



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA

Doctorado en Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias

TESIS DOCTORAL

“Oscillococcinum para la reducción de IRVAs en pacientes con EPOC e impacto sobre sus exacerbaciones: Estudio observacional prospectivo”

DOCTORANDO

Gualberto Díaz Sáez

DIRECTOR: Javier Lanuza Giménez

Madrid, 23 de octubre de 2024

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se llevó a cabo mientras yo era Director Médico en Laboratorios Boiron, aunque salí de la compañía antes de su publicación y del comienzo de este doctorado. Deseo dar las gracias en primer lugar a Laboratorios Boiron por confiar en nuestro equipo para poner en marcha un proyecto conceptualmente novedoso y ambicioso. Agradecer además la financiación del estudio y de su publicación en open-access, su apoyo a lo largo del desarrollo del mismo y la provisión del producto de investigación. Agradecimiento especial a Sylvaine Balmi (Scientific and Medical Affairs), que en ese momento formaba parte de mi equipo, por acompañar estrechamente el desarrollo del estudio y su publicación, y contribuir a que este proyecto llegara a buen puerto.

A todos los investigadores que han participado en el estudio y asesorado su diseño. Sin pacientes y sin datos no hay estudio posible, y más allá de eso aportaron ilusión y motivación que lo hicieron todo más fácil y que posibilitaron participar en diversos foros y congresos con los resultados obtenidos.

A Dynamic Solutions por su aportación a la redacción del protocolo y al análisis estadístico, y sobre todo por su paciencia conmigo, con mis prisas, con mis dudas, con mis correcciones y con mis “*y además podríamos...*”. En particular, gracias a Marisa, a Dolo y a Leyre.

A mis compañeros de Meisys, por su ayuda en la revisión bibliográfica y en la revisión de la redacción.

A mi familia, por su apoyo y por permitirme restar horas de presencia para poder redactar esta tesis. Sobre todo a Támar, que es quien ha tenido que compensar mis horas de ausencia.

A la Universidad Francisco de Vitoria por confiar en este proyecto de investigación, por acompañar la gestión administrativa y por su comprensión de las dificultades que lo alargado un poco más de lo debido.

A mi director de tesis, Javier, y a mi tutora, Diana, por ponerse a mi disposición para la realización de este doctorado, a pesar de investigar un producto sujeto a no poca polémica.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN	5
3. SUMMARY	9
4. INTRODUCCIÓN	13
4.1. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	15
4.1.1. Epidemiología	15
4.1.2. Fisiopatología	15
4.1.3. Manifestaciones clínicas	18
4.1.4. Diagnóstico	18
4.2. EXACERBACIONES DE LA EPOC	20
4.2.1. Etiología de las exacerbaciones	22
4.3. TRATAMIENTO DE LA EPOC	24
4.3.1. Tratamiento de la EPOC estable	24
4.3.2. Tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC	26
4.4. HOMEOPATÍA EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA	26
4.4.1. Oscillococcinum® en patología respiratoria	27
4.4.2. Oscillococcinum® en EPOC	28
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	31
5.1. HIPÓTESIS	33
5.2. OBJETIVO PRINCIPAL	33
5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS	33
6. MATERIAL Y MÉTODOS	35
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	37
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	38
6.2.1. Criterios de inclusión	38
6.2.2. Criterios de exclusión	39
6.3. CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO	39
6.4. TRATAMIENTO ADMINISTRADO	39
6.4.1. Identidad del producto de investigación	40
6.5. PLAN ESTADÍSTICO	42
6.5.1. Definición de las variables	42
6.5.2. Justificación del tamaño muestral	44
6.5.3. Análisis estadístico	44
6.6. CRONOGRAMA	45

6.7. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS	46
6.7.1. Relación del EA con el fármaco.....	46
6.7.2. Evaluación de la seguridad.....	47
6.7.3. Notificación de los EAGs.....	47
6.7.4. Riesgos para los pacientes del estudio.....	47
6.8. ASPECTOS ÉTICOS	48
6.8.1. Clasificación y aprobación.....	48
6.8.2. Buena práctica clínica.....	48
6.9. CONSENTIMIENTO INFORMADO	48
6.10. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	49
6.11. INTERFERENCIA CON LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL	49
6.12. FINANCIACIÓN	49
7. RESULTADOS	53
7.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	55
7.2. OBJETIVO PRINCIPAL	66
7.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS	69
7.3.1. Duración de las IRVAs.....	69
7.3.2. Exacerbaciones de la EPOC.....	69
7.3.3. Medicamentos para la EPOC.....	71
7.3.4. Calidad de vida durante el seguimiento.....	73
7.3.5. Seguridad del uso de Oscillococcinum®.....	73
8. DISCUSIÓN	75
8.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	77
8.2. EFICACIA DE OSCILLOCOCCINUM® EN IRVAS	78
8.3. EFICACIA DE OSCILLOCOCCINUM® EN LAS EXACERBACIONES	79
8.4. COMORBILIDADES	80
8.5. MEDICAMENTOS PARA LA EPOC	80
8.6. CALIDAD DE VIDA	81
8.7. VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL Y ANTINEUMOCÓCICA	82
8.8. SEGURIDAD	82
8.9. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	83
8.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	83
9. CONCLUSIONES	87
10. BIBLIOGRAFÍA	91
11. ANEXOS	101
ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	103
ANEXO II. CUESTIONARIO COPD ASSESSMENT TEST (CAT)	125

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO	129
ANEXO IV. EAs REPORTADOS	139
ANEXO V. FICHA TÉCNICA DE OSCILLOCOCCINUM (Noviembre 2022).....	143
ANEXO VI. TABLAS ADICIONALES.....	147
12. PUBLICACIONES.....	159

1. ABREVIATURAS

ADNmt: ADN mitocondrial

ATS: Sociedad Torácica Americana (del inglés *American Thoracic Society*)

BDcD: broncodilatadores de corta duración

BDLd: broncodilatadores de larga duración

CAT: cuestionario de evaluación de la EPOC (del inglés *COPD Assessment Test*)

CI: corticoides inhalados

CRDe: cuaderno de recogida de datos electrónico

DE: desviación estándar

EA: efecto adverso

EAG: efecto adverso grave

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: Sociedad Europea de Respiratorio (del inglés *European Respiratory Society*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (del inglés *forced expiratory volume in one second*)

FVC: capacidad vital forzada (del inglés *forced vital capacity*)

GesEPOC: guía española de la EPOC

GC: grupo control

GI: grupo intervención

GOLD: iniciativa global para la EPOC (del inglés *global initiative for chronic obstructive lung disease*)

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

IRVAs: infecciones respiratorias de vías altas

mMRC: escala modificada del *Medical Research Council*

MRC: *Medical Research Council*

OR: Odds Ratio

PCR: reacción de la polimerasa en cadena (del inglés *polymerase chain reaction*)

ROS: especies reactivas de oxígeno (del inglés *reactive oxygen species*)

TAC: tomografía axial computarizada

TLR: receptores tipo Toll (del inglés *Toll-like receptor*)

VRS: virus respiratorio sincitial

2. RESUMEN

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las patologías más prevalentes del mundo y con mayores tasas de morbilidad crónica y mortalidad. Se caracteriza por una obstrucción de las vías aéreas, unida a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones, fruto de la inhalación del humo del tabaco fundamentalmente. Muchos pacientes sufren agudizaciones o exacerbaciones y estas suelen implicar un aumento de la inflamación de las vías aéreas, junto con un incremento en la producción de moco y en el atrapamiento de gases. Estas exacerbaciones suponen la mayor proporción de la carga de la enfermedad para los sistemas de salud. La mayoría de las exacerbaciones son de origen infeccioso, de las cuales hasta un 70% pueden llegar a ser víricas. Los virus detectados con mayor frecuencia son rinovirus y virus de la gripe. En este contexto, el medicamento homeopático Oscillococcinum® está indicado para tratar y prevenir la gripe y los síntomas pseudogripales. Por ello, el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es estudiar el impacto del tratamiento con Oscillococcinum® en la frecuencia de infecciones de las vías respiratorias altas (IRVAs) en pacientes con EPOC.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, controlado, abierto y multicéntrico en Cantabria. Se recogió información de dos grupos de pacientes con edad comprendida entre 50 y 80 años con diagnóstico de EPOC: un grupo control en el que se incluyeron sujetos que recibieron el tratamiento convencional según la práctica clínica habitual; un grupo intervención, en el que los pacientes además iniciaron o hubiesen iniciado tratamiento con Oscillococcinum® en combinación para el periodo de exposición gripal. La variable principal del estudio fue el número de IRVAs durante el seguimiento.

Resultados

Se analizaron 219 sujetos, de los cuales 211 completaron el seguimiento. La distribución de pacientes fue 109 (49,8%) en el grupo intervención y 110 (50,2%) en el grupo control. La duración media del seguimiento fue de $4,7 \pm 1,0$ meses, sin diferencias entre grupos. Se reportó una reducción significativa en el número medio de IRVAs durante el seguimiento en el grupo intervención comparado con el control, con una diferencia de medias de -0,52 episodios ($p = 0,001$; IC95% [-0,84; -0,20]; $n = 214$), que se confirmó en el modelo de regresión lineal. La diferencia fue mayor en el grupo de exacerbadores, con una diferencia de medias de -0,76 ($p = 0,004$; IC95% [-1,28; -0,24]; $n = 116$). Respecto a las exacerbaciones, no se encontraron diferencias significativas entre los

dos grupos ($0,7 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 1,4$; $p = 0,128$) pero sí en el grupo de exacerbadores con una diferencia de medias de $-0,59$ ($p = 0,038$; IC95% $[-1,15; -0,03]$, $n = 116$).

En los pacientes que presentaron algún IRVA, se reportó una reducción significativa ($p = 0,012$; $n = 98$) de la duración de los episodios en el grupo intervención ($3,6 \pm 2,4$ días) comparado con el control ($5,2 \pm 4,2$ días), pero no fue significativa la reducción de la duración de las exacerbaciones ($p = 0,876$). Aunque no alcanzó significación estadística, se observó una marcada diferencia en el uso de corticoides inhalados entre grupos ($15,6\%$ en el grupo intervención vs. $24,5\%$ en el control). Por otro lado, la diferencia en el uso de corticoides entre la última visita y la visita basal fue mayor en el grupo tratamiento (cambio de $54,8\%$ a $32,7\%$) que en el grupo control (cambios de $41,1\%$ a $33,6\%$; $p = 0,005$). No se observaron diferencias para la calidad de vida de los pacientes durante el seguimiento. Se reportaron un total de seis efectos adversos en el grupo intervención y cuatro en el grupo control ($p = 0,538$); ninguno de los efectos adversos graves se consideró relacionado con el tratamiento intervención. Finalmente, el cumplimiento con el tratamiento intervención fue alto ($\geq 90\%$ de las dosis) en el $94,2\%$ y $92,3\%$ de los pacientes en la visita 1 y 2, respectivamente.

