



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“Influencia del Oseltamivir en la evolución de los pacientes con infección por gripe sin criterios de tratamiento específico con inhibidores de la neuraminidasa. Diseño y desarrollo empírico de un ensayo clínico.”

Alumno: Fernando Rodríguez Pérez-Reverte

Tutor: Pere Llorens Soriano

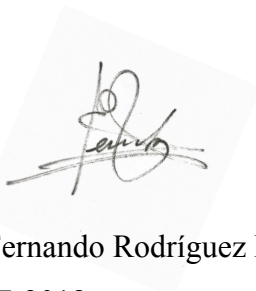
Curso: 2017-2018



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“Influencia del Oseltamivir en la evolución de los pacientes con infección por gripe sin criterios de tratamiento específico con inhibidores de la neuraminidasa. Diseño y desarrollo empírico de un ensayo clínico.”



Alumno: Fernando Rodríguez Pérez-Reverte
Curso: 2017-2018



Tutor: Pere Llorens Soriano

ÍNDICE

· Aspectos preliminares	4
- RESUMEN/PALABRAS CLAVE	4
- BACKGROUND/ KEYWORDS	5
· Cuerpo del TFM	6
• INTRODUCCIÓN	6
➤ Justificación	8
➤ Identificación del problema	9
➤ Estado actual del tema	9
• HIPÓTESIS	10
• OBJETIVOS	10
• METODOLOGÍA	11
➤ Diseño y participantes	11
➤ Intervención	12
➤ Aleatorización	12
➤ Enmascaramiento	13
➤ Variables a estudio	13
➤ Recogida de variables	15
➤ Análisis de datos	15
➤ Dificultades y limitaciones	16
• ASPECTOS ÉTICOS	17
• PLAN DE TRABAJO	18
• DISTRIBUCIÓN DE TAREAS	19
• MANEJO DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD	20
• CONDICIONES DE PUBLICACIÓN DE RESULTADOS	21
• UTILIDAD Y APLICABILIDAD CLÍNICA	22
• CONFLICTO DE INTERESES	23
• FINANCIACIÓN	24
• BIBLIOGRAFÍA	25
· Anexos	29

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción: Durante los meses de invierno, la infección por el virus de la gripe, en sus dos variantes comunes en nuestro medio, A y B, es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias tanto hospitalarias como de atención primaria. El empleo de inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir combinado con los tratamientos antigripales podría reducir el tiempo natural de evolución de la enfermedad y mejorar la comorbilidad incluso en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones respiratorias.

Objetivos: Determinar el tiempo de convalecencia de la enfermedad, definido como el tiempo medido en días hasta la resolución de los síntomas tras el inicio del tratamiento. Establecer si existen diferencias significativas entre los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa y los que reciben placebo.

Diseño y métodos: El estudio es un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de oseltamivir en adultos con infección por gripe sin factores de riesgo de complicación respiratoria, valorados en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena en el período comprendido entre el 15 de noviembre y el 15 de febrero.

El diagnóstico de infección por gripe está basado en la determinación positiva de test de gripe por inmunocromatografía de exudado nasofaríngeo medida mediante sistema Veritor™ de Becton Dickinson clínico. Se excluirán los pacientes con factores de riesgo de complicaciones respiratorias según el protocolo hospitalario. Los pacientes se aleatorizarán en dos grupos para recibir tratamiento con oseltamivir o placebo durante 5 días y se evaluarán las siguientes variables principales: días de enfermedad desde el inicio del tratamiento hasta resolución del cuadro, días de inactividad domiciliaria y días de baja laboral. Los resultados obtenidos se analizarán mediante el programa SPSS® Statistics.

Palabras clave: Oseltamivir; Inhibidores de la Neuraminidasa; Tratamiento de la gripe; Gripe; Infección por virus de la Gripe A; Infección por virus de la Gripe B; Evolución.

BACKGROUND / KEYWORDS

Introduction: During the winter months, influenza virus infection, in its two common variants in our environment, A and B, is a frequent cause of consultation in both hospital and primary care emergency services. The use of neuraminidase inhibitors such as oseltamivir combined with anti-flu treatments could reduce the natural time of evolution of the disease and improve comorbidity even in patients without risk factors for respiratory complications.

Objetives: Determine the time of convalescence of the disease, defined as the time measured in days until the resolution of symptoms after the start of treatment. To establish if there are significant differences between patients receiving treatment with neuraminidase inhibitors and those receiving placebo.

Design and Methods: The study is a randomized, double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oseltamivir in adults with influenza infection without risk factors for respiratory complications, assessed in the emergency department of the Santa Lucía University Hospital of Cartagena in the period between November 15th and February 15th.

The diagnosis of influenza infection is based on the positive determination of influenza test by nasopharyngeal exudate immunochromatography measured by the Veritor™ system of Becton Dickinson clinical. Patients with risk factors for respiratory complications according to the hospital protocol will be excluded. Patients will be randomized into two groups to receive treatment with oseltamivir or placebo for 5 days and the following main variables will be evaluated: days of illness from the start of treatment to resolution of the symptoms, days of home inactivity and days of sick leave. The results obtained will be analyzed through the SPSS® Statistics program.

Keywords: Oseltamivir; Neuraminidasa inhibitors; Influenza treatment; Influenza; Influenza A disease; Influenza B disease; Outcome.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la gripe es una causa frecuente de consulta durante los meses de invierno en los servicios de urgencias tanto hospitalarias como de atención primaria. Esta enfermedad supone una morbilidad significativa para el individuo y una carga económica para la sociedad¹.

La actividad gripal en España en la temporada 2016-17 fue moderada y se asoció a una circulación casi absoluta de virus de la gripe A(H3N2), con una contribución de virus B mínima en las últimas semanas del periodo de vigilancia². La epidemia gripal se inició de forma temprana a mediados de diciembre de 2016, con un máximo de actividad en la semana 3/2017 y una duración total de nueve semanas. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia en el grupo de 0-4 años. La tasa de incidencia acumulada de gripe en el grupo de mayores de 64 años fue una de las más altas desde la pandemia de 2009, sólo superada por la de la temporada 2014-15³⁻⁴.

**Tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad.
Temporadas 2009-10 / 2016-17. Sistema centinela. España**

Temporada	Tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad	IC 95%
2009-10	2.781,24	(2.746,86 - 2.815,63)
2010-11	2.001,57	(1.971,75 - 2.031,40)
2011-12	2.113,42	(2.083,34 - 2.143,50)
2012-13	2.071,82	(2.041,58 - 2.102,05)
2013-14	1.857,25	(1.828,46 - 1.886,03)
2014-15	2.365,21	(2.331,69 - 2.398,72)
2015-16	2.004,16	(1.974,17 - 2.034,16)
2016-17	1.649,96	(1.622,17 - 1.677,90)

El riesgo de complicaciones respiratorias en pacientes con factores de riesgo supone la necesidad de un diagnóstico de certeza y el inicio de un tratamiento precoz⁵⁻⁶.

