



Estudio en un Periodo Corto de la Incidencia de Infección Respiratoria Aguda Grave (SPRINT-SARI)

Investigador Jefe:

Dr Steven Webb
Clinical Professor, University of Western Australia
Royal Perth Hospital
197 Wellington Street
Perth, Western Australia, 6000
Australia
Telephone: +61 8 9224 1056
Mobile: +61 408 866 274
Facsimile: +61 8 9224 3668
Email: steve.webb@uwa.edu.au

Investigadores:

Dr Kenneth Baillie
Dr Gail Carson
Dr Michael Christian
Dr. J. Perren Cobb
Dr Jake Dunning
Dr Robert Fowler
Professor Peter Horby
Professor John Marshall
Dr Colin McArthur

ESTE ESTUDIO ES AVALADO POR EL INTERNATIONAL SEVERE ACUTE RESPIRATORY AND EMERGING INFECTION CONSORTIUM (ISARIC)

Ms Laura Merson

Dr Srinivas Murthy

Professor Alistair Nichol

Ms Genevieve O'Neill

Dr Rachael Parke

Dr Tim Uyeki

Y, a ser nombrado, un representante de cada red participante

Centro Coordinador:

The Australian & New Zealand Intensive Care Research Centre
Department of Epidemiology and Preventive Medicine
School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University
Monash University, Level 6,
The Alfred Centre, 99 Commercial Road,
Melbourne, Victoria, 3004
AUSTRALIA
Telephone: +61 3 9903 0247
Facsimile: +61 3 9903 0071
Email: anzicrc@med.monash.edu.au

CONTENIDO

ABREVIATURAS	5
SINOPSIS	6
DESCRIPCIÓN INFORMATIVA.....	7
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	8
Justificación clínica y biológica	8
Relevancia.....	11
OBJETIVOS	11
Propósito	11
MEDICIÓN DE DESENLACES DEL ESTUDIO	12
Desenlace Primario:.....	12
Desenlaces Secundarios:	12
Desenlaces Terciarios	12
DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	12
Diseño del estudio	12
Población de estudio	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Inscripción en otros estudios en paralelo.....	13
SITIOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO	14
Tutoría y Desarrollo	14
ÉTICA	14
Principios Guías	14
Cumplimiento con todos los requerimientos locales	14
Confidencialidad de los datos de los pacientes	15
Consentimiento Informado	15
GESTIÓN DE DATOS	16
Métodos de recolección de datos	16
Recolección de datos.....	17
Registro de tamizaje	17
Calidad de los datos.....	17
Recolección de las variables de datos	18
Gestión de datos.....	18
Monitoreo	18
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	18
Cálculos de poder y tamaño de muestra.....	18
ESTUDIOS SECUNDARIOS	18
GOBERNABILIDAD DEL ESTUDIO	19
Comité Gerencial	19

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR Y EL CENTRO COORDINADOR	19
Responsabilidades de los Coordinadores Nacionales.....	19
Responsabilidades del Investigador del Sitio.....	19
Responsabilidades del Centro Coordinador	19
FINANCIAMIENTO.....	20
POLÍTICA DE PUBLICACIÓN.....	20
DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	20
REFERENCIAS	21
APÉNDICE	24
ESTRUCTURA DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESTUDIO	24
Centro Coordinador ANZICS-RC.....	24
Responsabilidades.....	24
Centro de Gestión de Datos	24
Responsabilidades.....	24
Responsabilidades.....	24
Miembros de las Redes	25
Coordinadores Nacionales.....	25
Miembros.....	25
Comité Gerencial	25
Responsabilidades.....	25
Miembros.....	25
Detalles de contacto.....	26
Investigador Jefe	26
Centro Coordinador	27
Esquema de Recolección de Datos de los Eventos.....	30
Nivel 0- Esquema de Eventos.....	30
Nivel 1 – Esquema de Eventos	31
Nivel 2 – Esquema de Eventos	32
Nivel 3 – Esquema de Eventos	33

ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de Varianza
ANZIC-RC	Australian and New Zealand Intensive Care-Research Centre
BPC	Buena Práctica Clínica
EARL	Ética, Administración, Regulatorio y Logística
ERC	<i>Enterobacteriaceae</i> resistente a carbapenems
FRC	Forma de Reporte de Caso
FRCe	Forma de Reporte de Caso electrónica
H1N1pdm09	Influenza A virus subtipo H1N1pdm09
H7N9	Influenza A virus aviar subtipo H7N9
H5N1	Influenza A virus aviar subtipo H5N1
ICH	Consejo Internacional de Armonización
InFACT	International Forum for Acute Care Trialists
ISARIC	International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium
MERS-CoV	Síndrome Respiratorio por Coronavirus del Medio Oriente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina
NR	Número de reproducción
OMS	Organización Mundial de la Salud
OUCRU	Oxford University Clinical Research Unit
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinamia
PREPARE	Platform for European Preparedness Against (Re-) emerging Epidemics
PRIME	clinical PROtocols and guidelines for Infectious disease Management
SARI	Infección Respiratoria Aguda Grave
SARS-CoV	Síndrome Respiratorio Agudo Asociado a Coronavirus
SDRA	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
UCI	Unidad de Cuidado Intensivo

SINOPSIS

<p>Antecedentes</p>	<p>La infección respiratoria aguda grave (SARI) continua siendo de relevancia primordial en salud pública a nivel mundial. En los últimos 10 años se han presentado múltiples brotes de SARI alrededor del mundo. Se estima que la pandemia por Influenza A H1N1 en 2009 resultó en más de 200,000 muertes a nivel mundial (1-3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define SARI como una infección respiratoria aguda de inicio reciente (dentro de 10 días) que requiere hospitalización, que se manifiesta por fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) o el antecedente de fiebre y tos (4-7). Existe consenso internacional que es importante para realizar estudios observacionales en pacientes con SARI como un componente esencial de la preparación en investigación durante una pandemia o epidemia.</p>
<p>Propósito</p>	<p>El propósito principal de este estudio es establecer una capacidad de respuesta para futuras epidemias/pandemias a través de un estudio observacional de SARI a nivel mundial. El propósito secundario de este estudio es describir los perfiles epidemiológicos y microbiológicos de los pacientes con SARI. El propósito terciario de este estudio es evaluar las barreras Éticas, Administrativas, Regulatorias y Logísticas (EARL) para conducir investigación durante una pandemia a nivel mundial.</p>
<p>Métodos</p>	<p>Este es un estudio observacional prospectivo, multicéntrico, de la incidencia en un periodo corto de tiempo de pacientes con SARI en los hospitales y unidades de cuidado intensivo (UCIs) participantes. El periodo de estudio ocurrirá, en invierno tanto en el hemisferio Norte como Sur. El periodo del estudio comprenderá un estudio de cohorte de 5 a 7 días, en el cual se incluirán los pacientes que cumplan la definición de caso de SARI, que sean de recién admisión a los hospitales/UCIs de los sitios participantes. El estudio se conducirá en 20 a 40 hospitales/UCIs de las redes de investigación establecidas a nivel mundial. Toda la información clínicas y datos de la muestras se registrarán si son tomadas como parte de la práctica clínica de rutina en cada sitio y serán complemente anónimas y solo datos des-identificados se enviarán a nivel central.</p>
<p>Desenlaces</p>	<p>Desenlace Primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar la factibilidad de conducir un estudio mundial de SARI. <p>Desenlaces Secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incidencia de SARI 2. Gravedad de la enfermedad y factores de riesgo para enfermedad grave debida a SARI 3. Proporción de Casos Fatales de SARI 4. Duración de la estancia en UCI/hospital debida a SARI 5. Microbiología del SARI, incluyendo la variabilidad en las pruebas 6. Tratamientos recibidos durante la hospitalización por SARI 7. Evaluar el impacto en la incidencia de definiciones alternas de caso de SARI 8. Evaluar las características operacionales de este estudio, incluyendo FRC, Guías para Llenado y criterios de captura para proporcionar información mediante la cual pueda alcanzarse una mejora interactiva en el diseño del estudio 9. Explorar la factibilidad de la extrapolación de resultados obtenidos en los sitios participantes a niveles poblacionales <p>Desenlaces Terciarios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar las barreras EARL y habilitadores que se prepararán para conducir a nivel mundial una investigación durante una pandemia

DESCRIPCIÓN INFORMATIVA

El SARI es un problema primordial de salud pública. En décadas recientes se han presentado múltiples brotes de infección respiratoria aguda grave (SARI). La causa más común de SARI es la influenza que es responsable por pandemias periódicas. Entre pandemias, el SARI continúa siendo una causa principal de muerte en todo el mundo y que genera una carga financiera importante sobre los sistemas de salud, dada los requerimientos sustanciales de hospitalización para los pacientes afectados. Existe una falta de información sobre la epidemiología y manejo de pacientes con SARI a nivel mundial, y una necesidad real de cuerpos internacionales que establezcan la infraestructura de investigación para conjuntar esta información de manera rápida durante la necesidad inmediata, o en una emergencia tal como la de nuevas causas de SARI con potencial epidémico.