Conclusiones

Oscillococcinum® se ha asociado en este estudio a una reducción del número y la duración de IRVAs en pacientes con EPOC, así como el número de exacerbaciones en pacientes con fenotipo exacerbador. Las limitaciones del diseño y de la duración del seguimiento no permiten generalizar estos resultados favorables, pero validan el interés de realizar estudios aleatorizados, con un número mayor de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento.

3. SUMMARY

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most prevalent diseases and one of the leading causes of chronic morbidity and mortality. It is characterized by airway obstruction together with an abnormal pulmonary inflammatory response, mainly due to tobacco smoke inhalation. Many patients suffer exacerbations which usually involve an increase in airway inflammation and in gas trapping, resulting in the greatest burden of the disease for health systems. Most exacerbations have an infectious origin and viruses account for up to 70% of them. Rhinovirus and influenza virus are the most commonly detected viruses.

In this context, homeopathic medication Oscillococcinum[®] is indicated for treating and preventing influenza and influenza-like syndromes. On this basis, the main objective of this Doctoral Thesis is to evaluate the impact of Oscillococcinum[®] on the frequency of upper respiratory tract infections (URTIs) in COPD patients.

Materials and methods

An observational, prospective, controlled, open, multicenter study was carried out in Cantabria. Patients with COPD (aged 50 to 80 years old) were divided in two groups: an intervention group, composed of patients who started or had already started treatment with Oscillococcinum[®] during influenza-exposure period in combination with the standard COPD treatment and a control group who received conventional therapy only. The primary outcome of the study was the number of URTIs during follow-up.

Results

A total of 219 patients were analyzed, of which 211 completed the follow-up. The intervention and the control group included 109 (49.8%) and 110 (50.2%) patients, respectively. Mean follow-up duration was 4.7 ± 1.0 months, without differences between groups.

A significant decrease in the mean number of URTIs was reported in the intervention group compared to control, with a difference of means of -0.52 episodes ($p = 0,001$; IC95% $[-0,84; -0,20]$; $n = 214$) that as confirmed in the lineal regression analysis. The difference was higher in the exacerbators' group, with a difference of means of -0.76 ($p = 0,001$; IC95% $[-0,84; -0,20]$; $n = 214$). Regarding the exacerbations, no significant differences were found between the two groups ($0,7 \pm 1,1$ vs. $1,0 \pm 1,4$; $p = 0,128$) but they did in the exacerbator's group with a difference of means of $-0,59$ ($p = 0,038$; IC95% $[-1,15; -0,03]$, $n = 116$). Considering the patients that suffered any URTI, a significant reduction ($p = 0.012$; $n = 98$) of the duration of the episodes.

Mean URTI symptoms duration was reported in the intervention group (3.6 ± 2.4 days) compared to the control (5.2 ± 4.2 days), but the reduction of the duration of the exacerbations was not significant ($p = 0.876$).

Although not significant, there was a marked decrease in inhaled corticosteroids use (15.6% vs. 24.5% in the intervention and control groups, respectively). The difference in corticosteroids use between the last visit and the initial one was larger in the intervention group (change from 54.8% to 32.7%) than in the control group (change from 41.1% to 33.6% ; $p = 0.005$). There were no differences in quality of life during follow-up. A total of 6 adverse events were reported in the intervention group and 4 in the control group ($p = 0.538$); none of the severe adverse events was related to the intervention treatment. Finally, compliance was high ($\geq 90\%$ of doses) within 94.2% and 92.3% of subjects at visit 1 and 2, respectively.

Conclusions

Oscilloccinum[®] was associated in this study with a reduction in the number and duration of URTIs in patients with COPD, as well as the number of exacerbations in patients of the exacerbator phenotype. The limitations of the design and the length of the follow up do not allow for a generalization of this favorable results, but they validate the interest of performing randomized studies, with a greater number of patients and a longer follow up.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

4.1.1. Epidemiología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, *COPD* por sus siglas en inglés) es una de las patologías más prevalentes en el mundo (1), afecta a cerca de 300-400 millones de personas (2) y se considera que 1 de cada 10 adultos la padecen (3). En España, se estima que existen aproximadamente 3 millones de pacientes con EPOC entre los cuales el factor de riesgo más importante y consistente es la exposición al humo del tabaco (1). A pesar de ser una enfermedad prevenible y tratable, es una de las mayores causas de morbilidad crónica y mortalidad, siendo la tercera causa de muerte a nivel mundial y la cuarta en España (1,4). La mayoría de pacientes con EPOC vive en países de renta baja y media, donde se estima que se producen el 90% de las muertes por la enfermedad (3,5). Dentro de las afecciones respiratorias crónicas, la EPOC es a la que más muertes y años de vida ajustados por discapacidad se le atribuyen (6). Además, se prevé que en las próximas décadas la prevalencia de EPOC se incremente a causa del envejecimiento de la población y de la exposición continua a los factores de riesgo, estimándose el número de muertes anuales por EPOC y problemas asociadas por encima de 5,4 millones para el año 2060 (5). Por todo ello, es una enfermedad que supone un importante reto para la salud pública (5).

4.1.2. Fisiopatología

La EPOC se caracteriza por una obstrucción escasamente reversible de las vías aéreas junto con una respuesta inflamatoria anormal en los pulmones (7), fruto de la inhalación del humo del tabaco fundamentalmente y de otras partículas y gases nocivos capaces de dañar el tejido pulmonar (8). Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan una obstrucción de las vías aéreas, y existen otros mecanismos implicados en la susceptibilidad a la enfermedad (9). Factores genéticos, epigenéticos y ambientales también parecen estar involucrados en su aparición (8,9).

Los cambios característicos de la EPOC se encuentran en las vías aéreas, en el parénquima pulmonar y en la vasculatura de los pulmones (5). Respecto a su origen, nuevas técnicas de cuantificación de la enfermedad en las vías respiratorias a través de la tomografía axial computarizada (TAC) sugieren que la pérdida de los bronquiolos, que tiene lugar de manera temprana, podría ser responsable de la progresión inicial de la obstrucción respiratoria en la EPOC (9). En estos pacientes, con frecuencia se producen cambios en las pequeñas arteriolas pulmonares; se observa un engrosamiento de la

túnica íntima junto con una proliferación del músculo liso como resultado de una inflamación y de una vasoconstricción por hipoxia (**Figura 3.1**) (9).

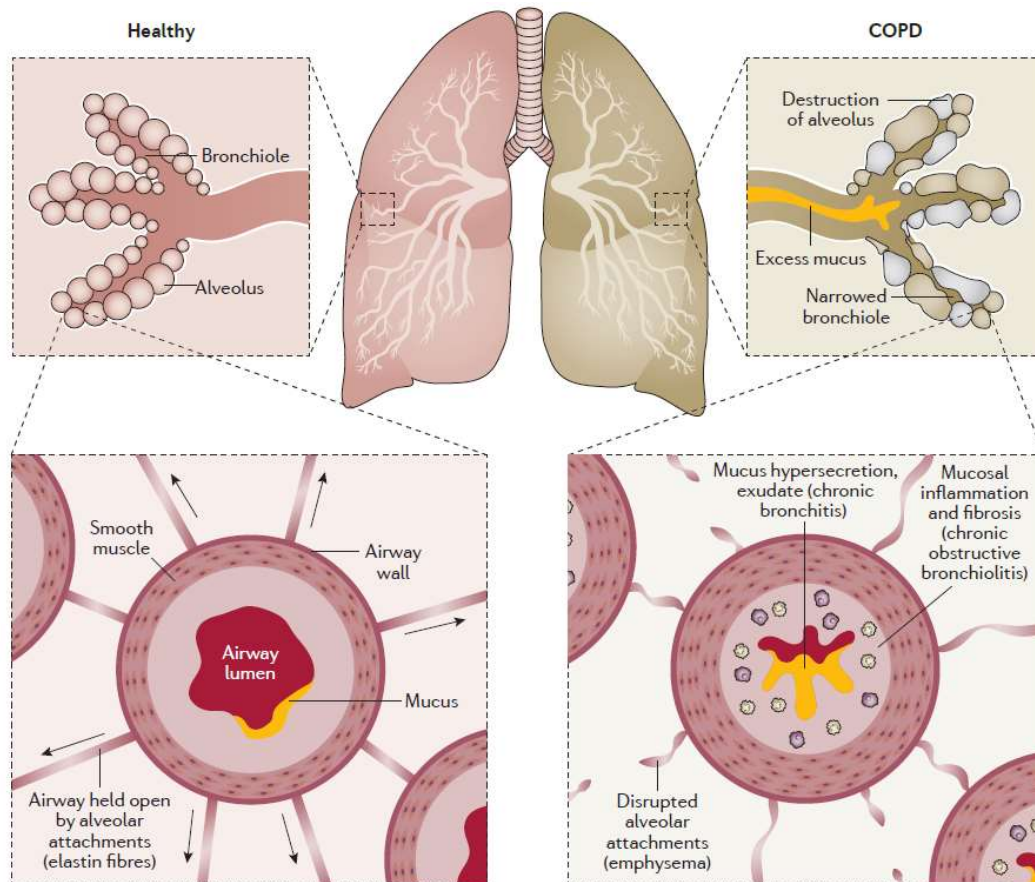


Figura 4.1. Obstrucción de las vías aéreas en la EPOC. En los pulmones sanos, las vías aéreas pequeñas (bronquiolos) se mantienen abiertas por los anclajes de la pared alveolar que contienen fibras de elastina. En la EPOC, las vías aéreas pequeñas se encuentran estrechadas por un engrosamiento de la pared periférica bronquiolar causada por la inflamación y un estrechamiento fijo como resultado de la fibrosis, por la ruptura de los anclajes alveolares causada por el enfisema y por la oclusión del lumen por el moco y el exudado inflamatorio. [Adaptada de Barnes y cols., 2015 (9)]

Por un lado, la EPOC se asocia con una inflamación crónica, sobre todo de las vías aéreas distales y del parénquima pulmonar, aunque también se han encontrado signos de inflamación en las vías aéreas proximales (7,9) (**Figura 4.1**). Se trata de una respuesta protectora normal a toxinas inhaladas que, en el contexto de esta enfermedad, se amplifica (7). Esta respuesta inflamatoria anormal implica tanto la inmunidad innata como la adquirida, de tal manera que el número de células proinflamatorias (macrófagos, neutrófilos, y linfocitos) aumenta paralelamente a la progresión de la limitación del flujo aéreo, la destrucción de la pared alveolar, la infiltración pulmonar de neutrófilos e infecciones persistentes (8). La inhalación de manera crónica de sustancias nocivas activa receptores de reconocimiento de patrones, como los de tipo Toll (TLR, del inglés *Toll-like receptor*), desencadenando la inmunidad innata. Esto conlleva el aumento del número de neutrófilos y macrófagos en los

pulmones, que liberan una gran cantidad de quimioquinas, junto con la activación de las células epiteliales de las vías aéreas y una hipersecreción de moco (8,9). Posteriormente, la activación de la respuesta adaptativa promueve el aumento de linfocitos T y B en los pulmones (9). En pacientes con EPOC, el número de linfocitos citotóxicos CD8⁺ es relativamente mayor que el de CD4⁺, lo que conlleva la liberación de perforinas y granzima B, dando lugar a la lisis y apoptosis de las células epiteliales alveolares (8).