Existen protocolos que establecen la indicación de test rápido de diagnóstico ante sospecha de infección por virus influenza en pacientes con riesgo de complicaciones respiratorias. Éstos son: mayores de 65 años, gestantes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma, cardiopatías, Diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, inmunodeprimidos, pacientes oncológicos y obesidad⁷⁻⁹.

En caso de obtener un diagnóstico positivo se ha establecido iniciar tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa, concretamente oseltamivir ¹⁰⁻¹³. En caso de no presentar estos factores de riesgo el tratamiento indicado es el empleo de tratamiento sintomático habitual a la espera de la evolución natural de la enfermedad¹⁴.

El mecanismo de acción de este fármaco se basa en la inhibición selectiva de la neuraminidasa. Esta enzima de superficie del virus de la gripe es la que favorece la liberación de las nuevas partículas víricas formadas, permitiendo la infección viral de otras células. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

En el año 2007 se comenzó la comercialización en España del antiviral oseltamivir destinado al tratamiento de la gripe estacional. Creado para tratar todos los virus de la gripe, el oseltamivir es un antiviral que se encuentra dentro del grupo de los inhibidores de la neuraminidasa que, empleado en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, permite moderar la intensidad de los mismos, reduciendo el proceso gripal y así evitando en parte sus complicaciones. A diferencia de otros antivirales, los inhibidores de la neuraminidasa son efectivos contra las dos familias del virus de la gripe A y B, que suelen ser los responsables de las epidemias anuales de gripe estacional en los seres humanos. Estos fármacos son compuestos análogos del ácido siálico (N-acetilglucosamina), que inhiben la neuraminidasa del virus, una proteína involucrada en la separación de la partícula vírica desde la superficie celular después del proceso de duplicación. Estos compuestos se unen a la neuraminidasa e impiden que la enzima rompa la interacción entre el ácido siálico de la membrana celular y la hemaglutinina de las partículas víricas, durante la salida del virión. Impiden la liberación de nuevas partículas del virus de la gripe desde células infectadas, evitando de esta manera la propagación del virus a células no infectadas¹⁵.

Oseltamivir se administra por vía oral (biodisponibilidad cercana al 80%). Es un fármaco también bastante seguro, sólo el 5-10% de los pacientes presenta náuseas y vómitos ¹⁶⁻¹⁹.

Los efectos del oseltamivir se comprobaron por primera vez en modelos de laboratorio antes de estudiarse en seres humanos ¹⁹. En humanos, el oseltamivir se ha comparado con placebo en estudios de tratamientos de la gripe (adultos y adolescentes, pacientes ancianos y niños²⁰, incluidos niños con asma crónica). En estos estudios se midió su eficacia registrando los síntomas de los pacientes de forma graduada

(sensación febril, dolor muscular, cefalea, irritación de garganta, tos, malestar general y rinorrea)²¹

En la prevención de la gripe, el oseltamivir se ha estudiado en pacientes previamente expuestos a la enfermedad al contraer la gripe algún familiar (962 casos) o durante una epidemia (1.562 sujetos y 548 sujetos ancianos internados en residencias). Se midió en estos estudios el número de casos de gripe, diagnosticados mediante pruebas de laboratorio. En un estudio se examinó también el uso del oseltamivir en el entorno familiar (277 familias), tanto para tratar a la persona con gripe como para tratar o prevenir la gripe en quienes estaban en contacto con ella.

En los estudios de tratamiento en adultos, se observó que el oseltamivir reducía la duración de la enfermedad desde 5,2 días en los pacientes que recibieron placebo hasta 4,2 días en los que tomaron oseltamivir. La reducción de la duración de la enfermedad en los niños de entre 1-6 años fue de 1,5 días.

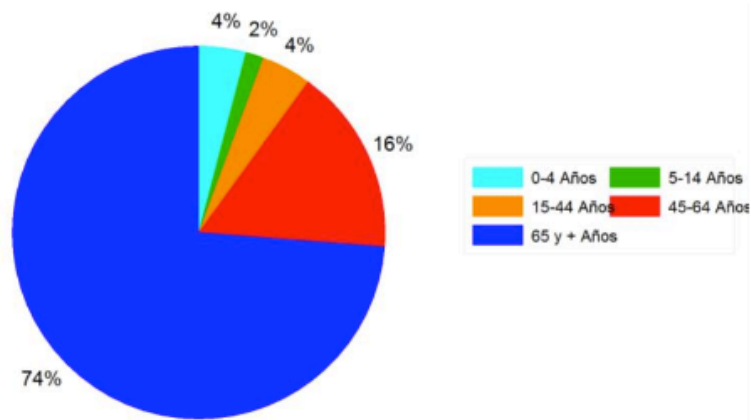
En los estudios de prevención, oseltamivir redujo la incidencia de la gripe entre las personas en contacto con un paciente infectado (en el estudio realizado durante una epidemia, el 1,2 % de las personas que tomaron oseltamivir desarrollaron la gripe tras el contacto, frente al 4,8% de las que recibieron placebo). En las familias en las que estaba infectado uno de sus miembros, presentaron gripe el 7% de los familiares residentes en la misma casa que habían tomado oseltamivir profilácticamente, frente al 20% de los que no recibieron este tratamiento preventivo.

A partir de un estudio de cohorte retrospectivo (PharMetrics Patient-Centric Database, 2001-2006), se ha podido concluir que oseltamivir ha sido eficaz en la reducción del riesgo de diagnóstico de neumonía y otitis media en la población general y en los niños, y en las tasas de hospitalización de la población general cuando se ha prescrito dentro del día de la presentación del virus de la influenza²².

Justificación

En los pacientes sin factores de riesgo la historia natural de la enfermedad puede evolucionar favorablemente con el tratamiento sintomático y la recomendación de reposo domiciliario. Sin embargo existe un porcentaje de pacientes que aun sin factores de riesgo presentan complicaciones del proceso gripal llegando a precisar hospitalización. Además, el tiempo de comorbilidad de la enfermedad suele ser motivo de disconfort para los pacientes afectados, y la incertidumbre que genera en ocasiones la lenta evolución de los síntomas motivo de nuevas consultas a los servicios médicos.

Porcentaje de casos graves hospitalizados confirmados de gripe por grupos de edad. Temporada 2016-17. España.