Los brotes recientes de virus de influenza pandémicos y zoonóticos, SARS-CoV, y MERS-CoV han revelado que existe un desfase temporal significativo entre el inicio de un brote de enfermedad y la disponibilidad de datos necesarios para informar los manejos clínicos y las intervenciones de salud pública. Mediante la creación de herramientas pre-existentes, identificación y superación de barreras a tales proyectos y estableciendo redes de recolección de datos observaciones de SARI a nivel mundial, esperamos, a través del estudio SPRINT-SARI, estar mejor preparados para el próximo brote, informar a los clínicos y tomadores de decisiones a nivel mundial.

El estudio SPRINT-SARI es un ambicioso proyecto de colaboración internacional con el propósito de caracterizar a los pacientes con SARI como un problema mundial para mejorar la información en las estrategias de manejo y en última instancia mejorar la capacidad de los sistemas de cuidado de la salud para responder de manera rápida a las infecciones emergentes causantes de SARI.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Justificación clínica y biológica

SARI COMO UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA EMERGENTE COMÚN

Las enfermedades infecciosas se encuentran entre las principales amenazas del bienestar y prosperidad del ser humano. Las tendencias sociales como la globalización, migración, turismo, ganadería intensiva y cambios climáticos incrementan la probabilidad de brotes de enfermedades infecciosas emergentes o re-emergentes. El movimiento de gentes, animales y mercancía está acelerando y los individuos expuestos pueden viajar a cualquier parte del mundo en menos tiempo que el periodo de incubación de la mayoría de los patógenos peligrosos. Los brotes de enfermedades infecciosas usualmente emergen de forma inesperada y pueden, en ausencia de contenerlos en tiempo, evolucionar hacia epidemias o peor aún pandemias, que se caracterizan por un aumento rápido y agudo del número de pacientes sintomáticos infectados. Múltiples brotes de SARI causados por nuevos virus de influenza A o coronavirus han ocurrido en los últimos 10 años, los cuales han representado una amenaza sustancial a la salud pública, como hemos sido testigos de los brotes con H7N9, H5N1, SARS-CoV y MERS-CoV (6-8). A nivel mundial, la OMS estima que existen entre 3-5 millones de casos de enfermedad grave y 250,000-500,000 muertes anualmente como resultado de la influenza estacional (2). La emergencia de un virus nuevo de influenza A transmisible causó la pandemia por H1N1 en 2009, ocasionando un estimado de muertes por complicaciones respiratorias >200,000 y >80,000 cardiovasculares a nivel mundial (2, 3). El virus H1N1pdm09 circula actualmente como un virus de influenza A estacional, y continúa causando morbilidad grave y mortalidad e impactando la salud pública a nivel mundial.

DEFINICIÓN DE SARI

El SARI se define por la OMS como una infección respiratoria de inicio reciente (dentro de 10 días) que requiere hospitalización, con antecedente de fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) y tos (4, 9, 10). Las características operacionales de esta definición no se entienden del todo bien y han sido sujetas a numerosas revisiones en años recientes. Las definiciones alternativas de caso podrían tener implicaciones importantes sobre tasas más precisas de admisión a hospitales/UCIs y de tratamiento. Un estudio de vigilancia en 2012 recalcó que la definición de caso de SARI por la OMS y el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (OMS/ECDC) en 2009 capturó solo 55% de las admisiones hospitalarias positivas a H1N1pdm09 y 75% de las admisiones positivas a a H1N1pdm09 a las UCIs (11). Un estudio de cohorte poblacional conducido en Auckland ha indicado que el requerimiento de fiebre documentada y la ventada de tiempo de 10 días excluye frecuentemente a los pacientes que tienen una enfermedad causada por una infección aguda de la vía respiratoria inferior (McArthur, datos no publicados). Se requiere mayor trabajo para desarrollar una definición de caso óptima y comprender las características operacionales de definiciones alternas.

AGENTES ETIOLÓGICOS DEL SARI

El SARI puede ser causado por una amplia variedad de patógenos, incluyendo causas virales y bacterianas. Estos incluyen patógenos tales como los virus de influenza estacional y *S. pneumoniae*, patógenos emergentes como MERS-CoV, organismos difíciles para su tratamiento como *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterobacteraceae* resistentes a carbapenems (ERC), y nuevas cepas de virus influenza. Además, las coinfecciones o súper-infecciones con más de un patógeno son bastante comunes. El diagnóstico microbiológico depende frecuentemente de la disponibilidad y capacidades del laboratorio local. En la práctica clínica de rutina, un patógeno confirmado se identifica solo en una minoría de los casos, en parte debido a la evaluación microbiológica incompleta así como a la baja sensibilidad de algunas pruebas microbiológicas (4, 12, 13). Además, el SARI, tanto de etiología bacteriana como viral, es una causa principal de prescripción de antibióticos y el sobre-uso de antibióticos puede conllevar a un aumento de resistencia antimicrobiana.

MANEJO DEL SARI

La calidad de la evidencia que está disponible para guiar la terapia de los pacientes con SARI generalmente es baja. Como consecuencia, aún continúa la controversia alrededor de los mejores tratamientos para el SARI. Es claro que los clínicos toman decisiones considerando aspectos múltiples del tratamiento en ausencia de evidencia en relación con la superioridad de opciones de tratamiento alternas para mejorar los desenlaces centrados en los pacientes, como la mortalidad (12, 14-18). Como consecuencia de esta limitada evidencia para el manejo del SARI, existen variaciones sustanciales en el cuidado (12, 16, 19). Los tratamientos específicos para el SARI están limitados a antibióticos para infecciones bacterianas y antivirales para influenza,

así como estrategia de manejo específica de órganos de choque para la enfermedad grave, como en el caso de apoyo respiratorio o cardiovascular. Además, algunos tratamientos actuales pueden resultar más dañinos. Más aún, y en parte como consecuencia de estas variaciones en el cuidado, existe evidencia de variaciones en los desenlaces.

RESPUESTA DE INVESTIGACIÓN DURANTE UNA PANDEMIA

Una lección principal de la pandemia de H1N1 2009 fue que la investigación clínica y la recolección de datos en tiempo real son un componente vital de una respuesta efectiva de salud pública. Tal investigación puede ocurrir efectivamente solo los aspectos logísticos son planeados con antelación, que exista la infraestructura de investigación necesaria, y que la investigación propuesta tenga todas las aprobaciones éticas, administrativas y regulatorias que son necesarias para comenzar (20). La disponibilidad de datos de manera fácil de la investigación durante una pandemia son necesarias para las intervenciones óptimas en salud pública así como en el manejo clínico. Algunos ejemplos de preguntas de investigación crítica incluyen (21):

- ¿Qué tan grave es la pandemia?, ¿Cuál es la proporción casos-mortalidad?, ¿Cuál es la incidencia de enfermedad crítica en la población completa?, ¿Cuál es el número de reproducción (NR) de la infección?, ¿Cuáles sub-grupos están en riesgo de infección grave?
- ¿Cuáles son los componentes de la interacción hospedero-patógeno que determinan la susceptibilidad para una enfermedad grave y la gravedad?, ¿Cuál es la dinámica de cuantificación y excreción viral?, ¿Cómo es influenciada la excreción viral por la administración de medicamentos antivirales?
- ¿Cuál es la microbiología y sensibilidad antimicrobiana de las infecciones bacterianas secundarias?, ¿Está cambiando la virulencia y resistencia antiviral durante la pandemia debido a una evolución del virus?
- ¿Es válida la definición de caso?, ¿Cuáles son las características clínica, complicaciones y vías de la enfermedad crítica?, ¿Cuáles son los factores de riesgo para enfermedad crítica?, ¿Pueden los sistemas de un triage válido o de graduación de gravedad predecir que se desarrollará una enfermedad crítica?, ¿Existen biomarcadores que puedan ayudar en la estratificación del riesgo y del pronóstico?, ¿Qué tan específicas o sensibles son las pruebas diagnósticas?, ¿Cuáles son las muestras clínicas óptimas que brindan un diagnóstico?
- ¿Son efectivas las medidas de control de infecciones en pacientes hospitalizados?
- ¿Cuál fue el efecto sobre las operaciones y sistemas de cuidados a la salud no relacionados con el brote?, ¿Cuál fue el impacto sobre el paciente y el sitio de cuidado?, ¿Qué, si hay algo, se debe hacer diferente?
- ¿Cuáles tratamientos o estrategias de tratamiento, incluyendo cuidados de apoyo, son efectivos para pacientes con enfermedad crítica?, ¿Cuáles tratamientos son efectivos en la prevención de la progresión de estadios tempranos de la enfermedad al estado crítico?, ¿Cuáles son las relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) para los antimicrobianos usados comúnmente para la infección pandémica?, ¿Es la vacunación (una vez que se encuentra disponible) efectiva para prevenir la enfermedad crítica?, ¿Estuvieron o no disponibles elementos esenciales o tratamientos requeridos?