Por otro lado, la fisiopatología de la EPOC también está íntimamente ligada al estrés oxidativo (7-10). La exposición al humo del tabaco incrementa el estrés oxidativo ya que contiene gran cantidad de sustancias oxidantes y prooxidantes que generan especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*). Además, la propia activación de la respuesta inflamatoria, fundamentalmente neutrófilos y macrófagos, también contribuye a este proceso (8,9). Por lo tanto, en el contexto de la EPOC, se produce un aumento de ROS, por aporte exógeno y endógeno, que desequilibra el balance entre oxidantes y antioxidantes (10). A nivel molecular, las ROS producen peroxidación lipídica, que a su vez facilita la destrucción de la pared alveolar y el desarrollo del enfisema (10). Estas sustancias altamente oxidantes también pueden causar modificaciones proteicas reversibles (como la s-nitrosilación o la s-glutacionilación) o irreversibles (como la adición de grupos carbonilo o la formación de ácidos sulfínicos) (10). Finalmente, la oxidación también puede causar modificaciones en los ácidos nucleicos (ADN, ARN y ADN mitocondrial [ADNmt]) (8,10). Se cree que el ARN es más vulnerable al daño oxidativo dada su amplia distribución citosólica, su estructura de cadena sencilla y la ausencia de histonas y de mecanismos avanzados de reparación (10). De hecho, la oxidación de ARN es más prevalente que la de ADN en la pared celular alveolar de pacientes con enfisema (10). Aunque el ADN va acompañado de mecanismos de reparación eficientes frente al daño oxidativo, en pacientes con EPOC pueden producirse fallos en la maquinaria que impidan la reparación de las roturas en la doble hélice, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (9). Finalmente, el daño oxidativo del ADNmt puede causar disfunción mitocondrial en las células epiteliales alveolares de tal manera que produce un desequilibrio entre fisión y fusión de las mitocondrias de las vías aéreas periféricas de los pacientes con EPOC provocando una mayor fragmentación que, a su vez, contribuye a la muerte celular (8,10).

En los pulmones de los sujetos con EPOC también se ha observado un desequilibrio entre proteasas y antiproteasas a favor de las primeras (5). Las numerosas células

inflamatorias presentes en estos pacientes secretan gran cantidad de proteasas capaces de romper el tejido conectivo (11). La resultante destrucción de la elastina, presente en el parénquima pulmonar, contribuye al desarrollo del enfisema y por lo tanto a la fisiopatología de la enfermedad (12).

4.1.3. Manifestaciones clínicas

Lo más habitual es que los pacientes presenten enfisema pulmonar y bronquitis crónica, todo ello, en mayor o menor medida, según cada caso (9). Esta enfermedad incluye varias entidades clínicas con múltiples causas que dan lugar a una limitación del flujo aéreo que no es reversible del todo. Por ello, la EPOC podría definirse más bien como un síndrome clínico caracterizado por síntomas respiratorios crónicos, anomalías estructurales pulmonares (enfermedad de las vías respiratorias, enfisema, o ambos), deterioro de la función pulmonar (fundamentalmente limitación del flujo aéreo escasamente reversible) o cualquier combinación de ellas (13).

El daño producido en las vías aéreas y en los pulmones provoca una serie de síntomas típicos en los pacientes con EPOC: dificultad para respirar (disnea), tos y producción de esputo/moco (expectoración) (14,15). El principal síntoma es la disnea, y esta puede ser percibida de forma dispar entre pacientes (15). La tos y la producción de esputo se encuentran en hasta el 30% de los pacientes (5). La tos crónica que presentan se produce habitualmente por las mañanas y suele ser productiva. En cuanto al esputo, suele ser mucoide, siendo importante valorar cambios en su volumen y color ya que podrían indicar una exacerbación. (15). Algunos pacientes también pueden presentar sibilancias, sensación de opresión en el pecho y fatiga, y, en pacientes con EPOC grave y muy grave también se ha observado pérdida de peso, pérdida de masa muscular y anorexia (5). Además, estos pacientes pueden presentar una o más comorbilidades adicionales, como enfermedad cardiovascular, hipertensión pulmonar, diabetes, asma o cáncer de pulmón, lo que conlleva una disminución adicional en la salud (14).

4.1.4. Diagnóstico

Cuando un paciente presenta disnea o tos crónica con o sin expectoración asociada, debe sospecharse de EPOC, sobre todo cuando existe una exposición clara a factores de riesgo (fundamentalmente fumadores o exfumadores) (15,16). En estos casos, el diagnóstico se confirma mediante la realización de una espirometría que debe realizarse en situación clínica de estabilidad (16). Se miden el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁ del inglés *forced expiratory volume in one second*) y la capacidad

vital forzada (FVC del inglés *forced vital capacity*); un valor del cociente FEV_1/FVC inferior a 0,7 confirma la presencia de una limitación persistente del flujo aéreo (5,16). Sin embargo, debe considerarse que dicho valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes o sobrediagnosticar a pacientes de edad más avanzada dado que el cociente desciende de manera fisiológica con el envejecimiento (16) (Figura 4.2).

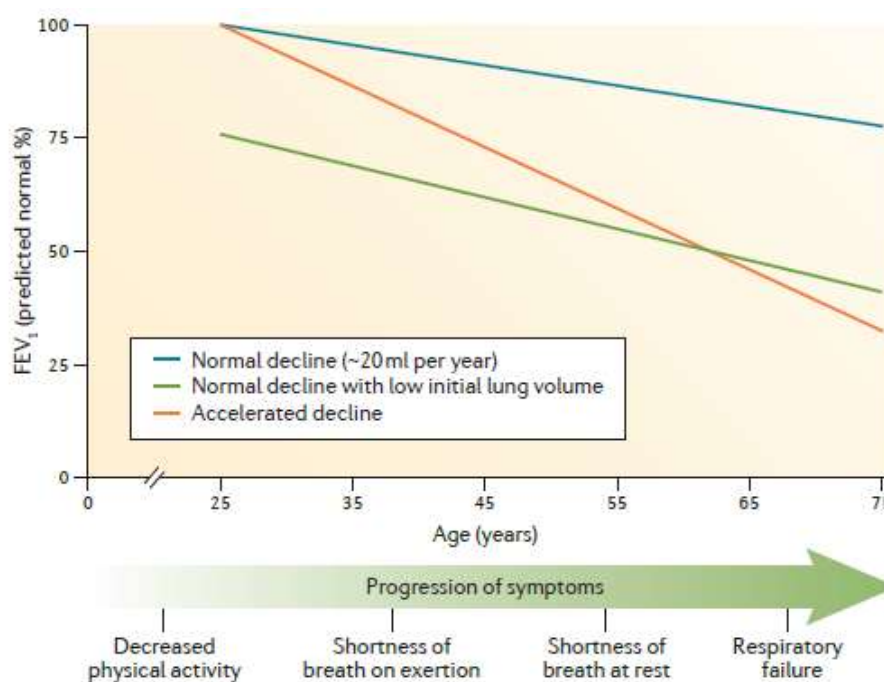


Figura 4.2. Progresión de la EPOC. En individuos sanos, el FEV_1 disminuye lentamente con la edad desde un pico máximo producido alrededor de los 25 años (línea azul). Muchos pacientes con EPOC presentan un rápido deterioro anual en la función pulmonar (línea naranja) y desarrollan síntomas cuando el FEV_1 alcanza valores inferiores al 60% del valor predicho como normal. Los síntomas se incrementan según aumenta la obstrucción de las vías aéreas desde una capacidad física reducida, hasta la dificultad para respirar durante el ejercicio y eventualmente hasta la dificultad para respirar en reposo, seguida de insuficiencia respiratoria. Otros pacientes con EPOC pueden empezar desde un pico más bajo de volumen pulmonar (como resultado de un desarrollo pulmonar deficiente) y desarrollan síntomas incluso con una disminución normal en el FEV_1 (línea verde). [Adaptada de Barnes y cols., 2015 (9)]

Para cocientes $FEV_1/FVC < 0,7$, según los valores obtenidos de FEV_1 , la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD del inglés *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) clasifica la gravedad de la limitación del flujo aéreo de los pacientes con EPOC (5):

- GOLD 1 (leve): $FEV_1 \geq 80\%$ del valor predicho como normal
- GOLD 2 (moderada): $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ del valor predicho como normal
- GOLD 3 (severa): $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ del valor predicho como normal
- GOLD 4 (muy severa): $FEV_1 < 30\%$ del valor predicho como normal

Como ya se ha mencionado, la EPOC es una enfermedad muy heterogénea, y la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) 2021 distingue diversos fenotipos de la enfermedad: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico (16). La existencia de nuevas evidencias hace que esta distribución de clasificación sea diferente de la que se propuso en la GesEPOC 2017 (17). Los pacientes que presentan como máximo una agudización (exacerbación) durante el año previo, sin necesidad de atención hospitalaria, se clasifican como no agudizadores (16). Los agudizadores se caracterizan por presentar dos o más exacerbaciones ambulatorias durante el año previo, o una o más exacerbaciones graves que sí hayan requerido atención hospitalaria (16). El fenotipo agudizador eosinofílico se distingue del no eosinofílico por su concentración de eosinófilos en sangre periférica, y por presentar una respuesta diferente a los tratamientos farmacológicos: los pacientes de tipo agudizador eosinofílico y no eosinofílico presentan >300 eosinófilos/ mm^3 y <300 eosinófilos/ mm^3 , respectivamente (16).

4.2. EXACERBACIONES DE LA EPOC

Como se ha mencionado, la EPOC es una enfermedad fundamentalmente crónica, sin embargo, existe una gran cantidad de pacientes que sufren agudizaciones o exacerbaciones, que consisten en un agravamiento de los síntomas respiratorios de la enfermedad que implican generalmente un cambio de tratamiento (5,18). Las exacerbaciones suelen implicar un aumento de la inflamación de las vías aéreas junto con un incremento en la producción de moco y en el atrapamiento de gases (5). Es importante descartar las comorbilidades para realizar un diagnóstico diferencial de las exacerbaciones; deben descartarse condiciones como neumonías, neumotórax, derrames pleurales, embolismos pulmonares, edemas pulmonares debidos a alteraciones y arritmias cardíacas (5). De media, los pacientes con EPOC presentan entre 1 y 4 exacerbaciones por año (15). Estas tienen un gran impacto en su estado de salud, capacidad funcional y función pulmonar (19), además de suponer la mayor proporción de la carga de la enfermedad para los sistemas de salud (5). De hecho, se estima que implican hasta un 60% del coste global de la enfermedad (20). Las exacerbaciones graves, definidas en la mayoría de estudios como aquellas que requieren hospitalización, se relacionan con una mayor tasa de mortalidad (18,19) (Figura 4.3).