Fuente: CNE. SVGE. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Identificación del problema

Pese a los datos descritos y los estudios realizados²³⁻²⁴, muchos de los protocolos de tratamiento restringen el uso del oseltamivir a los pacientes con factores de riesgo, a pesar de que la infección por virus Influenza es una patología que aun en los casos leves produce una importante comorbilidad ya que su sintomatología general dificulta en muchas ocasiones el quehacer de las actividades cotidianas de los pacientes y el desempeño de sus actividades laborales, llegando a suponer días de bajas y pérdidas económicas a empresas y autónomos. Sin olvidar los casos de complicaciones en pacientes que previamente no mostraban factores de riesgo y que presentan evoluciones tórpidas que desembocan en ingresos hospitalarios y situaciones de mayor detrimento en su salud.

Esto puede cuestionar los protocolos establecidos sobre el no uso de los fármacos antivirales, justificados por el coste beneficio del tratamiento y el riesgo de aparición de resistencias²⁵⁻²⁸.

Situación actual

Como se ha descrito existen estudios que evidencian la eficacia del tratamiento con oseltamivir, pero pese a esto no se utiliza de forma sistemática en pacientes con diagnóstico de gripe cuando no presentan factores de riesgo²⁹ y además no existe mucha evidencia en la literatura de estudios representativos que valoren la mejora evolutiva

que supone el empleo de inhibidores de la neuraminidasa en pacientes específicamente sin factores de riesgo, sino que o bien se centran en pacientes de gravedad, con factores de riesgo, o en algunos casos no discriminan³⁰⁻³². Es por esto que creemos importante realizar un estudio con el que considerar la rentabilidad de aplicar el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa a pacientes diagnosticados de gripe sin factores de riesgo.

HIPÓTESIS

Emplear tratamiento con oseltamivir aun en pacientes sin factores de riesgo pero con infección por virus de la gripe puede reducir el periodo sintomático de la enfermedad y su comorbilidad.

OBJETIVOS

Objetivo Principal: Calcular la media de días de enfermedad que presentan pacientes diagnosticados de infección por virus de la gripe sin factores de riesgo en tratamiento con oseltamivir y sin él.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Incidencia de efectos adversos por el oseltamivir.
- Incidencia de complicaciones de la enfermedad en un grupo y en otro.
- Diferencia entre la incidencia de miembros contagiados por la enfermedad a partir del tratamiento con oseltamivir en un grupo y en otro.
- Problemas laborales derivados de la enfermedad en un grupo y en otro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y participantes

El estudio es un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de oseltamivir en adultos con infección por gripe, A o B, valorados en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena en el período comprendido entre el 15 de noviembre de 2018 y el 15 de febrero de 2019. El Hospital Santa Lucía de Cartagena es un hospital público de tercer nivel con 667 camas que atiende a la población del Área 2 de la Región de Murcia, la cual comprende los términos municipales de Cartagena, Fuente Álamo, La Unión y Mazarrón. La población atendida es de aproximadamente 279.000 habitantes con tarjeta sanitaria individual. Su Servicio de Urgencias atiende una media de 130000 pacientes al año.

Se consideran para los criterios de inclusión: la edad comprendida entre los 18 y los 64 años, la ausencia de factores de riesgo de complicación de la enfermedad y la confirmación de infección de virus de la gripe, A o B, medida mediante test de gripe en exudado nasofaríngeo.

Se considerarán factores de riesgo 1) mayores de 65 años 2) embarazadas 3) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma 4) cardiopatías (cardiopatía isquémica revascularizada, cardiopatía hipertrófica, cardiopatía dilatada, valvulopatías, cualquier condición de insuficiencia cardiaca crónica 5) Diabetes Mellitus 6) insuficiencia renal crónica 7) inmunodeprimidos 8) paciente oncológicos con seguimiento activo de la enfermedad 9) Obesidad (Índice de masa corporal mayor o igual a 30)

Se excluyen del estudio aquellos pacientes con uno o más de los factores de riesgo descritos, pacientes que precisen ingreso hospitalario en su primera valoración, bien por la propia gripe o por otra causa, pacientes que presenten pruebas de imagen con complicaciones infecciosas que precisen tratamiento antibiótico específico, pacientes a los que no se les pueda realizar seguimiento durante el periodo establecido, pacientes con incapacidad legal o deterioro cognitivo que impida la comprensión del estudio o un correcto seguimiento, alergia al Oseltamivir, participación en los últimos 30 días en algún ensayo clínico, abuso de alcohol y otras drogas que afecten a la participación o el seguimiento, mujeres en periodo de lactancia y pacientes con barrera idiomática.

El test de gripe consistirá en inmunocromatografía de exudado nasofaríngeo medida mediante sistema Veritor™ de Becton Dickinson. El exudado se recogerá

mediante dos torundas. Una introducida en fosa nasal hasta región posterior y otra con raspado de fondo faríngeo.

El análisis se realizará por protocolo. Se redactará un consentimiento informado que firmarán los pacientes incluidos (Anexo1). El estudio debe ser aprobado por el comité de ética del hospital.

El ensayo se inscribirá en el registro ClinicalTrials.gov (<http://www.ClinicalTrials.gov>) y en el EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)

Intervención

Se asignará de forma aleatorizada a los pacientes en dos grupos. Uno recibirá tratamiento con oseltamivir a dosis de 75 mg cada 12 horas durante 10 días y otro grupo que recibirá un placebo. Ambos, tanto fármaco como placebo, serán proporcionados por el servicio de farmacología del hospital distribuidos en blíster codificados sin referencia a su contenido.

Ambos grupos recibirán tratamiento sintomático estándar. Antipiréticos para la fiebre: paracetamol o ibuprofeno. Analgésicos condicionados al dolor: ibuprofeno. Metoclopramida si náuseas o vómitos. Antitusígenos. Hidratación oral. Reposo domiciliario.

Para el objetivo principal se indicará al paciente anotar el número de días hasta la desaparición de la clínica invalidante definida como presencia de cualquiera de las siguientes: fiebre axilar mayor de 38°C, cefalea, náuseas o vómitos, mialgias y dolor articular. El objetivo principal se definirá como el tiempo en días hasta la resolución de los síntomas, definido como tres días consecutivos sin ninguno de los síntomas expuestos.

Dentro de los objetivos secundarios se incluyen: 1) complicación de la enfermedad, definido como consulta no programada en servicio de urgencias o atención primaria, necesidad de ingreso hospitalario o necesidad de otro tratamiento no descrito en el tratamiento sintomático estándar descrito previamente 2) aparición de potenciales efectos adversos del oseltamivir, definidos como síntomas no presentes previamente al inicio del tratamiento 3) tiempo de baja laboral de los pacientes medido en días.

Aleatorización

Se generará la secuencia de asignación aleatoria utilizando un software de generación de números aleatorios. Se asignarán dos grupos aleatorizados y a cada participante se le entregará el medicamento en blíster preparado con 10 comprimidos.