Se han establecido varias organizaciones, con membresías superpuestas, que tienen la misión de estar mejor preparadas para conducir investigación clínica en tiempos críticos durante futuras epidemias y pandemias.

International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC)

El International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC) se formó en 2011, en respuesta al reconocimiento mundial de necesidades insatisfechas para la investigación clínica en tiempo y efectiva durante los brotes de enfermedades infecciosas emergentes con potencial epidémico o pandémico. ISARIC representa un nuevo paradigma para la investigación clínica en colaboración efectiva, coordinada y en tiempo durante amenazas emergentes a la salud pública. Es una colaboración entre clínicos, investigadores clínicos, epidemiólogos, eticistas, estadísticos, clínicos con base en laboratorios, científicos básicos y expertos en salud pública. La misión de ISARIC es desarrollar la preparación operacional y coordinar la conducción de

investigación clínica esencial para caracterizar y responder a nuevas amenazas de enfermedades infecciosas epidémicas o pandémicas, así como informar y guiar el manejo óptimo basado en evidencias.

ISARIC esta facilitando la coordinación del estudio SPRINT-SARI. El estudio apoya la meta de ISARIC para mejorar la efectividad de la investigación clínica a nivel mundial durante una pandemia a través de:

- Establecer protocolos, con definiciones estandarizadas y metodología, para la conducción de investigación en tiempo real durante los brotes de enfermedades infecciosas emergentes;
- Coordinar un gran número de diversos hospitales a nivel mundial y/o redes con hospitales/UCIs con procedimientos éticos, administrativos, regulatorios y logísticos suficientes en sitio para implementar protocolos de estudio, especialmente incluyendo regiones donde este tipo de investigación clínica no se realiza tradicionalmente;
- Identificar y resolver barreras EARL a la investigación durante una pandemia, incluyendo aquellas que se identifiquen en el estudio SPRINT-SARI;
- Estudiar el SARI a nivel mundial, proporcionar evidencia sobre la microbiología, el tratamiento y desenlaces del SARI en sitios con amplios y limitados recursos;
- Permitir que se evalúe la capacidad y habilidades de investigación; y
- Asistir en el mantenimiento de los involucrados en las redes durante los periodos inter-pandémicos.

El International Forum of Acute Care Trialists (InFACT)

InFACT es una organización que abarca aproximadamente 25 consorcios de investigación cuyos miembros conducen investigación en el cuidado óptimo de pacientes enfermos de forma aguda. Los grupos miembros de InFACT provienen de todos los continentes, e incluyen organizaciones bien establecidas y exitosas como el ANZICS Clinical Trials Group y el Canadian Critical Care Trials Group, así como también consorcios emergentes en China, Latinoamérica, Asia, África Sub-Sahariana; también incluye consorcios académicos establecidos como el George Institute, ICNARC en el Reino Unido, y la Universidad de Pittsburgh. Los grupos miembros han publicado muchos de los ensayos más impactantes en cuidado crítico, incluyendo más de 40 publicaciones en el New England Journal of Medicine.

El alcance mundial de InFACT facilita el amplio compromiso en estudio como el SPRINT-SARI. Durante la pandemia de H1N1 2009, por ejemplo, InFACT lideró una iniciativa para conjuntar los datos a través de 5 registros regionales de pacientes con infección grave por H1N1, proporcionando una oportunidad sin precedente para describir la enfermedad en más de 5000 pacientes alrededor del mundo. Más allá de esto, InFACT ha estado involucrada activamente en la promoción y tutoría de grupo de ensayos emergentes en Latinoamérica y Asia, proporcionando asistencia científica y logística al lanzar sus esfuerzos iniciales en investigación observacional.

Los miembros de InFACT han jugado un papel central en el diseño del estudio SPRINT-SARI, y en comprometer a grupos fuera de Australia y Nueva Zelanda para apoyar el estudio. Nuestros objetivos, y nuestra contribución, será la de asegurar que el estudio SPRINT-SARI se base en la muestra más amplia de pacientes con enfermedad aguda para maximizar su generalización, y proporcionar la metodología crítica necesaria para ayudar a maximizar el rigor científico del proyecto.

Platform for European Preparedness Against (Re-) emerging Epidemics (PREPARE)

PREPARE es una plataforma de investigación clínica europea, que armoniza estudios de investigación clínica a gran escala en enfermedades infecciosas, preparada para responder de manera rápida a cualquier brote de enfermedad infecciosa grave, proporcionando evidencia en tiempo real para el manejo clínico de pacientes e informando de las respuesta de salud pública. PREPARE establecerá un infraestructura común de investigación clínica en Europa que cubre más de 600 sitios de cuidado primario y más de 300 hospitales en 27 estados de la UE y otros países europeos. Implementará estudios clínicos a gran escala "inter-epidémicos" y estudios de patógenesis orientada a pacientes y desarrollará diagnósticos a la cabecera de los pacientes. Además, desarrollará y probará soluciones para cuellos de botella éticos, administrativos, regulatorios, logísticos y

clínicos que prevengan respuestas de investigación clínica rápidas para enfrentar nuevas amenazas e implementar programas educativos y de entrenamiento para los miembros de la red clínica y líderes de opinión, patrocinadores y responsables de política externos, fortaleciendo la capacidad colectiva y racionalizando la respuesta futura. Los estudios en tiempos estables entrenarán a PREPARE para montar un despliegue coordinado y rápido de la élite de investigadores clínicos de Europa, dentro de las primeras 48 horas de un brote grave. PREPARE es financiado por la subvención del Programa FP7 de la Comisión Europea.

Paquete de trabajo 2 PREPARE PRIME: Protocolos y Guías Clínicas para el Manejo de Enfermedades Infecciosas en Europa. Este estudio apoya las metas de PRIME de describir la utilización actual de los servicios de salud, manejo clínico y desenlaces clínicos de los pacientes con SARI en Europa, desarrollando definiciones de caso clínico y guías de manejo armonizadas, y desarrollando protocolos pre-aprobados para estudios clínicos multicéntricos en Europa en respuesta a los brotes graves de SARI.

Relevancia

Debido a la gravedad y naturaleza transmisible del SARI – tal y como se demostró en la pandemia H1N1 2009, agravada con la incidencia anual del SARI durante las epidemias de influenza estacional – es claro que la investigación del SARI puede proporcionar beneficios a gran escala para mejorar la salud pública. Es esencial obtener rápidamente información precisa sobre la epidemiología del SARI y proporcionar información sobre como se diagnostican y tratan estos pacientes. Este estudio proporcionará información valiosa para mejorar el conocimiento de los factores asociados con “cómo” y “por qué” las infecciones respiratorias progresan hacia formas más graves de enfermedad crítica y muerte. Los beneficios adicionales incluyen estancias hospitalarias más cortas, reducción de los costos de financiamiento asociados con el tratamiento, prevención de la escalada del SARI y sus complicaciones, que en generar permitirán a los clínicos e investigadores servir a los pacientes/público con mayor conocimiento y seguridad. Además, establecer la infraestructura de investigación y crear un grupo de individuos expertos en la recolección de datos asegurará la sostenibilidad de la investigación en varias regiones.

OBJETIVOS

Propósito

El propósito principal de este estudio es establecer una capacidad de respuesta para investigación ante una futura epidemia y pandemia a través de un estudio observacional de SARI. A través de este propósito primario se espera:

- Obtener y mantener la aprobación ética de este estudio de tal forma que se pueda activar rápidamente en el evento de un brote futuro de SARI en la mayoría de los sitios posibles;
- Generar la capacidad de investigación en regiones y hospitales insuficientemente atendidas tradicionalmente en investigación clínica, incluyendo iniciativas de tutoría y de educación formales;
- Apoyar a ISARIC en el desarrollo de un plan de operaciones para una futura pandemia; e
- Identificar temas potenciales y poblaciones de pacientes para estudios multidisciplinarios que van desde ensayos clínicos de intervención hasta investigaciones de mecanismos fundamentales de la enfermedad en SARI.