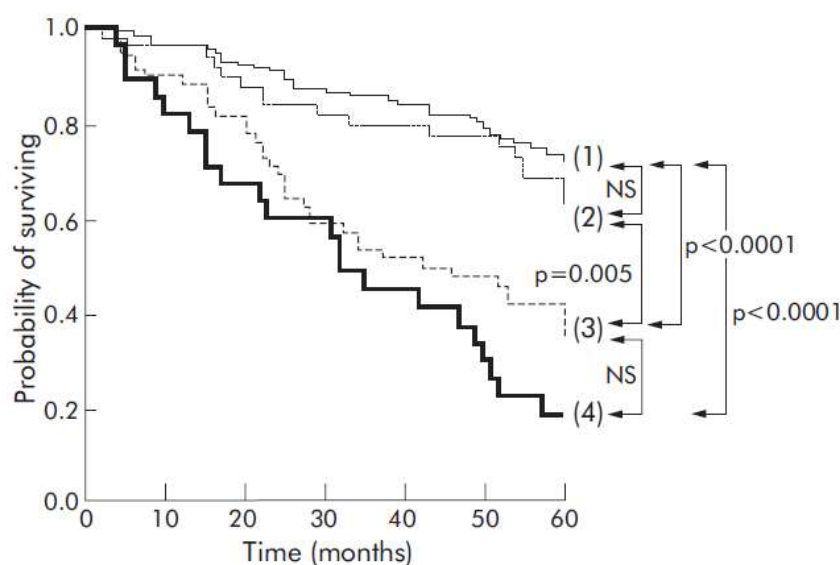


Figura 4.3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la severidad de las exacerbaciones en pacientes con EPOC: (1) sin exacerbaciones agudas de EPOC; (2) pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC que requieren visitas a los servicios de urgencia sin ingreso; (3) pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC que requieren ingreso hospitalario; (4) pacientes con readmisiones. [Adaptada de Soler-Cataluña y cols., 2005 (20)]

La guía conjunta de la Sociedad Torácica Americana (ATS del inglés *American Thoracic Society*) y de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS del inglés *European Respiratory Society*) clasifica las exacerbaciones en tres niveles: I, II y III. Aquellas de nivel I son las que pueden tratarse en casa (leves), mientras que las de nivel II requieren hospitalización (moderadas) y las de nivel III implican el desarrollo de insuficiencia respiratoria (graves) (19,22). Más allá de la gravedad de las exacerbaciones, la frecuencia con la que se producen también tiene un impacto sobre la evolución de la enfermedad (15). Estas agudizaciones de la EPOC suelen manifestarse con aumentos de la disnea, purulencia del esputo y tos, aunque también pueden incluir el aumento de sibilancias y el desarrollo de síntomas similares a los de un resfriado (5,9). A pesar de que durante las exacerbaciones se producen cambios en la función pulmonar, estos se traducen en una disminución del FEV₁ pequeña que los hace poco útiles para predecir o monitorizar estos episodios (9). Los pacientes que sobreviven a exacerbaciones severas presentan una pérdida significativa en la calidad de vida y tienen un riesgo mayor de sufrir exacerbaciones posteriores (19).

Se han propuesto varios factores de riesgo para las exacerbaciones severas de la EPOC (18,19) como son la función pulmonar, la disnea, el estado de salud, las exacerbaciones, visitas hospitalarias e ingresos hospitalarios previos, la edad, la duración de la EPOC, las comorbilidades, los niveles de gases en sangre, el índice de masa corporal (IMC), el índice BODE (marcador de calidad de vida en pacientes con EPOC (23) que tiene en

cuenta el IMC, la obstrucción de las vías aéreas, la disnea y la capacidad de ejercicio), el hábito de fumar, la bronquiectasia, el uso de terapia con oxígeno a largo plazo y el estatus socioeconómico. Basándose en distintos factores de riesgo y otros datos clínicos de los pacientes con EPOC, se han desarrollado varias herramientas de predicción de riesgo de exacerbaciones severas con el fin de prevenirlas, aunque todavía no existe ningún modelo validado y aceptado extensamente (24-27).

También se ha estudiado la utilidad de una serie de biomarcadores para predecir el desarrollo de exacerbaciones (18). Algunos parecen tener cierto valor predictivo, pero ninguno cumple con todos los requisitos necesarios (28). El fibrinógeno se emplea para el diagnóstico y pronóstico de exacerbaciones (28), y fue incorporado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como biomarcador para el pronóstico de las exacerbaciones de EPOC (18). Sin embargo, otros estudios no lograron demostrar su poder predictivo para las agudizaciones de EPOC (18). El recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones y permite evaluar la respuesta a corticoesteroides, por lo que es un parámetro que suele medirse en estos pacientes (18). En algunas cohortes, la proteína C reactiva también ha resultado útil para detectar las exacerbaciones (28). Por último, también se ha propuesto la utilización de combinaciones de marcadores para la predicción de las agudizaciones de la enfermedad (29).

4.2.1. Etiología de las exacerbaciones

La mayoría son de origen infeccioso (20,22) y suelen implicar hospitalizaciones más largas y un mayor deterioro de la función pulmonar que las no infecciosas (30,31). Se han identificado otros desencadenantes como pequeños cambios en el perfil inflamatorio de la enfermedad, disminución en la temperatura ambiente media, polución ambiental o comorbilidades de los pacientes (22,32). En el caso de las exacerbaciones severas, no se logra identificar el origen en aproximadamente un tercio de los casos (22).

Dentro de las exacerbaciones producidas por infecciones del tracto respiratorio, que pueden suponer al menos un 70% de los casos (20), existe una gran disparidad en cuanto a la proporción que representan las infecciones víricas y bacterianas. Tradicionalmente se consideró que las bacterias eran el agente etiológico infeccioso más importante en las exacerbaciones de la EPOC, pero se han sugerido prevalencias alrededor del 30% (31) o, como mucho, cercanas al 50% (22), encontrándose en

proporciones similares en sujetos clínicamente estables (33). Respecto a las exacerbaciones de origen vírico, estas se subestimaron inicialmente y, gracias al desarrollo de la técnica de reacción de la polimerasa en cadena (PCR del inglés *polymerase chain reaction*), la detección de virus en las exacerbaciones de la EPOC pasó de 22% a valores de hasta 64% (34). En la literatura, se han publicado datos de proporción de exacerbaciones por infecciones virales del 23,3% (30), 30% (20) y hasta 70% (22). Esta variación en la detección de virus puede deberse a la variabilidad del momento del muestreo (durante el desarrollo de los síntomas o posterior) (34). En algunos casos, también se habla de co-infecciones virales y bacterianas con una proporción estimada del 25% (31). Además, en un modelo de exacerbación de EPOC inducida por rinovirus, la infección experimental con rinovirus se asoció con un incremento secundario en la carga de bacterias preexistentes (35). Estos resultados se confirmaron en un estudio prospectivo en el cual un 73% de los pacientes con exacerbaciones negativas para bacterias y positivas para rinovirus en su inicio, presentaban bacterias 14 días tras el inicio de la agudización (36). Por lo tanto, la evidencia apunta a que, en un gran número de casos de exacerbaciones en pacientes con EPOC, la infección viral puede precipitar el posterior desarrollo de una infección de origen bacteriano o un incremento en el número de bacterias presentes en las vías aéreas inferiores (37).

Los virus que se detectan con mayor frecuencia son rinovirus (presentes en hasta el 60% de todas las exacerbaciones (34)), virus de la gripe (influenza) y virus respiratorio sincitial (VRS) y, con menor frecuencia, también se han detectado virus de parainfluenza, coronavirus, adenovirus y metapneumovirus humano (18,31,32,38). También se ha observado la presencia de eosinofilia en esputo durante las exacerbaciones de origen vírico, por lo que la detección de eosinófilos en este tipo de muestras puede resultar útil en la determinación de la etiología de la agudización (30). Por último, el origen de las exacerbaciones varía según la época del año, duplicándose su frecuencia en invierno, cuando los pacientes presentan síntomas gripales en más del 50% de los casos (34,38). Además, la presentación de dichos síntomas en el desarrollo de las exacerbaciones se ha asociado con el hallazgo de una carga viral de rinovirus significativamente mayor que en aquellos sin síntomas gripales (36). Por lo tanto, la variación estacional de las infecciones respiratorias víricas explica, al menos en parte, la estacionalidad de las exacerbaciones (39,40). Esto a su vez justificaría la tendencia a la estacionalidad de la mortalidad por EPOC, dada la asociación entre las exacerbaciones graves y la tasa de mortalidad (39,40) (**Figura 4.3**).

4.3. TRATAMIENTO DE LA EPOC

En líneas generales, el tratamiento de la EPOC debe ir dirigido a reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar tanto la calidad de vida (incrementar la tolerancia al ejercicio y el estado de salud) como la supervivencia de los pacientes (5,16).

4.3.1. Tratamiento de la EPOC estable

Según la GesEPOC, tras el diagnóstico debe estratificarse el riesgo de los pacientes con EPOC para determinar la probabilidad de que desarrollen exacerbaciones, que la enfermedad progrese, que aparezcan complicaciones, que se consuman más recursos sanitarios o que se presente una mayor mortalidad (16). De esta manera, esta guía propone clasificar a estos pacientes en dos niveles de riesgo (bajo y alto) teniendo en cuenta la obstrucción de las vías aéreas, la disnea y las exacerbaciones durante el último año (16) (**Figura 4.4**).

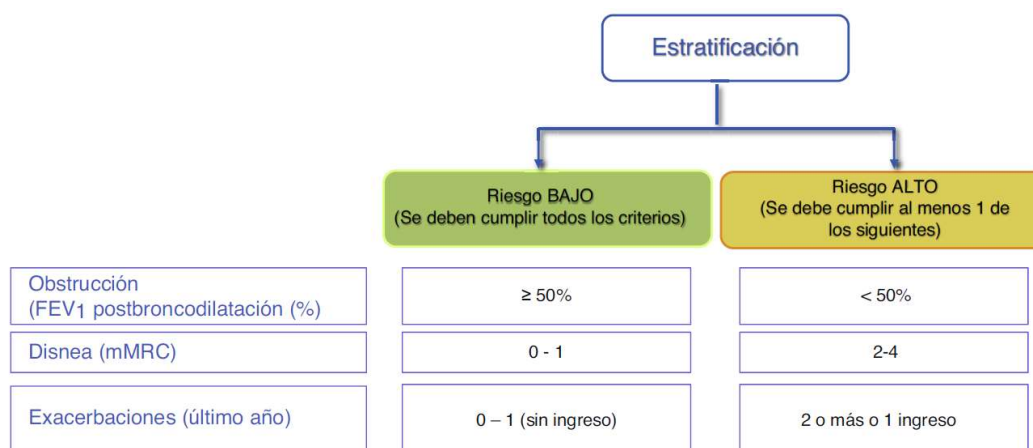


Figura 4.4. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC. FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; mMRC: escala modificada del *Medical Research Council*. [Adaptada de Miravittles y cols., 2022 (16)]

Para los pacientes de bajo riesgo, el tratamiento consiste en (16):

- Deshabituación tabáquica: consejo y/o tratamiento específico
- Educación terapéutica orientada a fomentar el autocuidado y a la adhesión terapéutica
- Promover la actividad física con la realización de ejercicio de forma regular
- Vacunación: antigripal, antineumocócica, COVID-19 y valorar la vacuna frente a difteria, tétanos y pertussis acelular
- Tratamiento de las comorbilidades existentes

- Tratamiento aumentativo en el caso de que exista déficit de α -1-antitripsina (causa congénita de enfisema en la edad adulta (41))
- Tratamiento farmacológico inhalado con broncodilatadores de larga duración (BDLD)

Los BDLD pueden ser agonistas β 2 adrenérgicos (tiotropio, aclidinio, glicopirronio o umeclidinio) o anticolinérgicos (salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol o vilanterol) (16). Estos fármacos permiten un buen control de los síntomas, mejorando la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y, en definitiva, la calidad de vida de los pacientes con EPOC (16).