Enmascaramiento

Todos los investigadores, asistentes de investigación y participantes serán enmascarados para asignar el tratamiento. Los participantes, el personal del estudio, los investigadores del estudio y los analistas de datos estarán cegados al grupo de asignación.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- **VARIABLES DEMOGRÁFICAS.**
 - Sexo (Variable cualitativa dicotómica)
 - Edad (Variable cuantitativa discreta)
 - Antecedentes de enfermedad respiratoria. Definido como procesos respiratorios previos crónicos o resueltos que no comprenden los factores de riesgo que indican tratamiento específico con oseltamivir.
 - 1. Infecciones respiratorias en el último año.
 - 2. Síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS)
 - 3. Patología cicatricial pleural: definido como antecedentes de patología respiratoria que condicionen fibrosis pleural.
 - 4. Tuberculosis antiguas.
 - Vacunación en la campaña actual (SÍ; NO)
- **VARIABLES DEL PROCESO CLÍNICO**
 - Miembros afectados previamente de gripe en domicilio (SÍ; NO)
 - Tiempo de evolución del cuadro:
 - 1. Menos de 24 horas;
 - 2. Entre 24 y 48 horas;
 - 3. Más de 48h.
 - Toma de antibiótico previo (SÍ; NO)
 - Test de Gripe positivo:
 - 1. Gripe A;
 - 2. Gripe B

- Paracetamol al alta (SÍ; NO)
- Anti-inflamatorios no esteroideos al alta (SÍ; NO)
- Antieméticos. Metoclopramida al alta (SÍ;NO)
- Antitusígenos al alta (SÍ; NO)
- **VARIABLES DE SEGUIMIENTO: (Medidas a la semana y a las 2 semanas)**
 - Tiempo de resolución de enfermedad: Definido como número de días desde inicio del tratamiento hasta tener tres días sin síntomas (variable cuantitativa discreta):
 - Fiebre mayor de 38°C axilar.
 - Cefalea;
 - Náuseas o vómitos;
 - Dolor articular.
 - Mialgias
 - Ha acudido a urgencias o atención primaria (SÍ/NO)
 - Si ha contestado SÍ: definir motivo.
 - Motivo de la consulta. ¿Está relacionado con el episodio previo de gripe? (SÍ/NO)
 - Ha precisado ingreso (SÍ-NO)
 - Ha precisado ingreso en unidad de críticos (SÍ-NO)
 - Ha precisado broncodilatadores (SÍ; NO)
 - Ha precisado corticoides orales (SÍ; NO)
 - Ha precisado tratamiento antibiótico (SÍ-NO)
 - Aparición de lesiones radiológicas, TAC Torácico o ecografía pulmonar (SÍ-NO)
 - Complicaciones:
 - 1. Neumonía
 - 2. Otitis
 - 3. Sinusitis
 - 4. Miocarditis
 - 5. Encefalitis
 - 6. Meningitis
 - 7. Rabdomiolisis
 - 8. Insuficiencia respiratoria
 - 9. Hiperreactividad bronquial

- 10. Sepsis
- 11. Otras: anotar.
- Síntomas potencialmente efectos secundarios del Oseltamivir:
 - 1. Cefalea;
 - 2. Nauseas o vómitos;
 - 3. Dolor abdominal;
 - 4. Insomnio;
 - 5. Reacciones cutáneas
- Persiste enfermedad a los 15 días (SÍ; NO)
- Días de enfermedad desde inicio de la clínica hasta resolución del cuadro (Variable cuantitativa discreta)
- Días de inactividad domiciliaria (Variable cuantitativa discreta)
- Días de baja laboral en caso de trabajador activo (variable cuantitativa discreta)

Recogida de variables

A la inclusión de cada paciente en estudio se tomarán datos personales de contacto y se recogerán los datos iniciales del estudio (Anexo 2) Se entregará un duplicado igual al formulario de seguimiento (Anexo 3) donde deberá apuntar los datos de las variables de seguimiento. Igualmente se dará un teléfono de contacto para notificar a la coordinación del estudio en caso de nueva consulta no programada sobre el proceso o ingreso hospitalario.

Se contactará vía telefónica con el paciente a la semana de iniciar el tratamiento y se realizará una entrevista telefónica recogiendo las variables de seguimiento del estudio incluyendo la situación clínica, la sintomatología del momento y la aparición de posibles efectos secundarios. En esa llamada telefónica se citará una semana más tarde, 15 días después de iniciar el tratamiento, para recoger el duplicado del formulario de seguimiento rellenado por el paciente con los datos de incidencias que haya podido surgir.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleará el programa SPSS para Windows (SPSS, Chicago, IL, EEUU)

Se realizará un análisis descriptivo utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y para la variable edad. Las variables continuas se expresarán mediante la media y desviación estándar. Las tasas de prevalencia se mostrarán como porcentajes. Las variables cualitativas se expresarán como valor exacto y porcentajes.

Tiempo para la resolución de los síntomas (resultado primario)

El tiempo hasta la resolución de los síntomas entre los grupos de tratamiento se analizará calculando la diferencia de medias mediante la t de Student para variables independientes. También se realizará análisis de subgrupos preespecificados entre grupos de tratamiento por tipo de gripe A ó B. Los datos se presentan como media y desviación típica.

Aparición de complicaciones (resultado secundario)

Se comparará la presencia o ausencia de complicaciones entre el grupo placebo y el grupo tratado con oseltamivir utilizando la prueba de la Chi Cuadrado.

Días de baja laboral (resultado secundario)

La diferencia del tiempo de baja laboral se analizará calculando la diferencia de medias mediante la t de Student para variables independientes. También se realizó análisis de subgrupos preespecificados entre grupos de tratamiento por tipo de gripe A ó B. Los datos se presentarán como media y desviación típica.

Dificultades y Limitaciones

Una de las limitaciones del estudio es que dadas las características clínicas de la infección por virus de la gripe, los síntomas para determinar la duración de la enfermedad pueden resultar generales e inespecíficos, pudiendo suponer errores de interpretación subjetiva del propio paciente al considerar la persistencia clínica de enfermedad.

La aparición de algunos efectos adversos del tratamiento con oseltamivir puede confundirse con la aparición de síntomas propios de la misma infección por virus de la gripe.

Por otro lado el estudio tiene un cierto riesgo de pérdida de pacientes durante en el proceso ya que depende de que anoten y registren adecuadamente la duración de los síntomas, muchos de ellos subjetivos, y su evolución clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

Nuestro estudio, por ser realizado en seres humanos, se basa en el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia.

Los pacientes no serán sometidos a pruebas complementarias diferentes a las solicitadas en la práctica médica habitual, dentro del protocolo del servicio de urgencias del Hospital Santa Lucía para el estudio y diagnóstico de la infección por virus de la gripe. Se les realizara ninguna consulta médica adicional, destinada para esta investigación que consistirá en la recogida de datos de la evolución de la enfermedad, además asistirán a los controles médicos programados según el criterio de su médico especialista.