El propósito secundario de este estudio es investigar la epidemiología clínica y perfiles microbiológicos de pacientes con SARI. A través de este propósito secundario, se espera:

- Comprender la incidencia del SARI
- Comprender la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo de enfermedad grave debida a SARI
- Determinar la Proporción Caso/Fatalidad del SARI
- Determinar la duración de la estancia en hospital/UCI debida al SARI
- Identificar la microbiología del SARI, incluyendo la variabilidad en las pruebas
- Identificar los tratamientos recibidos durante la hospitalización por SARI

- Evaluar el impacto sobre la incidencia de definiciones de caso alternas de SARI
- Evaluar la factibilidad de extrapolar los resultados obtenidos de los sitios participantes a niveles poblacionales.

Propósitos terciarios

- Evaluar las barreras Éticas, Administrativas, Regulatorias y Logísticas (EARL) para conducir investigación en una pandemia a nivel mundial.

MEDICIÓN DE DESENLACES DEL ESTUDIO

Desenlace Primario:

Evaluar la factibilidad de conducir un estudio mundial de SARI

1. El número de sitios capaces de participar y enviar datos para un análisis centralizado
2. Lo completo de los datos enviados

Desenlaces Secundarios:

1. Incidencia del SARI
2. Gravedad de la enfermedad y factores de riesgo asociados a enfermedad grave debida al SARI
3. Proporción Caso/Fatalidad del SARI
4. Duración de la estancia en hospital/UCI debido al SARI
5. Microbiología del SARI, incluyendo la variabilidad en las pruebas
6. Tratamientos recibidos durante la hospitalización por SARI
7. Evaluar el impacto sobre la incidencia de definiciones de caso alternas de SARI
8. Evaluar las características operaciones de este estudio, incluyendo FRC, Guías de Llenado, y criterios de captura para proporcionar información mediante una mejora interactiva en el diseño del estudio
9. Explorar la factibilidad de la extrapolación de los resultados obtenidos en los sitios participantes a niveles poblacionales

Desenlaces Terciarios

1. Determinar el requerimiento de la aprobación ética en cada sitio
2. Determinar el tiempo requerido para obtener la aprobación ética
3. Determinar barreras EARL adicionales
4. Identificar soluciones para futuros estudios observacionales e intervencionistas
5. Evaluar los cuestionarios usados para determinar barreras EARL adicionales

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional multicéntrico, prospectivo, de periodo corto de la incidencia de pacientes en hospitales y UCIs participantes con SARI. Este estudio se conducirá en 20 a 40 redes hospitalaria a nivel mundial y estima inscribir más de 1,000 pacientes durante el periodo del estudio. el propósito es inscribir todos los pacientes elegibles en cada sitio del estudio sin tener un número máximo de pacientes para inscripción en ninguno de los sitios. El periodo de estudio ocurrirá en 5 a 7 días durante el cual los pacientes que cumplan con los criterios de definición de caso de SARI que sean hospitalizados y que estén interesados en inscribirse en el estudio. Los hospitales participantes, de manera prospectiva, optarán realizar la inscripción de sujetos en un periodo de 5, 6 o 7 días, asumiendo que esta elección se realizará basados en su infraestructura de investigación. Las fechas de inicio planeadas serán predeterminadas por cada uno de los sitios, dentro una ventana de 8 semanas establecida por el comité gerencial para temporada del estudio. Los pacientes se estudiarán desde el tiempo de admisión al hospital hasta su egreso (censurado a los 60 días). La información

que se recolectará comprende datos demográficos, enfermedades concomitantes, gravedad de la enfermedad, fuente y tipo de muestras clínicas (vías respiratorias superiores versus inferiores y fecha de recolección), resultados de pruebas microbiológicas, administración de los principales tratamientos (incluyendo ventilación mecánica, tratamientos vasoactivos, tratamientos de rescate para hipoxemia, y diálisis), administración de antibióticos y antivirales (tratamiento adyuvantes, por ejemplo, inmunomoduladores, corticosteroides) y desenlaces en la UCI (si aplica) y egreso hospitalario. La intención es que el periodo de 5 a 7 días de la recolección de datos por el estudio SPRINT-SARI se repita de forma anual. Se recomienda a las redes y sitios que participen cada año pero una alternativa, e igualmente una opción aceptable, es que los sitios roten en una base año por año. Si las redes giran sitios esto sirve para ampliar, en la medida de lo posible, el número de sitios con la aprobación ética que estaría disponible en caso de un brote.

Población de estudio

Se planea inscribir tantos pacientes en tantos sitios como sea posible, que cumplan los criterios de inclusión, sin criterios de exclusión en el sitios participantes. Se anticipa que cada red participante contribuya desde 5 a 50 hospitales. La inscripción del sitio se determinará mediante la incidencia de la enfermedad durante el periodo de estudio, y su habilidad para recolectar los datos requeridos. Los criterios de inclusión específico pueden delimitarse en interacciones subsecuentes del estudio SPRINT-SARI basados en la evaluación de los diferentes criterios de definición de caso.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes admitidos recientemente a los hospitales participantes de cualquier edad, que se presenten con SARI durante el periodo de estudio, comenzando en 0000 o al iniciar el día señalado y concluir 120 horas (5 días), 144 horas (6 días), o 168 horas (7 días). Los pacientes serán elegibles para el estudio si cumplen la definición de caso para SARI como se describe a continuación (4, 9):

Sospecha de infección respiratoria o comprobada que requiere la admisión del paciente con:

- Dentro de los pasados 14 días;

Con uno o más de lo siguiente:

- Antecedente de febrícula o fiebre medida de $\geq 38^{\circ}$ C;
- Tos;
- Disnea (falta de aliento) o Taquipnea*

*Taquipnea definida como frecuencia respiratoria ≥ 50 respiraciones/minuto para participantes cuyas edades sean menores de un año; ≥ 40 respiraciones/minuto para 1-5 años, ≥ 30 respiraciones/minuto en pacientes de 5 hasta los 12 años de edad, y ≥ 20 respiraciones/minuto para pacientes de 13 años o mayores (22). Para niños y adultos que sean capaces de informar la disnea, la presencia ya sea de disnea o taquipnea pueden considerarse que cumplen criterio de inclusión.

Este estudio utiliza una ventana de tiempo más prolongada que la definición de la OMS (14 en lugar de 10 días) y una definición de caso más amplia que incluye disnea, taquipnea que permite una evaluación parcial de las características operacionales de la definición actual de la OMS. El Formato de Reporte de Caso (FRC) requiere la documentación de cumplimiento de los criterios de inclusión por cada participante al momento de la inscripción en el estudio SPRINT-SARI. Esto permitirá una análisis detallado de las diferentes definiciones de caso de SARI y las características operacionales asociadas.

Criterios de exclusión

No existen criterios de exclusión.

Inscripción en otros estudios en paralelo

Este es un estudio observacional. Se acepta la inscripción en paralelo en otros estudios, incluyendo ensayos clínicos de intervención.

SITIOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Este estudio pretende registrar tantos sitios como sea posible. La inscripción de hospitales participantes se realizará a través de la divulgación del estudio:

- Para las redes con hospitales/UCIs que actualmente son miembros de ISARIC, InFACT and PREPARE;
- A través de un portal en la red específico del estudio;
- A través de la divulgación en reuniones nacionales e internacionales.

Se anticipa que 30 a 40 hospitales de las redes en ISARIC aceptarán participar en este estudio. Potencialmente se inscribirán >1,000 sitios de estudio a nivel mundial, basados en las 45 redes hospitalarias que actualmente son miembros de ISARIC, sin restricciones específicas para su participación (23).

Tutoría y Desarrollo

Dada la naturaleza expansiva del estudio y el propósito de capturar los datos de los pacientes con SARI en todas las regiones a nivel mundial, el estudio incluirá un entrenamiento significativo y de componente educativo. La capacidad local de investigación se evaluará mediante un breve encuesta por correo electrónico, incluyendo información del equipo de investigación, acceso a tecnología para Formato de Reporte de Caso electrónico (FRCe), y la experiencia con investigación clínica, y enlazados con códigos por sitio. Dependiendo del interés en participar, el comité gerencial y los líderes de la red detectarán investigadores recientes y jóvenes para liderar la recolección local de los datos. Estos investigadores locales participarán en teleconferencia y sesiones vía web sobre la investigación clínica y tendrán acceso a material educativo relacionado con el diseño del estudio y la investigación clínica. Se distribuirá un pequeño paquete educativo según la participación con materiales relevantes. La infraestructura de investigación local será un blanco explícito del desempeño del estudio, incorporando la traducción del conocimiento en todos los aspectos de complementación del estudio. La recolección continua de datos acerca de la comodidad con la investigación clínica y otros componentes de la infraestructura de la investigación se integrarán con los procedimientos de monitoreo continuo durante el curso de los años que dure el estudio.