En algunos casos, además, puede estar indicada la administración a demanda de broncodilatadores de corta duración (BDGD): anticolinérgicos, como bromuro de ipratropio, y agonistas β 2 adrenérgicos de acción corta, como salbutamol o terbutalina (16).

Para los pacientes de alto riesgo, además del tratamiento empleado en los de bajo riesgo, debe añadirse un tratamiento farmacológico guiado por el fenotipo clínico, para lo que deben identificarse los rasgos tratables (16). Más allá, según la gravedad, puede requerirse un tratamiento no farmacológico que puede incluir: rehabilitación pulmonar, oxigenoterapia crónica domiciliaria, ventilación no invasiva, cirugía de reducción del volumen pulmonar en sujetos con enfisema extenso o incluso puede llegarse a valorar el trasplante pulmonar (16).

El uso de corticoides inhalados (CI) también ha demostrado su eficacia en pacientes con fenotipo agudizador eosinofílico. En este caso, pueden usarse junto con agonistas β 2 adrenérgicos o, en un escalón terapéutico superior, en triple terapia, añadiendo un anticolinérgico (16). En el caso de pacientes con fenotipo agudizador no eosinofílico, la triple terapia puede resultar útil cuando los pacientes presentan cifras de eosinófilos entre 100-300 células/mm³ (5,16). La GOLD desaconseja el uso de corticoides inhalados en pacientes con un recuento de eosinófilos < 100 células/mm³, con episodios repetidos de neumonía y/o en sujetos que presenten historial de infección por micobacterias (5).

Otros fármacos empleados en el tratamiento de la EPOC, que parecen reducir la probabilidad de exacerbaciones, son los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los mucolíticos. A pesar de no tener un gran impacto en la calidad de vida o en los síntomas de los pacientes con EPOC, los inhibidores de fosfodiesterasa 4 resultan efectivos en la mejora de la función pulmonar y en la disminución de la probabilidad de presentar

exacerbaciones (42) ya que reducen la inflamación (5). La teofilina, inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, se ha empleado en el tratamiento de la EPOC, pero presenta un rango terapéutico muy estrecho, además de numerosos efectos adversos, por lo que, en la actualidad, suele usarse como última opción ante el fracaso de las demás líneas de tratamiento (43). Los fármacos mucolíticos tampoco parecen tener un impacto importante en la calidad de vida o en la función pulmonar de estos pacientes, pero resultan seguros y conllevan una pequeña disminución en la probabilidad de desarrollar exacerbaciones (5,44).

4.3.2. Tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC

El tratamiento de las agudizaciones de la EPOC tiene como objetivo minimizar el impacto negativo del evento en curso, además de tratar de prevenir el desarrollo de posteriores exacerbaciones (5). Como primera medida, durante el episodio agudo, debe mantenerse el tratamiento con BDL (45).

La GOLD clasifica las exacerbaciones según el tratamiento que requieran, de tal manera que las leves son tratadas con BDL, las moderadas con BDL, antibióticos y/o corticoesteroides orales y las graves, como ya se ha mencionado, requieren hospitalización o visita a urgencias (5).

Respecto al uso de corticoides orales en pacientes ambulatorios, la guía conjunta ATS/ERS para el manejo de las exacerbaciones de la EPOC sugiere no superar los 14 días de tratamiento (46). Para pacientes hospitalizados, se prefiere la administración oral de corticoesteroides frente a la intravenosa, siempre y cuando no presenten problemas gastrointestinales (46).

En cuanto a los antibióticos para pacientes ambulatorios, pueden emplearse para el tratamiento de las exacerbaciones y estos deben elegirse según los patrones de sensibilidad local (46). Por último, a la hora de decidir si empezar una terapia antibiótica, debe tenerse en cuenta que los pacientes que presentan esputo purulento tienen mayor probabilidad de beneficiarse de dicha terapia (5).

4.4. HOMEOPATÍA EN PATOLOGÍA RESPIRATORIA

La homeopatía es una herramienta terapéutica propuesta originalmente por el médico alemán Samuel Hahnemann, basada en la hipótesis de que una sustancia capaz de provocar cierta enfermedad en un individuo sano puede curar a un paciente que sufre esa misma enfermedad (47,48).

Existen evidencias sobre la utilidad de las preparaciones homeopáticas en el tratamiento de las infecciones respiratorias (49,50) y algunos estudios sugieren que incluso podrían no ser inferiores al tratamiento convencional para tratar dolencias respiratorias y óticas agudas (51). Los medicamentos homeopáticos podrían ser capaces de ayudar a reducir el número de ataques provocados por dichas infecciones y el uso de antibióticos para su tratamiento, además de tener una buena tolerabilidad y cumplimiento por parte de los pacientes respecto a la medicina convencional (50). Asimismo, el coste de la terapia homeopática es inferior al de tratamientos farmacológicos convencionales (52).

Por ejemplo, en un estudio observacional realizado en Francia con 518 pacientes con infecciones de las vías respiratorias altas (IRVAs), los que acudieron a un médico homeópata presentaron una probabilidad significativamente menor de usar antibióticos, antipiréticos o antiinflamatorios con una resolución similar de los síntomas durante un seguimiento de 1 mes, respecto a los pacientes que acudieron a un médico convencional (53). El mismo año, se llevó a cabo otro ensayo, aleatorizado y controlado, en 210 niños con otitis media aguda, de los cuales 105 recibieron gotas óticas homeopáticas, además del tratamiento estándar (54). Durante el seguimiento de 12-15 días, sólo 26,9% de los padres de los niños que recibieron el tratamiento homeopático usaron la prescripción para antibiótico frente al 41,2% en el caso de los otros padres ($p = 0,032$) (54). En otro estudio observacional multicéntrico se analizó el efecto de tratamientos homeopáticos en 597 pacientes con bronquitis crónica simple y mucopurulenta (55). La puntuación media en la escala de valoración de los síntomas de bronquitis crónica disminuyó y los valores de FEV₁ y FEV₁/FVC se mantuvieron dentro de los límites normales durante todo el estudio (55). Finalmente, el uso de homeopatía también resultó útil en pacientes con EPOC, disminuyendo la cantidad de flemas y la dificultad para respirar y reduciendo la frecuencia de la tos nocturna (56).

4.4.1. Oscilloccinum® en patología respiratoria

Oscilloccinum® es un medicamento homeopático elaborado mediante el método korsakoviano de preparado en frasco único con corazón e hígado de pato, también conocido como *Anas barbariae*, fabricado por los laboratorios Boiron (Messimy, Francia) (57-59). Se emplea para tratar síntomas gripales y prevenirlos durante el periodo de exposición gripal (57), ya que los órganos de los que proviene podrían ser reservorios de agentes infecciosos responsables de las infecciones del tracto respiratorio (58).

Existen estudios que sugieren que Oscilloccinum® ayuda en el tratamiento de la gripe y estados gripales, y posee un efecto profiláctico frente a la gripe e infecciones del tracto

respiratorio (59,60). Sin embargo, a pesar de que se ha autorizado el uso del extracto hepático y cardíaco de pato desde 1944 y se comercializa en más de 80 países (58), la evidencia que aportan dichos estudios no resulta del todo concluyente. De hecho, las revisiones de la evidencia científica de Oscillococcinum® brindan distintas conclusiones:

- Marrari y colaboradores incluyeron en su revisión 3 estudios aleatorizados y controlados con placebo y concluyeron que Oscillococcinum® para el tratamiento de la gripe debería incluirse en la clase I de recomendaciones, con nivel de evidencia B (60). La clase I se refiere a que la evidencia se ha extraído de múltiples ensayos clínicos aleatorizados y controlados y/o de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados; el nivel de evidencia B viene dado por la afirmación de que “existen dudas sobre si el tratamiento debe recomendarse en todas las ocasiones, pero se cree que su uso debería considerarse detenidamente” (60).
- Mathie y colaboradores incluyeron 6 estudios aleatorizados y controlados con placebo y concluyeron que no existe suficiente evidencia de calidad que permita concluir de manera robusta sobre la eficacia de Oscillococcinum® en la prevención y tratamiento de la gripe y de otros estados gripales (59). Por otro lado, no descartaron la posibilidad de que el medicamento pueda ser clínicamente útil ya que los estudios disponibles son de baja calidad (59).
- Parent Mathias analizó 10 publicaciones que evalúan la eficacia clínica de Oscillococcinum® para el tratamiento y la prevención de los síndromes gripales y pseudogripales (61). De este estudio se concluyó que Oscillococcinum® presenta un efecto débil pero evidente y se recalcó su buen nivel de seguridad (61).

En general, los estudios con Oscillococcinum® sugieren la realización de ensayos adicionales para poder sacar conclusiones firmes (58,59,61).

4.4.2. Oscillococcinum® en EPOC

Dado su posible efecto para tratar y prevenir la gripe y los síntomas pseudogripales, y teniendo en cuenta la importancia de las infecciones en el desarrollo de las exacerbaciones (20,22), se ha propuesto el uso de Oscillococcinum® en pacientes con EPOC, especialmente en los de fenotipo exacerbador (62).

En este contexto, y posteriormente al estudio expuesto en la presente Tesis Doctoral, Aouina y colaboradores llevaron a cabo un estudio prospectivo aleatorizado en el hospital Charles Nicolle de Túnez (OXITUNIS) durante el invierno 2018-2019 para evaluar el uso de Oscillococcinum® como profilaxis frente a IRVAs en pacientes con

EPOC que habían sido vacunados frente a la gripe (63). Se observó una menor incidencia de IRVAs en los pacientes tratados con Oscillococcinum®, además de un retraso significativo en la aparición de las IRVAs desde el inicio del estudio (63) (**Figura 4.5**).