Se solicitará autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución.

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos, recogidas en la Declaración de Helsinki³³ sobre ensayos clínicos, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español bajo las normas éticas recogidas por el código Deontológico del Consejo General de Colegios de Médicos de España.

El proyecto será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

Todos los pacientes deberán firmar previamente un consentimiento informado (Anexo 1).

PLAN DE TRABAJO

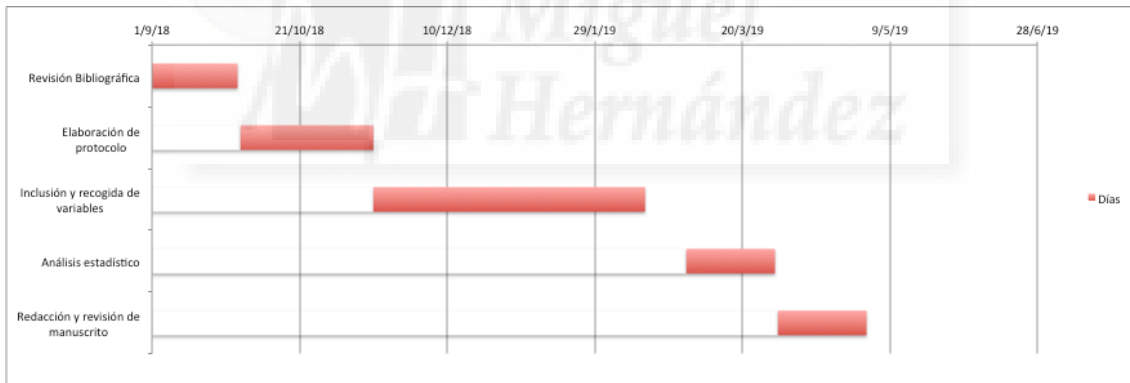
1) 1 de Septiembre a 31 de Octubre de 2018, revisión bibliográfica, elaboración de un protocolo de Investigación de Infección por Virus de la Gripe, realización Hoja de recogida de datos y base de datos Excel. Entrenamiento del personal médico para realización del protocolo de inclusión.

2) 15 de Noviembre de 2018 a 15 de Febrero de 2019: fase de inclusión de pacientes, aleatorización y recogida de datos.

3) 1 de Marzo a 1 de Mayo de 2019: Realizar análisis estadísticos, revisión y preparación de los resultados. Redacción y revisión de manuscrito para su publicación.

Las fechas previstas están sujetas a modificaciones, dependiendo de la aprobación del Comité de Ética e Investigación.

CRONOGRAMA:



DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

Investigador Principal y Promotor del estudio:

- Deberá cumplir todos los requisitos del protocolo de estudio y se responsabilizará de que la información sea exacta, veraz y se obtenga de la forma indicada por el protocolo.
- Velará para que todo el equipo investigador y personal implicado en el estudio clínico trabaje según la legislación aplicable y bajo la guía de la buena práctica clínica.
- Asegurarse de que todas las personas involucradas en el proyecto de investigación estén debidamente informadas del protocolo, sus deberes y funciones.
- Realizar búsqueda bibliográfica, crear hoja de recogida de datos, Base de datos Excel y realizar análisis estadístico de los resultados obtenidos.
- Cumplimentar formulario de recolección de datos, actualizar periódicamente base de datos Excel creada con los resultados de laboratorios, pruebas complementarias, cuestionarios realizados.
- Redacción del manuscrito final del proyecto de investigación.

MANEJO DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal³⁴, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En la hoja de recogida de datos figurará un código asignado, que se relacionará con el número de historia clínica en un listado independiente. Toda la información de los pacientes será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad bajo clave de acceso restringida al investigador principal.





PLANES PARA LA DIFUSIÓN Y CONDICIONES DE PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio clínico es parte del Trabajo de Final del Máster en Investigación y Medicina Clínica, pudiendo ser el mismo más adelante proyecto de tesis. Los resultados obtenidos como consecuencia del estudio serán revisados y discutidos por el equipo investigador para su posterior divulgación, bien sean en forma de conferencia, comunicación a congreso o publicación. La autoría de las publicaciones resultantes de este estudio se establecerá basándose en directrices sobre autoría, como las descritas en los Requisitos Uniformes para los Originales Presentados a Revistas Biomédicas, que señalan que los autores mencionados deben haber contribuido de manera importante al diseño del estudio o al análisis e interpretación de los datos, haber efectuado una revisión crítica del trabajo y haber aprobado la versión final.



UTILIDAD Y APLICABILIDAD PRÁCTICA

El presente estudio pretende demostrar que el empleo de oseltamivir en pacientes diagnosticados de infección por gripe reduce la comorbilidad de la enfermedad en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones lo cual supondría plantear el uso de estos fármacos de forma sistemática en el tratamiento de dicha patología.

Los hallazgos obtenidos tienen el propósito de generar hipótesis comprobables que puedan aplicarse para mejorar la afectación general de los pacientes por la gripe así como para futuros estudios que puedan establecer la indicación de estos fármacos de forma empírica basándose en un diagnóstico clínico sin confirmación microbiológica.





CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.





FINANCIACIÓN

Los autores no recibirán **ningún patrocinio para llevar a cabo este proyecto de investigación.**



BIBLIOGRAFÍA

1. Shapovalova N, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015;33:6537-44
2. Oliva Domínguez J, Delgado-Sanz C, Pozo F, Gómez Barroso D, León I, Gherasim A, et al. Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2016-2017. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2017; 25: 35-56.
3. Oliva Domínguez J, Delgado-Sanz C, Pozo F, Gómez Barroso D, León I, Gherasim A, et al. Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2015-2016. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2016; 24: 60-84.
4. Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, Pozo F, Gómez-Barroso D, León I, Koutentakis K, et al. Vigilancia de la gripe en España en la temporada 2014-2015. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2015; 24: 80-104
5. Wiramus S, Martin C. Medicina intensiva y gripe grave: pandemia de gripe A (H1N1). *EMC Anestesia-Reanimación*. 2013; 39:1-10
6. Gilca R, de Serres G, Boulianne N, Ouhoumane N, Papenburg J, Douville-Fradet M, et al. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2011; 5:247-55.
7. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2013; 347:f5061
8. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, Riddell J, Mangino JE. Severe Influenza in 33 US Hospitals, 2013-2014: Complications and Risk Factors for Death in 507 Patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2015;36:1251-1260.
9. Zolotusca L, Jorgensen P, Popovici O, Pistol A, Popovici F, Widdowson MA. Risk factors associated with fatal influenza, Romania, October 2009-May 2011. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2014;8:8-12.
10. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163:1667-1672.
11. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: A meta-analysis of eleven