ÉTICA

Principios Guías

El Investigador Principal (IP) y el equipo gerencial del estudio serán los responsables de asegurar que el estudio se realice de acuerdo con el protocolo. Este estudio se realizará de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (Junio 1964, enmendada recientemente en octubre de 2013), y la las guías éticas más recientes y relevantes de investigación clínica en el país del sitio participante.

El IP en cada sitio es responsable de mantener una lista de los sujetos inscritos de forma segura que enlace el número de registro del hospital del paciente y el número del estudio de acuerdo con las guías de investigación en sus respectivos países (24).

Cumplimiento con todos los requerimientos locales

Los coordinadores nacionales o regionales en sus sitios definidos serán responsables de compartir los requerimientos de aprobación ética. Es responsabilidad del IP del sitio y del Coordinador de la Investigación asegurar que se garanticen las aprobaciones éticas antes de comenzar el estudio y que se hayan atendido todos los requerimientos locales para su realización.

Cada sitio participante requerirá la aprobación ética de este protocolo y de todos los niveles de recolección de datos (0-3, discutidos en la sección de Métodos de Recolección de Datos más abajo) del FCR de la OMS y de ISARIC Historia Natural de la Infección Respiratoria Aguda Grave y Muestreo Biológico (RÁPIDO, CENTRAL, SUPLEMENTARIO AL CENTRAL, DIARIO y EPIDEMIOLOGÍA) y cualquier otro documento del estudio. La aprobación ética para todos los niveles de recolección de datos asegurará se alcance la preparación ante una pandemia. Como resultado, en el evento de una epidemia o pandemia respiratoria, los hospitales participantes tendrán la capacidad de conducir investigación clínica inmediata usando cualquiera de los FRCs incluidos,

dependiendo de sus propios objetivos de investigación durante una epidemia/pandemia y su capacidad de investigación. Debe obtenerse la aprobación ética para participar en el estudio SPRINT-SARI y actualizarse anualmente o tan pronto lo solicite el proceso de aprobación ética y mantenerse para su renovación. La aprobación ética debe incluir la capacidad de activar el protocolo del estudio, por un periodo indefinido, en el evento de algún brote.

Si se requiere, es responsabilidad de cada IP del sitio y del Coordinador del Estudio obtener la aprobación ética correspondiente. No se les permitirá a los sitios del estudio registrar datos a menos que se cuente con la aprobación ética del protocolo y los documentos relacionados. En lo posible, cada sitio participante del estudio será apoyado por ANZIC-RC, Oficina del Proyecto si se requiere. Durante el estudio, cualquier enmienda o modificación del protocolo de estudio será notificado al Comité de Ética Independiente por el IP y aprobado por el Comité de Ética Independiente antes de su implementación. El IP producirá los reportes de progreso, y cualquier otro documento requerido por el Comité de Ética Independiente de acuerdo con sus guías establecidas. Es responsabilidad del IP en cada hospital participante mantener y actualizar el registro de toda la correspondencia y documentos aplicables con el Comité de Ética Independiente. Se recolectarán los datos de los requerimientos y el lapso de tiempo para las aprobaciones de las regiones participantes.

Confidencialidad de los datos de los pacientes

Ningún dato de identificación se capturará en la base de datos central. No se recolectarán nombres de los participantes, y se preservará la confidencialidad de la información de los registros médicos. Se mantendrá la confidencialidad del participante a menos que se solicite su declaración por regulación. Para adherirse a los requerimientos éticos de revisión internacionales y facilitar compartir/agrupar los datos del estudio SPRINT-SARI a nivel mundial el Sistema de Manejo de Datos CliRes convertirá las fechas capturadas (DD/MM/AAAA) en el FRCe a un formato des-identificado (D1, D2) a nivel del sistema. El dato original capturado (DD/MM/AAAA) será accesible únicamente el Coordinador del Estudio y el IP en el sitio usando los detalles de su cuenta única de la base de datos.

Regla de transferencia

Se propone que si un paciente es trasladado de un sitio participante del estudio SPRINT-SARI a otro sitio también participante, el ID del paciente asignado previamente al paciente se documente en el FRC completado por el hospital receptor al momento de su admisión.

Se les solicitará a todos los sitios participantes en el estudio SPRINT-SARI que incluyan la hoja de información del estudio en los documentos de traslado de los pacientes, notificando al nuevo hospital de la inclusión del paciente en el estudio SPRINT-SARI, el número de participación des-identificado de los pacientes, los detalles de contacto del IP y del centro coordinador del estudio SPRINT-SARI en el país. Si no está seguro si un paciente ha sido previamente inscrito en el estudio SPRINT-SARI favor de verificar si los pacientes del hospital o de la sala/unidad que transfiere están incluidos en la lista de los sitios participantes en el portal de la red del estudio SPRINT-SARI (www.sprintsari.org). Favor de usar el número de participante en el estudio SPRINT-SARI existente de los pacientes en el nuevo hospital cuando capture los datos en papel y/o FRCe.

Los sitios no tendrán acceso a ningún dato recolectado fuera de su hospital; es responsabilidad de cada hospital capturar los datos pertinentes al componente de admisión del hospital del paciente. Si un paciente se traslada a un hospital no participante no se recolectarán más datos.

Consentimiento Informado

Se espera que este estudio no requiera consentimiento informado individual. Este estudio es en efecto una auditoría clínica a gran escala, dado que todos los datos ya se registran como parte de la atención clínica de rutina, por lo tanto, se justifica la inscripción de los participantes mediante una excepción de consentimiento. La excepción de consentimiento puede estar disponible para los estudios en los que sólo se envía información y donde la participación en la investigación es anónima y no conlleva más de bajo riesgo. Cualquier sitio que considere necesario el consentimiento individual no podrá participar en SPRINT-SARI en esta etapa.

GESTIÓN DE DATOS

Métodos de recolección de datos

Se utilizarán instrumentos y procedimientos simplificados de recolección de datos en un intento de minimizar el trabajo en centros de estudio. Los datos se recolectarán de cada sitio utilizando el FRC y el FRCe de la OMS y y ISARIC Historia Natural de la Infección Respiratoria Aguda Grave y Muestreo Biológico. Este FRC comprende tres FRC. La capacidad de investigación sitios determinará qué FRC o combinaciones de FRC que van a completarse, a discreción del sitio. El FRC fue ensamblado por miembros ISARIC sobre la base del protocolo de la historia natural de la OMS, INFINITE (ANZICS), MOSAIC y otros (25, 26). El FRC se ensambló para ser un FRC básico con el propósito de evitar la duplicación de datos, y con la intención de ser fácil de usar y aplicable en todos los ámbitos, sin importar los recursos disponibles (27). El FRC se ha utilizado anteriormente en Singapur, Nueva Zelanda, Arabia Saudita, Vietnam y Norteamérica y adaptado por un grupo de trabajo para los efectos de este estudio con la aprobación ISARIC a todos los cambios realizados. El FRC estará disponible en el sitio web SPRINT-SARI (www.sprintsari.org).

Tomando en cuenta las diferentes capacidades, recursos e infraestructura de los sitios, el FRC comprende cuatro niveles:

Nivel	Nivel de Recursos del Sitio	FRCs completado para cada paciente
Nivel 0	Los sitios que no tengan recursos para recolectar los datos del Nivel 1	<ul style="list-style-type: none"> • FRC rápido
Nivel 1	Los sitios que no tengan recursos para recolectar los datos del Nivel 2	<ul style="list-style-type: none"> • FRC central y • FRC diario (día 1 solamente).
Nivel 2	Sitios con recursos disponibles para completar todos los formatos	<ul style="list-style-type: none"> • FRC central; • FRC diario, día 1 y 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Admisión hospitalaria; y ○ FRC diario, día 1 y 2 de admisión a UCI (si aplica).
Nivel 3	FRCs adicionales opcionales, los sitios pueden escoger completar los FRCs del Nivel 3 de acuerdo con sus intereses científicos	<ul style="list-style-type: none"> • FRC epidemiológico.