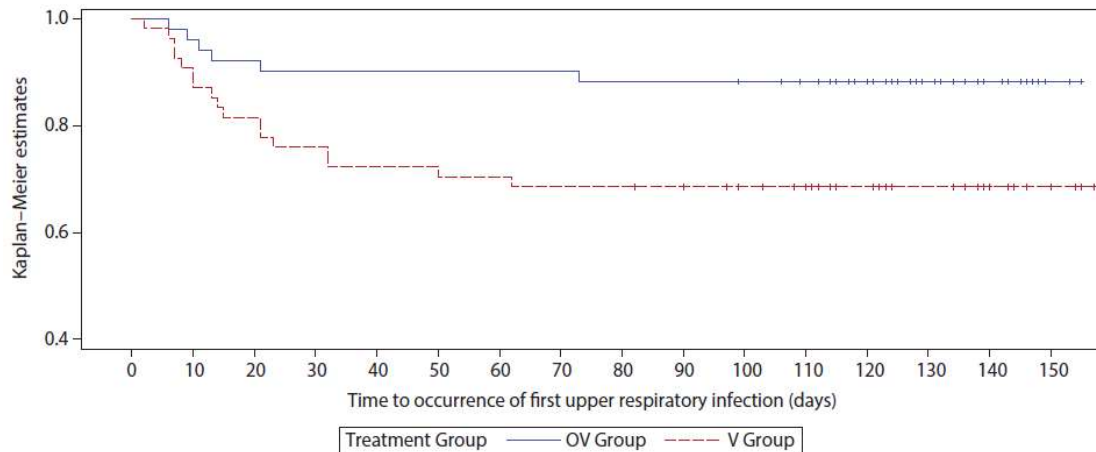


Figura 4.5. Estimación de Kaplan-Meier para el tiempo de aparición de IRVAs en los dos grupos de tratamiento (población con intención de tratar). OV, pacientes tratados con la vacuna de la gripe y con Oscillococcinum; V, pacientes tratados sólo con la vacuna de la gripe. [Adaptada de Aouina y cols., 2021 (63)]

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1. HIPÓTESIS

Tal y como se ha mencionado, la EPOC supone un gran reto para la salud pública dada su elevada morbilidad, a pesar de las herramientas terapéuticas disponibles. Las exacerbaciones son en gran medida responsables del impacto de la enfermedad y están causadas, al menos en parte, por IRVAs. En este sentido, Oscillococcinum® es un medicamento homeopático empleado en el tratamiento y prevención de estas infecciones, según su ficha técnica (antes de diciembre de 2022).

Su efecto en población EPOC no ha sido estudiado de manera específica, pero la relación entre IRVAs y exacerbaciones justifica dicho estudio; en caso de confirmarse tanto su efectividad como su impacto en las exacerbaciones, planteado este último como un objetivo secundario exploratorio, se podría recomendar la realización de un ensayo controlado aleatorizado para demostrar el efecto de Oscillococcinum® en las exacerbaciones de EPOC. La decisión de seleccionar el objetivo principal en consonancia con la indicación del producto mediante un estudio observacional fue tomada de acuerdo con la sociedad científica colaboradora (ACINAR) y tras consultar al Comité Ético de referencia.

Por lo tanto, la hipótesis de trabajo de la presente Tesis Doctoral es que Oscillococcinum® podría resultar útil en el tratamiento y prevención de las IRVAs en pacientes con EPOC.

5.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar el impacto del tratamiento con Oscillococcinum® en la frecuencia de las IRVAs en pacientes con EPOC, comparando los resultados con un grupo control de pacientes que no hayan recibido dicho tratamiento.

5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar el impacto del Oscillococcinum® sobre la duración de síntomas de IRVAs y exacerbaciones.
2. Evaluar la frecuencia de exacerbaciones de EPOC durante el periodo otoño-invierno.
3. Determinar el impacto del Oscillococcinum® en el consumo de medicamentos indicados para el manejo de la EPOC.
4. Analizar la calidad de vida del paciente mediante el cuestionario de autoevaluación: Test de Evaluación de EPOC (Cuestionario *COPD Assessment Test*, CAT).

5. Estudiar la seguridad del Oscillococcinum® en los pacientes con EPOC.
6. Comparar el efecto del Oscillococcinum® diferenciando entre fenotipo exacerbador y no exacerbador.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional, prospectivo, controlado, abierto, multicéntrico y de ámbito regional. El desarrollo del estudio contempló la recogida prospectiva de datos a lo largo de 3 visitas realizadas de acuerdo con la práctica clínica habitual (aproximadamente cada dos meses) durante los meses de seguimiento. Los datos se recogieron entre octubre de 2015 y junio de 2016 en 21 centros de atención primaria de Cantabria, implicando a 37 investigadores activos. Los investigadores seleccionaron para su inclusión en el estudio, de forma consecutiva, pacientes de edad comprendida entre 50 y 80 años con diagnóstico de EPOC y que estuviesen recibiendo tratamiento convencional para su EPOC, en combinación o no con Oscillococcinum® según los hábitos y/o preferencias de consumo del paciente, y por tanto sin modificar la práctica habitual. El uso o no de Oscillococcinum® previo a la visita de selección determinó a qué grupo de tratamiento fuera asignado cada paciente.

El estudio se diseñó para recoger información de dos grupos de pacientes:

- Un grupo intervención, formado por pacientes con EPOC que previamente hubiesen iniciado tratamiento con Oscillococcinum® para el periodo de exposición gripal, según las condiciones establecidas en la autorización de comercialización y los hábitos de consumo del paciente, en combinación con el tratamiento convencional para la EPOC.
- Un grupo control, formado por pacientes con EPOC que recibieron tratamiento convencional para la EPOC, según la práctica clínica habitual.

Para garantizar el carácter observacional del estudio, la asignación de cada paciente a cada grupo se determinó por los hábitos de consumo del paciente y las preferencias de éste en cuanto al tratamiento con Oscillococcinum®. La decisión del tratamiento fue independiente de la inclusión, en ningún caso supeditada a la inclusión del paciente en el estudio. Asimismo, los datos de los pacientes se recogieron exclusivamente de la historia clínica o durante la visita de consulta, no aplicándose ningún tipo de intervención diagnóstica ni terapéutica adicional. Este diseño fue clasificado como observacional por la AEMPS (dictamen del 11/03/2015), y por el CEIC (24/07/2015).

La variable principal del estudio fue el número de IRVAs durante el periodo del estudio. Se registraron como IRVAs las siguientes infecciones: gripe, rinosinusitis, otitis, laringitis, epiglotitis, faringoamigdalitis y cualquiera que a criterio del investigador se pudiera clasificar como tal. Para contabilizarse como episodios de IRVA, estas infecciones debían aparecer en la historia clínica del paciente por haber consultado al

médico al aparecer los síntomas, o bien podían ser diagnosticadas retrospectivamente al relatarlas el paciente durante la visita de seguimiento. Decidimos escoger las IRVAs como variable principal en lugar de las exacerbaciones, por tratarse de un estudio observacional y ser ésta la indicación registrada para el medicamento de estudio. Consideramos que validar el efecto de Oscillococcinum® sobre las IRVAs, de por sí controvertido, en los pacientes EPOC, es una condición previa para poder plantear el estudio del impacto específico sobre las exacerbaciones causadas por las IRVAs.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El objetivo fue incluir en el estudio de forma consecutiva pacientes de edad comprendida entre 50 y 80 años con diagnóstico de EPOC y que estuviesen recibiendo tratamiento convencional para su EPOC siguiendo la práctica habitual, en combinación o no con Oscillococcinum®, según los hábitos y/o preferencias de consumo del paciente.

El estudio se ofreció a todos los pacientes que cumplieran criterios de selección, a medida que acudieron a las consultas de los investigadores. No hubo una búsqueda activa de pacientes con o sin tratamiento con Oscillococcinum®. Se estableció un techo de reclutamiento para cada uno de los grupos de tratamiento.

El paciente se consideró incluido en el estudio si cumplía con los criterios de selección y aceptó su participación en el mismo, mediante la firma del consentimiento informado. Una vez incluido en el estudio, a cada paciente se le asignó un código con objeto de proteger la confidencialidad cuando los datos fueron registrados en el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe; [Anexo I](#)).

La asignación a cada grupo se realizó según si ya estaba tomando Oscillococcinum® o no, previamente al momento de la selección, y en ningún caso tras ofertarlo en ese momento para respetar el diseño observacional. El producto podía ser utilizado por recomendación de su médico, de su farmacéutico, o como decisión propia de autocuidado.

6.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, de edad 50-80 años.
- Pacientes con diagnóstico de EPOC, definido por: diagnóstico clínico y espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, con evidencia de obstrucción al flujo aéreo (FEV_1/FVC posbroncodilatación $<0,7$).

- Pacientes en tratamiento convencional para la EPOC siguiendo la práctica clínica habitual, en combinación o no con Oscillococcinum® según los hábitos y/o preferencias de consumo del paciente.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio.

6.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con historia previa de consumo de tabaco acumulado <10 paquetes/año.
- Pacientes que no consientan participar en el estudio.

6.3. CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron derecho a retirarse del mismo en cualquier momento, retirando su consentimiento, sin tener que justificar esta decisión y sin que ello le supusiera detrimento alguno en su seguimiento clínico. Asimismo, el participante pudo revocar la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derivase responsabilidad ni perjuicio alguno.

En el caso de discontinuar prematuramente el tratamiento con Oscillococcinum® durante el estudio, se realizó una visita de fin de estudio en la que se registraron los motivos de la retirada.

6.4. TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Dentro del ámbito de este estudio observacional, Oscillococcinum® se administró únicamente al grupo intervención, de acuerdo con los hábitos y preferencias de estos pacientes. La decisión de tomar Oscillococcinum® se tomó previa e independientemente al momento de ofrecer al paciente la posibilidad de participar en el estudio, y nunca motivada por dicha posible participación.

No se estableció ninguna restricción específica sobre la administración de Oscillococcinum®. Se administró según la ficha técnica del producto (**Figura 5.1**) y siguiendo el uso habitual durante el periodo de exposición. Dicha pauta fue de una monodosis oral del producto, una vez por semana. En cada visita se preguntó sobre el cumplimiento del tratamiento, para ser analizado como parte del plan estadístico.

El resto de los tratamientos se ajustaron al criterio clínico y según la práctica habitual en el manejo de los pacientes con EPOC.

6.4.1. Identidad del producto de investigación

Oscillococcinum® es un medicamento homeopático que se presenta bajo la forma farmacéutica de glóbulos (15% lactosa y 85% sacarosa) impregnados con el principio activo (Anas barbarie 200K). En el momento de realización del estudio existía una autorización de comercialización para el producto, cuyo titular es Boiron SIH. Estaba recomendado como *“Medicamento homeopático utilizado tradicionalmente tanto en el tratamiento sintomático de los estados gripales como durante el periodo de exposición gripal”*. En la actualidad está registrado con el número 88347 como *“Medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas. Autorizado mediante registro simplificado especial, en el que se garantiza su calidad farmacéutica y su inocuidad, sin que sea necesario presentar datos de eficacia (Directiva 2001/83/CE)”*. Tanto entonces como ahora, puede ser adquirido sin receta médica pero su venta sólo está permitida en oficinas de farmacia.