- randomized clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53:277-279.
12. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385:1729-1737
 13. Stenchever MA. Oseltamivir prevents complications from influenza-related lower respiratory tract infections. *ACOG Clinical Review*. 2003; 8: 13-16
 14. Cabezas Fernández del Campo JA. La gripe A/H1N1(2009) y su tratamiento: Resumen de sus principales aspectos. *Anales de Real Academia Nacional de Farmacia*. 2010; 76: 241-258.
 15. Mora RM. Revisión sistemática de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe estacional en niños: Pocos datos para extrapolar a la gripe A. *Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria*. 2010. Volume 17: 277-370.
 16. Treanor JJ. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;283:1016-1024.
 17. Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: An updated meta-analysis of clinical trials. *Infectious Diseases*. 2015;47:808-819.
 18. Choo D, Hossain M, Liew P, Chowdhury S, Tan J. Side effects of oseltamivir in end-stage renal failure patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26:2339-2344.
 19. Burger RA, Billingsley JL, Huffman JH, Bailey KW, Kim CU, Sidwell RW. Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice. *Immunopharmacology*. 2000; 47:45-52.
 20. Hirotsu N, Saisho Y, Hasegawa T, Shishido T. Clinical and virologic effects of four neuraminidase inhibitors in influenza A virus-infected children (aged 4–12 years): an open-label, randomized study in Japan. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2018; 16:173-182
 21. Goldstein E, Cowling BJ, O’Hagan JJ, Danon L, Fang VJ, Hagy A, et al. Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households, Milwaukee, 2009. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:211

22. Martín Aragón S. Gripe estacional. Prevención y tratamiento con antivirales. *Farmacia Profesional*. 2007; 21:56-60
23. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martín V, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Baz I, et al. Risk factors and effectiveness of preventive measures against influenza in the community. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2013;7:177-183
24. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *Journal of Medical Economics*. 2013;16:264-277
25. Sy CL, Lee SSJ, Liu MT, Tsai HC, Chen YS. Rapid emergence of oseltamivir resistance. *Emerging Infectious Diseases*. 2010. 16(4):723-725
26. McQuade B, Blair M. Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015;72:112-116.
27. Alvis N, la Hoz F De, Darío Gómez R. Medicamentos antivirales para la epidemia de influenza: efectividad y costo-efectividad del oseltamivir. *Infectio*. 2009; 13:223-230
28. Kelly H, Cowling BJ. Influenza: The rational use of oseltamivir. *The Lancet*. 2015; 385: 1700–1702.
29. Jones, M. Does oseltamivir really reduce complications of influenza? *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53: 1302–1303.
30. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Satoh I, Hirotsu N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003-2004 and 2004-2005 influenza seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43:439-444.
31. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Maeda T, et al. Factors Influencing the Effectiveness of Oseltamivir and Amantadine for the Treatment of Influenza: A Multicenter Study from Japan of the 2002--2003 influenza Season. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40:1309-1316.
32. Arriola CS, Anderson EJ, Baumbach J, Bennett N, Bohm S, Hill M, et al. Does influenza vaccination modify influenza severity? Data on older adults hospitalized with influenza during the 2012-2013 season in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212:1200-1208.
33. World Medical Association WG/DoH/Jan 2004. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General



Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

34. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, núm. 298, del 14/12/1999.



ANEXOS

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROTOCOLO: Influencia del Oseltamivir en la evolución de los pacientes con infección por gripe sin criterios de tratamiento específico con inhibidores de la neuraminidasa. Ensayo clínico controlado con placebo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

CENTRO DEL ESTUDIO:

TELÉFONO:

Estimado paciente:

Esta información resumida se ha redactado para ayudarle a decidir si le gustaría participar o no en este estudio clínico. Se le invita a participar en un estudio de investigación médica con un medicamento de uso en pacientes con infección por virus de la gripe denominado oseltamivir. La finalidad de este estudio de investigación es comprobar si el empleo de oseltamivir reduce el tiempo de enfermedad de los paciente que padecen infección por virus de la gripe en ausencia de factores de riesgo de complicaciones respiratorias por dicha infección. Lea detenidamente la siguiente información y pida al médico («investigador») o al personal de enfermería del estudio que le aclaren todo aquello que no entienda. Tómese el tiempo que necesite y, si lo desea, comente su participación con sus amigos y familiares.

Si opta por participar, se le pedirá que firme este documento de consentimiento. Se le entregará una copia de esta hoja de información y del documento de consentimiento firmado y fechado. En caso de que, debido a la naturaleza aguda de su estado de salud, haya otorgado verbalmente su consentimiento en presencia de un testigo o un familiar/cuidador haya otorgado el consentimiento en su nombre, se le pedirá que también lo otorgue por escrito tan pronto como pueda hacerlo. Este documento de consentimiento informado y el propio estudio han sido revisados y aprobados por un comité ético de investigación clínica y, en caso necesario, por las autoridades sanitarias de su país de acuerdo con la normativa local.

Si opta por no participar, ello no afectará a la atención médica presente o futura que reciba.

FINALIDAD DEL ESTUDIO

La finalidad de este estudio de investigación es comparar el tratamiento con oseltamivir a dosis habituales con un placebo (sustancia que se parece al tratamiento del estudio pero que no contiene ningún principio activo) para comprobar si añadir oseltamivir al tratamiento habitual sintomático de la infección por virus de la gripe reduce el tiempo de la enfermedad y el tiempo de convalecencia de los pacientes. Tanto el tratamiento del estudio como el placebo se administrarán por vía oral (por boca). El oseltamivir es un tratamiento aprobado por las autoridades sanitarias. El mecanismo de acción de este fármaco se basa en la inhibición selectiva de la neuraminidasa, una enzima de superficie del virus de la gripe que favorece la liberación de las nuevas partículas víricas formadas, permitiendo la infección viral de otras células. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa origina agregación vírica en la superficie celular y diseminación reducida del virus dentro de las vías respiratorias.

¿CUÁNTO TIEMPO DURARÁ MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

La duración máxima posible del estudio será de aproximadamente 15 días. Esto incluirá el periodo de tratamiento de 5 días, un periodo de seguimiento mínimo 10 días tras finalizar el tratamiento.

Para poder evaluar si el oseltamivir es capaz de reducir el tiempo de enfermedad es muy importante que permanezca en el estudio y siga localizable hasta el final del mismo. Será necesario que sepamos cómo se encuentra y, en caso de cualquier acontecimiento, como una hospitalización, se le pedirá toda la documentación médica que haya recibido en el hospital en el que ha sido tratado.