El FRC estará disponible en todos los sitios que participan como FRC en papel, está actualmente disponible en una variedad de idiomas y será traducido a los idiomas apropiados para todos los sitios participantes. La traducción del papel y FRC electrónicos del inglés en el idioma requerido será responsabilidad de los investigadores nacionales líderes y verificados en su consistencia por un investigador competente del país correspondiente. Todos los datos serán recogidos por personal capacitado en cada sitio de estudio y estas personas capturarán todos los datos necesarios descritos en el protocolo en el FRC directamente de los datos fuente. Personal capacitado en los sitios con las capacidades en tecnología de la información pueden ingresar todos los datos necesarios directamente en la base de datos protegida en línea, conocida como el FRCe; el FRC en papel es la opción alterna para la captura directa de datos con la transcripción posterior, al finalizar, en el FRCe. La información registrada en el FRC debe reflejar con precisión las notas medicas/hospitalarias de los participantes. El Coordinador del Estudio o Investigador del Sitio tendrán la posibilidad de elegir el proceso que utilizan para capturar los datos en el FRCe, donde los datos pueden capturarse completos de una sola vez o de manera intermitente. Si se utiliza, el documento original basado en FRC se almacenará en una oficina cerrada en cada sitio de estudio. La intención de este proceso es el de mejorar la calidad del estudio clínico, proporcionando retroalimentación inmediata a los investigadores sobre la evolución de los datos presentados

y para mejorar la capacidad de recolectar información de seguridad a principios de manera más oportuna para cumplir plenamente con la intención de requisitos de BPC.

Recolección de datos

Los datos se capturarán en una base de datos en línea FRCe gestionada por la Oxford University Clinical Research Unit, en Vietnam (OUCRU). Para los países que no puedan cargar los datos en una base de datos centralizada tendrán el derecho de conservar una base de datos disponible localmente en un servidor nacional con agregados de datos totalmente anónimos exportados centralmente para su análisis. Cada sitio se identificará mediante un código de red de 3 dígitos, un código de sitio de 3 dígitos, y cada paciente se le asignará un código de paciente de 4 dígitos secuencial que componen el número de identificación del paciente en el momento de la inscripción en SPRINT-SARI. Se especificará el código de sitio en cuanto a si se trata de una UCI, sala de hospital u otra instalación. El código de sitio se obtiene mediante el registro en el sistema de gestión de datos FRCe. El número de pacientes se deben asignar secuencialmente para cada sitio a partir de 0001. En el caso de un único sitio de reclutamiento de pacientes en diferentes salas, o cuando sea de otro modo difícil asignar números secuenciales, es aceptable asignar números en bloques. También se pueden utilizar caracteres alfabéticos (por ejemplo, la Unidad de Cuidados Intensivos asignará A001 en adelante, los pacientes de pabellón se asignarán B001 en adelante). El número de identificación completo del paciente por lo tanto será un número de 10 dígitos, con el formato que indique lo siguiente: código de red - código del sitio - código de cada paciente [] [] [] - [] [] [] - [] [] [] [] (por ejemplo, 001-012-0001). El registro de los nombres de los pacientes y los números del estudio no saldrán del hospital participante.

El acceso al sistema de captura de datos estará protegido por nombre de usuario y contraseña. El nombre de usuario y la contraseña serán asignados durante el proceso de registro para los coordinadores de estudio individuales o investigadores del sitio. Toda la transferencia electrónica de datos entre el sitio de estudio y base de datos será protegida por nombre de usuario y contraseña. Cada centro mantendrá una carpeta regulatoria en el sitio que incluye un protocolo, la documentación de la aprobación ética y el FRC en papel. Se utilizará una lista de participantes en cada sitio de estudio que coincida con los códigos de identificación en la base de datos de pacientes individuales con el fin de registrar los resultados clínicos y suministrar cualquier dato faltante. La lista de participantes se mantiene a nivel local y no podrá ser transferida a ningún otro lugar.

El Coordinador de Estudio compilará un registro de inscripción incluyendo el nombre del paciente, fecha de nacimiento, número de identificación del hospital y el número de estudio único. Los datos subsecuentes se identificarán únicamente por el número único del estudio. El registro de inscripción y los datos del estudio se mantendrán por separado.

Registro de tamizaje

No se mantendrá un registro de tamizaje.

Calidad de los datos

Varios procedimientos para asegurar la calidad de los datos y la estandarización del protocolo ayudarán a minimizar sesgos. Estos incluyen:

1. Se llevará a cabo una reunión de inicio en línea para todos los coordinadores de estudio antes del comienzo del estudio para asegurar la consistencia en los procedimientos;
2. Un diccionario de datos detallados definirá los datos que deberán ser recolectados en el FRC;
3. Se implementarán controles de calidad en el sistema de gestión de datos y habrá controles de calidad de puntos de datos críticos capturados en el FRC para asegurar la estandarización y la validez de los datos recolectados;

Un conjunto de datos alcanzable será fundamental para el éxito del estudio. Se han identificado los puntos de datos clave con la finalidad de no desalentar la participación de los centros por una carga excesiva de recolección de datos. Se pueden generar consultas de datos, dependiendo de la disponibilidad de recursos. Cualquier información que no está disponible para el investigador no será considerado como perdido. No se establecerán supuestos para los datos perdidos.

Recolección de las variables de datos

El número y tipo de las variables de datos recolectados varía entre los tres Niveles. Todos los Niveles incluyen todos los puntos de datos recolectados en el Nivel 0 (FRC RÁPIDO). Apéndice: El Esquema de Datos de Eventos (página 31-34) proporciona un resumen y esquema de tiempos recolección de los datos para cada Nivel.

Gestión de datos

La captura de datos y gestión de datos serán coordinadas por ISARIC, en el OUCRU, incluyendo la programación y apoyo a la gestión de datos. En nombre del Comité Gerencial, ANZIC-RC y ISARIC, el OUCRU actuará como custodio de los datos. El Comité Gerencial del estudio será responsable por el contenido y la integridad de los datos. Habrá evaluaciones periódicas de carga de datos para asegurar que la infraestructura está organizada para manejar grandes cantidades de datos ingresados en periodos de tiempo pequeños.

SPRINT-SARI se adhiere a las políticas de investigación e intercambio de datos de ISARIC, Política para el Uso Compartido de Muestras y Datos, Versión 4, 21 de julio de 2014 (28). Se dará pleno reconocimiento a los investigadores clínicos que contribuyan por sus esfuerzos de investigación y se les dará la oportunidad de acceder a los datos. La propiedad de los datos transferidos a la FRCe será retenido por el sitio que contribuyó en su desarrollo. Las redes conservarán el derecho de solicitar los datos crudos para todos los sitios incluidos en su red con fines de investigación, a condición de que la propuesta de investigación sea revisada y aprobada por el comité gerencial y ISARIC posterior a la publicación del manuscrito primario.

Todos los análisis de los datos agrupados se llevará a cabo con el acuerdo explícito de cada sitio que contribuyó a su desarrollo. ISARIC conservará el derecho a utilizar todos los datos agrupados con fines científicos y otros propósitos. Todos los miembros del grupo de estudio tendrán derecho a acceder a los datos agrupados con fines de investigación proporcionando una propuesta de investigación que haya sido revisada y considerada satisfactoria por parte del comité gerencial posterior a la publicación del manuscrito primario. Sólo se presentarán públicamente un resumen de los datos. Los datos de los pacientes individuales proporcionados por los sitios participantes seguirán siendo propiedad de la institución respectiva.

Monitoreo

El monitoreo de datos se llevará a cabo en un subconjunto seleccionado de forma aleatoria (hasta 5 %) de los casos, a través de la discusión con el investigador del sitio local para discutir las técnicas de recolección de datos. Dado el alcance del estudio, no será factible las visitas a los sitios directamente.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Los datos que se recogen son todos aquellos recogidos como parte de la atención clínica de rutina. Las variables categóricas se describirán como proporciones y se compararán mediante las pruebas de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se describirán como media y desviación estándar si presentan una distribución normal o mediana y rango intercuartílico si no se distribuyen normalmente. Las comparaciones de variables continuas se realizarán mediante ANOVA de una vía o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda. Se realizará un modelo de regresión logística para evaluar la asociación independiente entre los factores pronósticos y los resultados, teniendo en cuenta la naturaleza jerárquica de los datos. La significancia se fijó en $p < 0,05$.

Cálculos de poder y tamaño de muestra

El estudio utilizará una muestra de conveniencia, sujeto a la aprobación ética, de pacientes consecutivos en los sitios participantes. Los análisis principales son descriptivos y, como consecuencia, algo menos dependientes del tamaño de la muestra. Los análisis de los factores asociados con el desenlace se llevarán a cabo dependiendo que exista una inscripción suficiente para justificar que estos análisis se lleven a cabo .