Siguiendo instrucciones del Comité Ético como condición previa a la aprobación de la realización del estudio, el producto fue proporcionado por el promotor del estudio (Boiron SIH) a los pacientes asignados al grupo intervención. No se produjeron lotes específicos del producto para el estudio. Todos los medicamentos pertenecieron al lote 1a0216. No se utilizaron placebos. No se utilizaron otros medicamentos o tratamientos diferentes a la práctica clínica habitual.



oscilloccinum
GLÓBULOS HOMEOPÁTICO

Lea todo el prospecto detenidamente porque contiene información importante para Usted.
Este medicamento puede obtenerse sin receta, para el tratamiento de afecciones menores sin la intervención de un médico. No obstante, debe usted utilizar con cuidado OSCILLOCCINUM para obtener los mejores resultados.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si necesita información adicional o consejo, consulte a su farmacéutico.
- Si los síntomas empeoran o persisten durante más de tres días, debe consultar a un médico.

En este prospecto:

- 1- ¿Qué es OSCILLOCCINUM y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar OSCILLOCCINUM
- 3- ¿Cómo tomar OSCILLOCCINUM?
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación de OSCILLOCCINUM

La sustancia activa en cada envase unidosis de 1 gramo de glóbulos es:
Anas barbariae 200 K.....0,01 ml
Los demás componentes por cada envase unidosis de 1 gramo son sacarosa (0,85 gramos) y lactosa (0,15 gramos).

Título de la autorización de comercialización:
Laboratorios BOIRON S.L.H. - Avda. Valdelepara, 27 - 28108 Alcobendas, MADRID

Fabricante: BOIRON - 2, avenue de l'Ouest Lyonnais - 69510 Messimy, FRANCIA

1. ¿QUÉ ES OSCILLOCCINUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
Medicamento homeopático utilizado tradicionalmente tanto en el tratamiento sintomático de los estados gripales como durante el período de exposición gripal.
OSCILLOCCINUM se presenta en envase unidosis de 1 gramo de glóbulos en caja de 6 o de 30 unidosis.

2. ANTES DE TOMAR OSCILLOCCINUM
Si usted está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.
Este medicamento contiene sacarosa y lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
"Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento - incluso los adquiridos sin receta médica".

3. ¿CÓMO TOMAR OSCILLOCCINUM?
Para extraer el envase unidosis:





1- Copiar una barqueta de 3 envases unidosis.
2- Empujar un envase unidosis desde el fondo transparente hasta romper el precinto.
3- Sacar el envase unidosis.

El contenido completo de un envase unidosis corresponde a una toma.
La posología varía según el momento en el que se interviene:

- **Durante el período de exposición gripal:** Tomar un envase unidosis a la semana.
- **Al inicio del estado gripal:** Tomar un envase unidosis lo antes posible en cuanto aparezcan los primeros síntomas. Si es necesario, repetir la toma cada 6 horas, 2 ó 3 veces.
- **En un estado gripal declarado:** Tomar un envase unidosis por la mañana y otro por la noche durante 3 días.

Vaciar directamente el contenido entero de un envase unidosis bajo la lengua manteniéndolo hasta su disolución.
Si los síntomas empeoran o persisten durante más de tres días, debe consultar a un médico.
OSCILLOCCINUM se absorbe por vía sublingual.
"Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas."
"Recuerde tomar su medicamento."

Si estima que la acción de OSCILLOCCINUM es demasiado fuerte o débil, comuníquesele a su médico o farmacéutico.
Si usted ha tomado OSCILLOCCINUM más de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.
Si olvidó tomar OSCILLOCCINUM no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Como todos los medicamentos, OSCILLOCCINUM puede tener efectos adversos. Si se observa cualquier reacción no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto, también puede comunicarnos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE OSCILLOCCINUM
No se precisan condiciones especiales de conservación. Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase unidosis.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el punto de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
Mantenga OSCILLOCCINUM fuera del alcance y de la vista de los niños.

PRO. 1A77 - X/13



Figura 6.1. Ficha técnica de Oscilloccinum® (Tomado de ANEFP.org) (57)

6.5. PLAN ESTADÍSTICO

6.5.1. Definición de las variables

Las variables detalladas a continuación se recogieron de forma prospectiva durante el estudio, siempre y cuando estuvieran disponibles en la historia clínica del paciente o pudieran obtenerse durante la entrevista mantenida entre el médico y el paciente en dichas visitas, sin aplicarse ningún tipo de intervención diagnóstica ni terapéutica ajena a la práctica clínica habitual.

6.5.1.1. Variable principal

La variable principal del estudio fue el número de IRVAs (causadas en su mayoría por rinovirus) durante el periodo del estudio. Se registraron como IRVAs las siguientes infecciones: gripe, rinosinusitis, otitis, laringitis, epiglotitis, faringoamigdalitis, y cualquiera que a criterio del investigador se pudiera clasificar como tal. Para contabilizarse como episodios de IRVA, estas infecciones debían aparecer en la historia clínica del paciente por haber consultado al médico al aparecer los síntomas, o bien podían ser autorreportadas, es decir, diagnosticadas retrospectivamente al relatarlas el paciente durante la visita de seguimiento.

6.5.1.2. Variables secundarias

- Número de exacerbaciones o agudizaciones.
- Registro del consumo de medicamentos (BDLD, CI, antibióticos, mucolíticos, etc.).
- Duración de los síntomas de las IRVAs.
- Duración de las agudizaciones.
- Registro de los efectos adversos.
- Registro del estado de vacunación:
 - ✓ Vacunación antigripal.
 - ✓ Vacuna antineumocócica de 23 serotipos (en los últimos cuatro años).
 - ✓ Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (en los últimos dos años).
- Cambio en la puntuación del cuestionario de calidad de vida (Test de Evaluación de EPOC; *COPD Assessment Test*, CAT; [Anexo II](#)).

Las visitas del estudio y las variables recogidas en cada una de ellas se presentan en la [Tabla 6.1](#).

Tabla 6.1. Visitas del estudio y variables recogidas

	Selección / Basal	Periodo de seguimiento	
	Oct 2015 – Dic 2015	Oct 2015 – Abr 2016	
	V0	V1	V2
V0 + 2 meses (± 2 semanas)		V1+ 2 meses (± 2 semanas)	
Consentimiento informado	X		
Criterios de selección	X		
Datos demográficos: Edad y sexo	X		
Datos antropométricos: Peso y talla	X		
Datos clínicos			
Comorbilidades asociadas	X		
Medicación concomitante	X	X	X
Hábitos de vida: tabaco y alcohol	X	X	X
Datos relacionados con la EPOC			
Fecha del diagnóstico	X		
Espirometría*	X	X	X
FEV ₁ *	X	X	X
Caracterización del fenotipo	X		
Valoración integral de la gravedad: índice BODE o índice BODEX, grado de disnea de la escala MRC*	X	X	X
Impacto de la EPOC sobre la calidad de vida y grado de control mediante el cuestionario CAT	X	X	X
Tratamiento basal de la EPOC	X	X	X
Consumo medicamentos relacionados con exacerbación EPOC		X	X
Otros tratamientos para prevenir IRVAs o agudizaciones	X	X	X
Vacunación antigripal y antineumocócica	X	X	X
Número de IRVAs desde visita anterior		x	X
Duración síntomas IRVAs (Nº días)		x	X
Número de exacerbaciones desde visita anterior		x	X
Duración síntomas exacerbación (Nº días)		X	X
Exitus		X	X
Tratamiento con Oscilloccinum			
Fecha de administración	X	X	X
Dosis administrada	X	X	X
Motivos de retirada prematura del tratamiento		X	X
Grado de cumplimiento del tratamiento con Oscilloccinum®: bajo, medio y alto		X	X
Efectos adversos		X	X

* Espirometría, FEV₁, BODE, BODEx y MRC se registraron en todas las visitas siempre y cuando el dato estuviera disponible, pero no se forzó la realización de las exploraciones correspondientes y la evolución de las mismas no se incluyó como un objetivo del estudio.

6.5.2. Justificación del tamaño muestral

El número de IRVA se considera la variable principal y por tanto fue la utilizada para el cálculo de la muestra. Se consideró como clínicamente relevante una diferencia de medias ≥ 1 IRVA.

En base a estas estimaciones y asumiendo que los datos siguen una distribución normal, se estimó un tamaño muestral necesario de, al menos, 99 pacientes en cada grupo (ratio 1:1) para detectar esas diferencias como estadísticamente significativas mediante una t de Student bilateral para dos muestras independientes, con una potencia del 80% y un alfa de 0,05; asumiendo una desviación estándar (DE) en cada grupo de 2,5. Se previó un 10% de pérdidas por lo que se identificaron los 220 primeros pacientes consecutivos (110 en el grupo intervención y 110 en el control).

La DE ha sido calculada en base a las recomendaciones de Machin y colaboradores (64). Siguiendo estas recomendaciones, una buena aproximación, cuando la DE es desconocida, consiste en dividir por cuatro la diferencia entre los valores mínimos y máximos de la variable. En este caso, en un abordaje conservador, se esperó un rango entre 0-10 de IRVAs durante el periodo de estudio, por tanto: $10/4=2,5$. La diferencia mínima clínicamente relevante fue calculada en base a las recomendaciones de Norman y colaboradores (65) y Kamper y colaboradores (66).

6.5.3. Análisis estadístico

Se incluyen en el análisis todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección, detallando los pacientes que fueron eliminados del análisis y el motivo. El número de pacientes reflejados en cada análisis hasta completar el N total del estudio hace referencia a los pacientes con ausencia de datos.

A nivel descriptivo, para las variables discretas se estimaron proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%, utilizando la prueba ji-cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o Test exacto de Fisher. Para las variables continuas se estimaron medias con su DE o medianas y rangos intercuartílicos en caso de distribuciones asimétricas. Se utilizaron los tests de Student o ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con dos niveles, o variables categóricas con más de dos niveles, respectivamente.

Las variables cualitativas se describieron mediante las frecuencias absolutas (N) y relativas (%). Respecto a las variables resultado, se compararon las diferencias de

medias entre grupos y se obtuvieron los IC 95% de estas diferencias. Se obtuvo la diferencia de medias ajustada por las principales variables potencialmente confusoras, usando modelos de regresión lineal múltiple. Para la comparación de variables cualitativas se utilizaron los tests de Chi-cuadrado o Fisher, según la distribución de la muestra. Para la comparación de dos medias, se emplearon t-test o Mann-Whitney, en función de la distribución de la muestra. Para la comparación de más de dos medias, se usaron ANOVA o Kruskal-Wallis, en función de la distribución de la muestra.

Como medida de asociación se obtuvieron Odds Ratios (OR) ajustadas junto con sus IC mediante modelos de regresión logística no condicional.

Se realizó un análisis de sensibilidad, en función del grado de cumplimiento del tratamiento con Oscilloccinum® (bajo/medio/alto). Se consideró cumplimiento alto si se tomaron $\geq 90\%$ de las dosis, medio si fue entre el 75% y el 89% y bajo si se tomaron $< 75\%$ de las dosis.

Todos los tests se realizaron de manera bilateral y con un nivel de significación de 0,05. En los casos en los que aparece un p-valor inferior a 0,05, éste hace referencia a la existencia de significación estadística.

Los datos han sido analizados mediante el programa SPSS v22.0 con el apoyo del Departamento de Biometría de Dynamic SL.