Debido a la importancia de estar en contacto con usted durante las próximas semanas se usarán distintas vías de comunicación con usted, como llamadas telefónicas, mensajes de correo electrónico y de texto, entre otros. Se determinará la mejor forma de comunicarse con usted o con un miembro de su familia o persona que usted designe, a lo largo del estudio.

En el caso poco frecuente de que se pierda el contacto con usted, se hará todo lo posible por recuperarlo durante el estudio. Puede que se usen los recursos de que

disponemos, como el envío de cartas certificadas a su dirección, preguntar a otros médicos que le hayan tratado o trabajar con terceras partes externas que nos puedan ayudar a contactar con usted para confirmar que no haya sido hospitalizado o haya sufrido cualquier cambio en su estado de salud.

¿QUIÉN PUEDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Se le ha invitado a participar en este estudio porque tiene entre 18 y 65 años y presenta una infección por virus de la gripe. El fármaco del estudio se administrará además del tratamiento habitual.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Antes de su participación se efectuarán evaluaciones habituales, como exploración física, comprobación de las constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, etc.), electrocardiograma (registro de la actividad eléctrica del corazón), radiografía de tórax y obtención de muestras de sangre para realizar análisis rutinarios de laboratorio para evaluar su estado general de salud. También se recogerá información, como su raza, sexo, estatura, peso, antecedentes médicos y fármacos que esté tomando.

A las mujeres en edad fértil se les hará una prueba de embarazo en sangre o en orina, cuyo resultado tendrá que ser negativo. Un sistema informático centralizado decidirá de manera aleatoria (al azar, como cuando se lanza una moneda al aire) cuál de los dos grupos de tratamiento posibles se le asignará, el tratamiento del estudio o el placebo. Esto significa que tendrá las mismas probabilidades de recibir oseltamivir o placebo. La probabilidad de que reciba el fármaco del estudio es del 50%. El médico del estudio podrá averiguar el tratamiento que se le haya asignado en caso de urgencia. El tratamiento del estudio se le administrará por un médico en el hospital antes de ser dado de alta. El tratamiento del estudio durará 5 días. También recibirá el tratamiento habitual que se administra normalmente a los pacientes con infección por virus de la gripe.

A los 7 días después del inicio del tratamiento del estudio se le preguntará como se siente desde que inició el tratamiento del estudio para evaluar cualquier mejoría o empeoramiento del cuadro gripal y se informarán los datos recogidos en el formulario de seguimiento. Se programará con usted la llamada telefónica de seguimiento posterior para una semana después, para completar la recogida de datos de evolución.

RIESGOS, EFECTOS SECUNDARIOS Y MOLESTIAS ASOCIADOS A LOS PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los procedimientos del estudio pueden entrañar riesgos. El tratamiento con oseltamivir puede dar lugar a síntomas no deseados («efectos secundarios»), como náuseas y vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, insomnio, dermatitis, erupción, urticaria, hipersensibilidad, anafilaxia, eritema exudativo multiforme, hepatitis, elevación de enzimas hepáticas y alteraciones neuropsiquiátricas.

Si experimenta alguna molestia, informe inmediatamente al médico del estudio. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia no podrán participar en el estudio.

BENEFICIOS

No existe garantía de que vaya a recibir un beneficio médico directo por participar en este estudio. Puede que su proceso gripal no mejore antes de lo esperado, que se mantenga igual o, incluso, que empeore. Las investigaciones y controles del estudio podrían proporcionar información adicional que quizá mejore su atención sanitaria. La información que se obtenga de este estudio podrá ayudarnos en el futuro a tratar mejor a personas con infección por virus de la gripe.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

No es necesario que participe en este estudio para que reciba tratamiento para sus síntomas de infección por virus de la gripe. Pueden utilizarse otros tratamientos, como antiinflamatorios, antitusígenos, descongestionantes, analgésicos, así como complejos antigripales. Así como modificaciones del modo de vida y la alimentación, para tratar los síntomas. Mientras participe en el estudio, el médico del estudio podrá recomendarle el mejor tratamiento para sus síntomas. Se pondrá en su conocimiento de manera oportuna toda la información nueva y pertinente que aparezca sobre el estudio o el tratamiento del estudio y que pudiera afectar a su atención médica o su consentimiento.

MIS RESPONSABILIDADES COMO PACIENTE DEL ESTUDIO

Tenga en cuenta que, al firmar este documento de consentimiento informado, acepta participar en este estudio clínico y cumplir sus procedimientos. Mientras participe en este estudio no podrá participar en ningún otro.

COSTES/COMPENSACIÓN POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO O POR LESIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico pero tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, no recibirán una compensación económica.

El tratamiento y las pruebas del estudio, así como las observaciones efectuadas por el personal médico, se le proporcionarán de forma gratuita. No se le cobrará por ninguno de los procedimientos del estudio ni por participar en el mismo. Tampoco se le pagará por su participación en el estudio.

Si decide participar en este estudio, no recibirá compensación económica por el tiempo y los inconvenientes que suponga dicha participación.

No se ofrecerá compensación económica alguna de forma sistemática por cuestiones tales como salarios perdidos, discapacidad o molestias debidas a la lesión o enfermedad. En caso de que presente alguna lesión o enfermedad relacionada directamente con la administración del tratamiento del estudio, el médico del estudio le proporcionará tratamiento y dispondrá que le trate el médico más apropiado. Se ha contratado una póliza de seguro que cubre cualquier daño o perjuicio que pueda producirse como consecuencia de su participación en el estudio, con arreglo a lo establecido en el Real Decreto 223/04 y en la Ley 29/2006. Si lo desea, su médico le podrá proporcionar dicha póliza.

El médico del estudio (consulte los datos de contacto en la página 1) podrá facilitarle más información sobre esta cuestión. Algunas compañías de seguros exigen que las personas que renuevan una póliza o que suscriben una nueva les informen acerca de su participación en un estudio clínico. Le sugerimos que contacte con su asegurador para determinar si participar en este estudio afectará a su póliza de seguros actual.

CONFIDENCIALIDAD Y RETIRADA

Toda la información que se obtenga durante este estudio se tratará confidencialmente, dado que en todo momento se garantizará el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre protección de datos de carácter personal. En todo momento podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar, oponerse o eliminar sus datos personales. Si desea ejercer estos derechos, por favor póngase en contacto con:

_____ en _____
Nombre del Investigador Principal Nombre del centro/Número de Teléfono

Durante el período del estudio, todos los datos recopilados se utilizarán exclusivamente de forma anónima y se mantendrán confidenciales. En sus datos del estudio se le identificará con un código numérico (si procede). Sus datos serán introducidos en un fichero propiedad del centro y únicamente el médico del estudio y su personal tendrán acceso a la clave del código con el que será posible relacionarlo con sus datos del estudio.

