de las actividades de tratamiento que llevemos a cabo y a realizar una valoración de riesgos de los tratamientos que realizamos, para saber qué medidas tendremos que aplicar y cómo hacerlo.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora los participantes también pueden limitar el tratamiento de datos recogidos para el proyecto que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). Para ejercitar estos derechos

deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos de cada centro. Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos no se pueden eliminar, aunque un paciente abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 2 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Santiago P, Bilbao N, Martinez-Indart L, et al. The Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Epidemiology of acute pediatric poisonings in Spain: a prospective multicenter study from the Spanish Society of Pediatric Emergency Medicine. *European Journal of Emergency Medicine* 27(4):p 284-289, August 2020. | DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000661
2. Azkunaga B, Mintegi S, Salmon N. et al. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora en la prevención y tratamiento. *Ann Ped.* Volume 78, Issue 6, June 2013, Pages 355-360
3. Azkunaga B, Echarte P, Zumalde A et al. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intentional self-poisoning increase in the emergency department in Spain during the COVID-19 pandemic. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 Jan;98(1):67-69. doi: 10.1016/j.anpede.2022.10.006. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36496312; PMCID: PMC9712072.
4. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):652-658
5. Martínez Sánchez L, Quintillá Martínez JM, Molina Hermoso E. et al and Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Utility of pediatric urinalysis to screen for paracetamol intake: a preliminary study *Emergencias* 2012; 24: 372-375
6. Chiew AL, Gluud C, Brok J et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2): CD003328.
7. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A. et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2020;212(4):17-24
8. Hartington K, Hartley J, Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose; development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. *Emerg Med J*. 2002;19:408-11
9. Triviño Rodríguez M, Martínez Sánchez L, Molera Busoms C, et al. Intoxicación por paracetamol. En: Luaces Cubells C, *Urgencias en Pediatría 6ª Edición*, Madrid. ERGON; 2022. p868-880.
10. Daniel Morell García, Amelia González Calvar, Loreto Quesada Redondo et al. Estudio piloto sobre la utilidad de la determinación de paracetamol urinario en la sospecha de intoxicación del paciente pediátrico. *Emergencias* 2015;27:169-173
11. Ingram DM, Bosse GM, Womack EP et al. Evaluation of a urine Screen for Acetaminophen. *Med Toxic J* 2008;4:96-100.
12. MacDaniel J, Bebartá VS, Schwertner HA et al Comparison of urine and serum testing for early detection of acetaminophen ingestion. *Mil Med*. 2007;172:399-401.
13. Triviño Rodríguez M, Martínez Sánchez L, Luaces Cubells C. Intoxicación por paracetamol. En: Mintegi S. *Manual de intoxicaciones en pediatría. 3ª edición*, Majadahonda (Madrid). ERGON. 2012 Pag 119-132.