ESTUDIOS SECUNDARIOS

SPRINT-SARI anima a los sitios y redes participantes a llevar a cabo estudios secundarios. Los estudios secundarios deberán presentarse en una propuesta formal al los Comité Gerencial y ISARIC e incluir a un

miembro del Comité Gerencial de SPRINT-SARI como investigador en el estudio secundario. Los estudios secundarios no deben publicar sus resultados hasta después de la publicación del manuscrito principal SPRINT-SARI. Todas las publicaciones secundarias del estudio deben cumplir con la Política de Publicación de ISARIC (Versión 2, 21 de julio de 2014) y la Política de Uso Compartido de Muestras y Datos, Versión 4, 21 de julio de 2014 (28, 29).

Las propuestas de estudios secundarios deben incluir::

- Si se buscará financiamiento independiente;
- Antecedentes y justificación del estudio;
- Hipótesis y la investigación que se trate;
- Métodos y una descripción detallada del análisis estadístico a realizar;
- Relevancia del estudio; y
- Descripción de los requisitos éticos específicos para el estudio secundario, si es necesario

GOBERNABILIDAD DEL ESTUDIO

Comité Gerencial

El estudio SPRINT-SARI será coordinado por el ANZIC-RC. Un Comité Gerencial que comprende los investigadores y el gerente del proyecto nombrados que se harán cargo de la dirección y gerencia del estudio. Las funciones de este equipo incluyen la administración de todas las tareas del proyecto, la comunicación entre los socios del proyecto (incluyendo los patrocinadores, los miembros del comité gerencial, los coordinadores nacionales y locales , etc.), el cotejo de datos y la gerencia del mismo. El Comité Gerencial es responsable de la conducción científica y la coherencia del proyecto. El Comité Gerencial asegurará la comunicación entre el (los) patrocinador (es), el equipo gerencial de estudio y los coordinadores, según sea necesario.

RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR Y EL CENTRO COORDINADOR

Responsabilidades de los Coordinadores Nacionales

El Comité Gerencial se pondrá en contacto con cada red participante para identificar a una persona que dirigirá el proyecto para esa red. El coordinador de la red nacional es responsable de identificar el investigador en los sitios participantes, asegurando la distribución de materiales de estudio (según sea necesario), la investigación de los requisitos reglamentarios éticos del país y la garantía de cada sitio se ha adherido a los requisitos éticos, la comunicación con sitios dentro de su país, comunicarse con el Comité Gerencial, ISARIC y la ANZIC-RC. Los coordinadores de la red a nivel nacional serán el contacto principal para cada sitio en el país y/o de la red. Además, el coordinador nacional será responsable de cotejar los datos EARL en la región.

Responsabilidades del Investigador del Sitio

El investigador del sitio se compromete a llevar a cabo el estudio, de acuerdo con este protocolo, las guías ICH para la BPC y los requisitos reglamentarios aplicables. Se requiere que el investigador asegure el cumplimiento de todos los procedimientos exigidos por el protocolo y todos los procedimientos del estudio proporcionados por ISARIC y ANZIC-RC .

El investigador se compromete a proporcionar datos fiables y toda la información requerida por el protocolo de estudio de una manera precisa y legible de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

Responsabilidades del Centro Coordinador

El gerente del proyecto de ANZIC-RC y representantes de ISARIC tomarán todas las medidas razonables para garantizar el buen desarrollo del protocolo de estudio.

Antes del inicio del estudio en cada sitio participante, ANZIC-RC y ISARIC se asegurará de que cada coordinador de red a nivel nacional, investigador principal del sitio y personal del estudio entiendan todos los aspectos del protocolo del estudio y procedimientos y el uso del FRC y otros materiales de estudio.

El progreso del sitio de estudio será supervisado por ISARIC y el Gerente del Proyecto de ANZIC-RC. Durante el estudio, se establecerá contacto con los coordinadores nacionales a través de correos electrónicos o llamadas telefónicas, para revisar el progreso del estudio, el cumplimiento del investigador del centro y de los pacientes con los requerimientos del protocolo de estudio y cualquier problema relacionado. Se apoyará a los investigadores a mantener un alto nivel de calidad ética, científica, técnica y normativa en todos los aspectos del estudio.

ISARIC revisará el FRC basado en la retroalimentación de los sitios participantes y el centro de investigación de la finalización del estudio. Los investigadores SPRINT-SARI ofrecerán sugerencias sobre cómo, si es posible, mejorar la calidad de los datos, apego al FRC para ISARIC.

FINANCIAMIENTO

La coordinación central del proyecto es apoyada por el Australian National Health and Medical Research Council, que ha proporcionado una subvención restringida al ANZIC-RC para facilitar el desarrollo y la realización de este proyecto. El titular de la subvención es el profesor Steve Webb. Algunos aspectos del estudio en Norteamérica pueden ser apoyados por la North American Cooperative for Emergency Preparedness con el apoyo de un contrato con la Association of Public Health Laboratories con fondos del acuerdo de cooperación con los Centers for Disease Control and Prevention celebrado por el Prof. J. Perren Cobb. ISARIC con el apoyo de una variedad de fuentes, incluyendo el Wellcome Trust y el marco de la Unión Europea FP7. PREPARE es financiado por una subvención de la Unión Europea FP7 que está dirigido por el profesor Herman Goossens. No está previsto que se realice cualquier pago por paciente para apoyar los costos del sitio.

POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

El estudio se llevará a cabo en nombre de los investigadores SPRINT- SARI, en nombre de la ANZIC-RC y ISARIC. Las publicaciones utilizando datos recogidos por SPRINT-SARI se publicarán en nombre de los investigadores SPRINT-SARI con un Comité de Redacción que asumirá la responsabilidad de todos los manuscritos. Todos los miembros del Comité Directivo se les dará la oportunidad de contribuir a la labor del Comité de Redacción y todos los miembros del Comité de Redacción que realicen una contribución a la redacción serán reconocidos con la autoría. Todas las publicaciones de estudio se adherirán a la Política de Publicación de ISARIC (Volumen 2, 21 de julio de 2014) (29).

DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Indicador del Periodo de Tiempo	Metas del Proyecto
Junio 2015	Desarrollo de materiales del estudio, adaptación del FRC
Julio 2015	Proyecto distribuido a las redes
Septiembre 2015	Proyecto distribuido a los sitios
Noviembre 2015	Entrenamiento en el material del estudio
Se anunciará	Reclutamiento hemisferio norte invierno 2015/16
Se anunciará	Reclutamiento hemisferio sur invierno 2016
Se anunciará	Reclutamiento no temporal
Septiembre 2016	Análisis de datos
Noviembre 2016	Envío del manuscrito

REFERENCIAS

1. Bolotin S, Pebody R, White PJ, McMenamin J, Perera L, Nguyen-Van-Tam JS, et al. A new sentinel surveillance system for severe influenza in England shows a shift in age distribution of hospitalised cases in the post-pandemic period. *PloS one*. 2012;7(1):e30279.
2. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(9):687-95.
3. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS medicine*. 2013;10(11):e1001558.
4. Huang Q, Baker M, McArthur C, Roberts S, Williamson D, LeComte L, et al. Implementing hospital-based surveillance for severe acute respiratory infections caused by influenza and other respiratory pathogens in New Zealand. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*. 2014;5(1).
5. Investigators AI, Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *The New England journal of medicine*. 2009;361(20):1925-34.
6. Peiris JS. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2003;28(3):245-7.
7. Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Sejourne C, Ettahar N, Lemaire X, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet*. 2013;381(9885):2265-72.
8. Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(24):2277-85.
9. Turner N, Pierse N, Bissielo A, Huang QS, Radke S, Baker MG, et al. Effectiveness of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in preventing influenza hospitalisations and primary care visits in Auckland, New Zealand, in 2013. *Euro Surveillance*. 2014;19(34):pii=20884.
10. WHO regional office for Europe. WHO regional office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. Internet communication. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, May 2011.
11. Nachtnebel M, Greutelaers B, Falkenhorst G, Jorgensen P, Dehnert M, Schweiger B, et al. Lessons from a one-year hospital-based surveillance of acute respiratory infections in Berlin- comparing case definitions to monitor influenza. *BMC public health*. 2012;12:245.
12. Canadian Critical Care Society. Guidance for the Management of Severe Acute Respiratory Infection in the Intensive Care Unit. Ontario, Canada: Canadian Critical Care Society, 2014 January Report No.