Su historia clínica y otros documentos originales serán objeto de revisión (supervisión, auditoría) por parte del comité ético de investigación clínica, organismos oficiales de su país y otros países, otros médicos y profesionales sanitarios relacionados con el estudio, según sea necesario. El promotor podrá transferir los datos del estudio fuera de España y, si procede, a países fuera de la Unión Europea (UE), para los fines descritos en este documento. Tenga en cuenta que es posible que la legislación de dichos países no garantice el mismo nivel de protección de datos que en España y que no impida que los datos del estudio sean compartidos con terceros.

Sin embargo, se emprenderán todas las acciones necesarias para asegurar que los datos del estudio tengan el mismo nivel de protección que el que ofrecen las leyes mencionadas anteriormente.

Al firmar este documento de consentimiento está dando su autorización para el procesamiento y uso de su información personal para este estudio como se ha descrito anteriormente.

Los resultados del estudio podrán ser publicados y presentados en público, así como utilizados con fines educativos. No se utilizará en ninguna publicación o presentación información con la que pudiera identificarse (como su nombre).

Podrá consultarse una descripción de este ensayo clínico en <http://www.ClinicalTrials.gov>, tal como exige la legislación estadounidense. En este sitio web no se incluirá información que pueda identificarle. Como mucho se incluirá un resumen de los resultados y usted podrá realizar búsquedas en el sitio web en todo momento.

Su participación es voluntaria. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo sin ninguna consecuencia. Está en su derecho de

anular este consentimiento comunicando su decisión por escrito al médico del estudio. Si decide retirar su consentimiento, la institución y el médico del estudio dejarán de utilizar o divulgar su información médica, a menos que esto sea necesario para preservar la integridad científica del estudio. No obstante, la retirada de dicho consentimiento no afectará a la utilización y divulgación previas y su información médica no será eliminada de los registros del estudio. Las autoridades sanitarias reguladoras o el comité ético de investigación clínica tendrán derecho a interrumpir el estudio en el hospital o clínica en cualquier momento. El médico del estudio también podrá interrumpir su participación en este estudio en cualquier momento sin su consentimiento. Entre las razones para ello se incluyen, a título de ejemplo, las siguientes: negativa a someterse a las pruebas exigidas y aparición de enfermedades o efectos secundarios graves que puedan entrañar un riesgo para su salud. En ese momento su médico del estudio contactará con usted y le proporcionará más información.

Los investigadores podrán seguir utilizando y divulgando para los fines descritos en este documento cualquier información médica identificable que se haya obtenido o empleado antes de la fecha en que haya retirado formalmente su autorización.

PERSONAS DE CONTACTO

Siempre que considere que ha sufrido un daño o lesión, que haya podido tener una reacción al tratamiento del estudio o, sencillamente, que tenga cualquier duda, preocupación o pregunta sobre sus derechos como parte de la investigación, podrá ponerse en contacto con el médico del estudio que aparece indicado en la página 1 de este documento.

1)

Paciente: He leído y entendido este documento de consentimiento. Se ha contestado a todas mis preguntas. Consiento voluntariamente en participar en este estudio de investigación tal y como se describe en este documento de consentimiento informado. Al firmar este documento, no renuncio a ninguno de los derechos legales que tendría, por lo demás, como participante en un estudio de investigación. Autorizo la divulgación de la información médica obtenida durante este estudio de investigación a los investigadores, al comité ético de investigación clínica y a las autoridades sanitarias,



_____/_____
Nombre (en mayúsculas)/firma del familiar o cuidador

Fecha



Anexo 2. Hoja de recogida inicial de datos.

HOJA DE DATOS DE PACIENTE DE ESTUDIO		
NOMBRE		
CÓDIGO		
EDAD		
SEXO	H	M
ANTECEDENTES RESPIRATORIOS		
Infección respiratoria en el último año	SI	NO
Síndrome de apnea hipopnea del sueño	SI	NO
Enfermedad de la pleura	SI	NO
Historia de tuberculosis	SI	NO
VACUNACIÓN ACTUAL	SI	NO
CASOS DE GRIPE EN EL ENTORNO	SI	NO
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL CUADRO		
< 24 horas;	SI	NO
24 - 48 horas;	SI	NO
> 48h	SI	NO
ANTIBIÓTICO PREVIO	SI	NO
RESULTADO TEST GRIPE	A	B
ANTITUSÍGENOS AL ALTA	SI	NO
PARACETAMOL AL ALTA	SI	NO
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS AL ALTA	SI	NO
METOCLOPRAMIDA AL ALTA	SI	NO

Anexo 3. Hoja de recogida de variables de seguimiento.

HOJA DE DATOS DE SEGUIMIENTO DE ESTUDIO		
NOMBRE		
CÓDIGO		
TIEMPO DE RESOLUCIÓN DE ENFERMEDAD		
Último día con fiebre >38º axilar.		
Último día con dolor de cabeza.		
Último día con nauseas o vómitos		
Último día con dolores articulares		
Último día con dolores musculares		
ACUDIÓ A URGENCIAS O A ATENCIÓN PRIMARIA	SI	NO
si la respuesta fue sí:	SI	NO
motivo		
¿está relacionado con el episodio de gripe?	SI	NO
¿HA PRECISADO INGRESO?	SI	NO
¿HA PRECISADO INGRESO EN UCI?	SI	NO
¿HA PRECISADO BRONCODILATADORES?	SI	NO
¿HA PRECISADO CORTICOIDES ORALES?	SI	NO
¿HA PRECISADO ANTIBIÓTICOS?	SI	NO
LESIONES RADIOLOGICAS EN RX/TAC/ECO	SI	NO
COMPLICACIONES		
Neumonía	SI	NO
Otitis	SI	NO
Sinusitis	SI	NO
Miocarditis	SI	NO
Encefalitis	SI	NO
Meningitis	SI	NO
Rabdomiolisis	SI	NO
Insuficiencia respiratoria	SI	NO
Hiperreactividad bronquial	SI	NO
Sepsis	SI	NO
Otras:		
ENFERMEDAD A LOS 15 DÍAS	SI	NO
DIAS DE ENFERMEDAD DESDE INICIO SINTOMAS		
DIAS DE INACTIVIDAD DOMICILIARIA		
DÍAS DE BAJA LABORAL		
POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS. Síntomas no presentes antes de iniciar el tratamiento.		
Náuseas o vómitos	SI	NO
dolor abdominal	SI	NO
dolor de cabeza	SI	NO
insomnio	SI	NO
aparición de lesiones en la piel	SI	NO
hipersensibilidad	SI	NO
anafilaxia	SI	NO
alteración de enzimas hepáticas	SI	NO
alteraciones neuropsiquiátricas	SI	NO
APARICIÓN DE OTROS EFECTOS ADVERSOS		
PERSONAS CON GRIPE INICIADA DESPUÉS DE SU EPISODIO	SI	NO