13. Infection Control Subcommittee. The control and prevention of MRSA in hospitals and the community SARI infection control subcommittee. Ireland: HSE 2005 0954017773.
14. Blasi F, Garau J, Medina J, Avila M, McBride K, Ostermann H, et al. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res.* 2013;14:44.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine.* 2013;41(2):580-637.
16. The World Health Organization. INTERIM GUIDANCE DOCUMENT: Clinical management of severe acute respiratory infections when novel coronavirus is suspected: What to do and what not to do. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Diseases DoPaE; 2014.
17. Department of Health and Ageing Pandemic Influenza. Interim Infection Control Guidelines for Pandemic Influenza in Healthcare and Community Settings. Commonwealth of Australia, Canberra: Department of Health and Ageing, 2006 2006. Report No.: Contract No.: 3842.
18. Influenza Specialist Group (ISG). Discussion Paper: Treatment of Influenza in interpandemic periods 2006 2 October 2014:[8 p.]. Available from: <http://www.isg.org.au/assets/assets/Discussion-Paper-low-res.pdf>.
19. Butler C, Hood K, Kelly M, Goossens H, Verheij TJ, Little P, et al. Treatment of acute cough/lower respiratory tract infection by antibiotic class and associated outcomes: a 13 European Country Observational study in primary care. *Journal Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;65:6.
20. Lurie N, Manolio T, Patterson AP, Collins F, Frieden T. Research as a part of public health emergency response. *The New England journal of medicine.* 2013;368(13):1251-5.
21. Gabriel LE, Webb SA. Preparing ICUs for pandemics. *Current opinion in critical care.* 2013;19(5):467-73.
22. Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) (Revised). Improving child health IMCI: The integrated approach. Geneva, Switzerland: 2014.
23. ISARIC. Network and Council representatives [cited 2014 02 October]. Available from: <https://isaric.tghn.org/about/council-network-membership/>.
24. Therapeutic Goods Administration. The Australian Clinical Trial Handbook: A simple, practical guide to the conduct of clinical trial to International standards of Good Clinical Practice (GCP) in the Australian Context. In: Ageing DoHa, editor. Canberra, Australia Therapeutic Goods Administration; March 2006. p. 36.
25. Anzic Influenza Investigators, Webb SA, Pettila V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *The New England journal of medicine.* 2009;361(20):1925-34.
26. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine.* 2004;350(23):2343-51.
27. Dunning JW, Merson L, Rohde GG, Gao Z, Semple MG, Tran D, et al. Open source clinical science for emerging infections. *The Lancet Infectious diseases.* 2014;14(1):8-9.

28. ISARIC. ISARIC Sample and Data Sharing Policy. Version 4. Oxford, London: ISARIC. p. 5.
29. ISARIC. ISARIC Publication Policy. Version 2. Oxford, London: ISARIC. p. 3.

APÉNDICE

ESTRUCTURA DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESTUDIO

Centro Coordinador ANZICS-RC

Responsabilidades

Responsable de todos los aspectos gerenciales del estudio, incluyendo

- Protocolo final
- Gestión del sitio web del estudio
- Capacitación
- Entrenamiento al Coordinador Nacional sobre los procedimientos del protocolo de estudio
- Gestión de los asuntos regulatorios
- Organización de reuniones de investigadores
- Enlace con datos independientes y comité de monitoreo de seguridad
- Análisis de los datos y colaboración en publicaciones
- Brindar apoyo a los Coordinadores Nacionales

Centro de Gestión de Datos

Responsabilidades

Responsabilidad de todos los aspectos de la gestión de datos, incluyendo:

- Diseño y producción del Formato de Reporte de Caso
- Diseño y producción del Formato de Reporte de Caso electrónico
- El desarrollo de bases de datos, mantenimiento y administración
- Gestión de datos
- Asignación de red y sitios números

Redes

Responsabilidades

Responsable de todos los aspectos de las actividades de la red, incluyendo:

- Servir de enlace con el estudio del comité gerencial y el gerente de proyectos
- En cuanto a todas las cuestiones
- Coordinar los sitios participantes para su estudio
- Ayudar y servir de enlace con la interpretación de las cuestiones éticas a las necesidades locales
- Identificar y Anime sitios Participar en SPRINT-SARI
- Completar el componente de nivel de red de actividades EARL

Miembros de las redes

Coordinadores Nacionales

- Identificación de coordinadores de estudio y los investigadores principales en cada sitio
- Prestar apoyo a todos los sitios dentro del país y/o de la red

Miembros

Comité Gerencial

Responsabilidades

Responsable de la supervisión de todos los aspectos de la gestión del estudio que incluyen:

- Coordinación con el personal del centro coordinar, comité directivo y ISARIC
- Las solicitudes de subvención, negociaciones y comunicaciones
- Informes a los organismos patrocinadores
- Presupuesto Estudio
- Desarrollo y aprobación del protocolo de estudio y materiales finales
- Elaboración y aprobación de los sistemas de gestión de datos
- Aspectos de gestión del estudio en general

Miembros

Dr	Kenneth	Baillie	Clinical Lecturer, Critical Care Medicine	University of Edinburgh / The Rosin Institute
Dr	Gail	Carson	Clinical Lead, ISARIC Coordinating Centre	University of Oxford/ISARIC Coordinating Centre
Dr	Michael	Christian	Physician, Critical Care and Infectious Diseases	Mount Sinai Hospital & University Health Network Toronto
Dr	J. Perren	Cobb	Director, Surgical Intensive Care Unit, Massachusetts General Hospital	Associate Professor of Surgery and of Anesthesia, Harvard Medical School
Dr	Jake	Dunning	Senior Clinical Research and	Centre for Tropical

			Honorary Consultant in Infectious Diseases and General Medicine	Medicine and Global Health, University of Oxford
Dr	Robert	Fowler	Sunnybrook Health Sciences Centre	University of Toronto
			Assistant Professor, Department of Medicine and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine,	
Professor	Peter	Horby	Professor of Emerging Infectious Disease and Global Health,	Epidemic Disease Research Group Oxford, Oxford University
Dr	John	Marshall	Professor of Surgery / Chair Canadian Critical Care Trials Group / Chair International Forum of Acute Care Trialists	University of Toronto St Michael's Hospital
Dr	Colin	McArthur	Department of Critical Care Medicine at Auckland City Hospital / Chair Australian and New Zealand Intensive Care Society-Clinical Trials Group	Auckland District Health Board
Ms	Laura	Merson	Head of Clinical Trials Unit, Group Head / PI and Member of congregation	Oxford University Clinical Research Unit, Viet Nam
Dr	Srinivas	Murthy	Assistant Professor, Critical Care and Infectious Diseases	University of British Columbia
Dr	Alistair	Nichol	Professor	University College Dublin
Ms	Genevieve	O'Neill	Project Manager	ANZIC-RC, Monash University
Dr	Rachael	Parke	Nurse Senior Research Fellow	Auckland District Health Board
Dr	Steve	Webb	Clinical Professor and Adjunct Professor	University of Western Australia / ANZIC-RC
Dr	Tim	Uyeki	Chief Medical Officer, Influenza Division/ Associate Clinical Professor of Paediatrics	Centers for Disease Control and Prevention/University of California, San Francisco

Detalles de contacto

Investigador Jefe

Dr Steven Webb

Clinical Professor, University of Western Australia

Royal Perth Hospital

197 Wellington Street

Perth, Western Australia, 6000 Australia

Telephone: +61 8 9224 1056

Facsimile: +61 8 9224 3668

Email: steve.webb@uwa.edu.au

Centro Coordinador

Genevieve O'Neill

Project Manager

The Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre

Department of Epidemiology and Preventive Medicine

School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University

Monash University, Level 6

The Alfred Centre, 99 Commercial Road

Melbourne, Victoria, 3004 AUSTRALIA

Telephone: +61 3 9903 0247

Facsimile: +61 3 9903 0071

Email: genevieve.oneill@monash.edu

PÁGINA DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ GERENCIAL

Nosotros, el comité gerencial hemos leído el protocolo adjunto y lo autorizamos como el protocolo oficial para el estudio titulado Estudio en un Periodo Corto de la Incidencia de Infección Respiratoria Aguda Grave (SPRINT-SARI)

Investigador Jefe Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Steven Webb

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Dr Kenneth Baillie

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Dr Gail Carson

Comité Gerencial Original firmado **Date** 5 Ago 2015
Dr Michael Christian

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Dr. J. Perren Cobb

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Dr Jake Dunning

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Dr Robert Fowler

Comité Gerencial Original firmado **Date** 31 Jul 2015
Professor Peter Horby

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
Professor John Marshall

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Dr Colin McArthur

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Ms Laura Merson

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Dr Srinivas Murthy

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Professor Alistair Nichol

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Ms Genevieve O’Neill

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Dr Rachael Parke

Comité Gerencial Original firmado **Date** 30 Jul 2015
 Dr Tim Uyeki