6.6. CRONOGRAMA

- Protocolo del estudio, versión 1.0: 09/03/2015
- Clasificación y aprobación de la AEMPS: 11/03/2015
- Dictamen favorable del CEIC (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla): 24/07/2015
- Primer centro activo: 08/10/2015
- Primera visita del primer paciente: 21/10/2015
- Primera visita del último paciente: 15/02/2016
- Última visita del último paciente: 08/07/2016
- Fin del estudio y cierre de la base de datos: 01/08/2016
- Versión definitiva del análisis estadístico: 06/02/2017
- Versión definitiva del informe clínico: 16/05/2017

6.7. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Un efecto adverso (EA) es cualquier suceso médico adverso que se produce en un paciente o sujeto participante en una investigación clínica que recibe un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Un EA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no deseado (tal como un dato analítico anómalo), síntoma o enfermedad asociada cronológicamente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con dicho medicamento. Las enfermedades preexistentes antes de iniciar la medicación en estudio, sólo se consideran EAs si empeoran después de iniciado el tratamiento del estudio y pueden convertirse en graves (EAGs) si cumplen uno de los criterios de gravedad establecidos en las guías. Los valores de laboratorio o resultados de tests anormales sólo se consideran EA si causan signos o síntomas clínicos, se consideran clínicamente significativos o requieren tratamiento.

La intensidad de los EAs se evaluó siguiendo la siguiente escala de cinco puntos:

- Leve: Malestar general, sin interrupción de la actividad diaria normal.
- Moderado: Malestar general suficiente para reducir o afectar la actividad diaria normal.
- Severo: Incapacidad para el trabajo o el desarrollo de la actividad diaria normal.
- Amenazante para la vida: Representa una amenaza inmediata para la vida.
- Muerte: Produce la muerte del paciente.

Los embarazos detectados durante el estudio se informan como EAGs, y se siguen hasta su desenlace.

6.7.1. Relación del EA con el fármaco

El investigador valoró la relación del EA con Oscillococtinum[®]. La relación causal de los EAs con Oscillococtinum[®] se estableció en función de las siguientes categorías:

- No relacionado: definitivamente no relacionado con el fármaco. El EA se considera clara e indiscutiblemente relacionado con causas externas (enfermedad, entorno, etc.).
- Relacionado: incluye aquellos EAs que están remotamente, posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con el fármaco.

6.7.2. Evaluación de la seguridad

La valoración de la seguridad se basó en la notificación de EAs, en los datos analíticos de los pacientes y en los resultados de la exploración física.

El investigador tuvo la obligación de registrar en la historia médica del paciente y en el CRDe todos los EAs detectados hasta el final del estudio. En la medida de lo posible, cada EA también se describió en función de su duración (fechas de inicio y finalización), su nivel de gravedad (grave y no grave), su nivel de intensidad (leve, moderado, severo, amenazante para la vida y muerte), su relación causal con la medicación en estudio (sospechada / no sospechada), la(s) acción(es) tomadas para corregirlo y su desenlace.

6.7.3. Notificación de los EAGs

Todos los EAGs que se produjeron en el curso del estudio con independencia de su relación con el fármaco, se recogieron y registraron en el CRDe y se informó al promotor del estudio mediante el formulario de notificación de EAG correspondiente en el plazo de 24 horas desde su conocimiento. Se proporcionaron los datos de contacto correspondientes con la documentación del estudio, así como el formulario de notificación de EAGs.

El promotor comunicó, según la Orden Ministerial SAS/3470/2009, de forma electrónica, las sospechas de EAGs que se detectaron durante el transcurso del estudio al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejercía su actividad el profesional sanitario que notifique el caso, en el plazo máximo de 15 días naturales desde que se tuvo conocimiento de la sospecha de EA. Además, se comprometió a facilitar los datos de seguridad que se le soliciten por parte de las Autoridades Sanitarias.

6.7.4. Riesgos para los pacientes del estudio

Dado su carácter observacional, el presente estudio no tuvo posibilidad de generar ningún riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no se aplicó ningún cambio en su tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos, fuera de la práctica clínica habitual. En consecuencia, el beneficio que recibió el paciente también se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico que está formando parte del presente estudio.

6.8. ASPECTOS ÉTICOS

Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio aceptaron las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

6.8.1. Clasificación y aprobación

El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 11 de marzo de 2015 y aprobado por el Comité Ético CEIC Hospital Universitario Marqués de Valdecilla el 24 de julio de 2015.

6.8.2. Buena práctica clínica

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), Octubre de 2013] así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

6.9. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A cada sujeto que se le propuso participar en el estudio, se le entregó un documento escrito denominado “Hoja de información al paciente” (**Anexo III**), en la que, de forma detallada, se refería el objetivo y la descripción del estudio, procedimientos del estudio, duración prevista y número de sujetos participantes, beneficios y riesgos posibles derivados de su participación en el mismo, confidencialidad de los datos de carácter personal, así como datos de contacto del médico responsable del estudio. Este documento estaba redactado con un vocabulario que permitía que su contenido fuese completamente legible y comprensible para el paciente.

El investigador informó al paciente sobre la naturaleza voluntaria de su participación y que no suponía ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar. Asimismo, contestó a sus dudas y preguntas y, de acuerdo con la normativa vigente, obtuvo el consentimiento del sujeto o, en su defecto, de un testigo imparcial, en cuyo caso firmó el consentimiento informado oral ante testigos.

El sujeto participante en el estudio pudo revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin expresión de causa y sin que por ello se derivase para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

6.10. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Los datos del investigador y del estudio son introducidos y tratados en un fichero propiedad de Dynamic S.L., C/ Sant Antoni Maria Claret, 434, 08027 Barcelona, que se trata conforme a la mencionada la Ley Orgánica, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo han tenido acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el promotor o la persona designada, el Comité Ético de Investigación Clínica, las autoridades sanitarias pertinentes y los responsables del análisis de los mismos.

El contenido del CRDe, así como la base de datos donde se registró la información, estaban codificados y protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, son considerados estrictamente confidenciales y no son revelados a terceros excepto a los especificados en el párrafo anterior.

El promotor del estudio y sus representantes tienen códigos de acceso, exclusivamente para la lectura de los CRDe, también confidenciales. En ningún momento pueden modificar la información registrada en ellos por los investigadores.

6.11. INTERFERENCIA CON LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Teniendo en cuenta que el proyecto planteado tiene un diseño post-autorización, de tipo observacional, no se aplicó ningún tipo de intervención ya sea diagnóstica o terapéutica fuera de la realizada dentro de la práctica clínica habitual. Se trató de la recogida de datos de la historia clínica de pacientes seleccionados en los que ya estaba asignada, por práctica habitual, una estrategia terapéutica concreta, y sin interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

Antes de aceptar y firmar el compromiso del investigador, los clínicos participantes se aseguraron de que su participación en el estudio no interfería con sus hábitos de prescripción ni sus cometidos asistenciales.

6.12. FINANCIACIÓN

El estudio fue financiado por BOIRON SIH que, como promotor del estudio, garantizó la no interferencia en los procesos de selección de los casos, análisis de la información

y/o presentación de resultados, o cualquier otro proceso que pudiera incidir en los resultados del estudio.

7. RESULTADOS

7.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el reclutamiento del estudio participaron 37 investigadores activos de 21 centros de atención primaria de la región de Cantabria (España). Se reclutaron en total 235 pacientes. De ellos, 219 (93,2%) fueron incluidos en el análisis final y 211 (89,8%) completaron el seguimiento. Seis pacientes fueron considerados “no evaluables”, en nueve faltaba información y uno no cumplía con los criterios de inclusión (sin historia de tabaquismo; **Figura 7.1**). La distribución de pacientes fue 109 (49,8%) en el grupo intervención y 110 (50,2%) en el grupo control.

Para algunos pacientes no se disponía en la historia clínica de algunos de los datos, y al trabajar con un diseño observacional no se forzó la realización de exploraciones adicionales a las previstas de acuerdo con el criterio de los investigadores. Sucedió así para las variables IMC (n = 216), paquetes-año (n = 66), tipo de consumo de alcohol (n = 87), años desde el diagnóstico (n = 213), espirometría basal (n = 161), BODE (n = 43) y BODEx (n = 86), fenotipo (n = 203). En estos casos, el tamaño muestral disponible se indica junto a los análisis o en las tablas correspondientes.

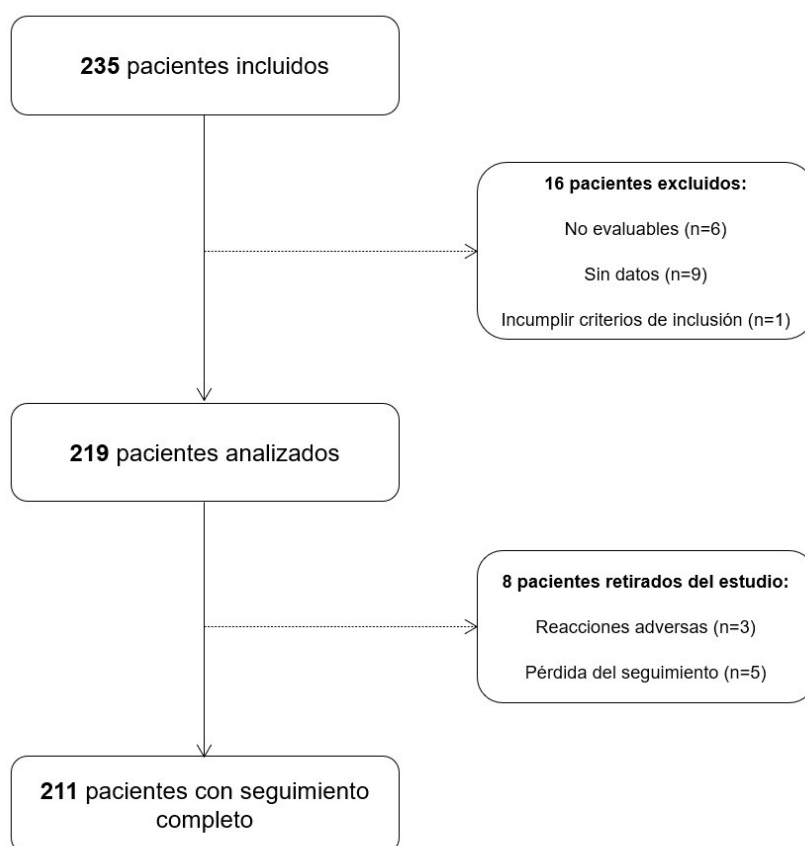


Figura 7.1. Flujo de pacientes incluidos y analizados en el estudio

Las características demográficas de los dos grupos fueron comparables entre sí en el momento de su inclusión en el estudio (Tabla 7.1). En total, el porcentaje de hombres (73,5%) fue mayor que el de mujeres (26,5%). La edad media de los pacientes era de $67,4 \pm 7,8$ años. El peso medio y la talla eran $79,1 \pm 16,1$ Kg y $165,9 \pm 8,6$ cm, respectivamente. El índice de masa corporal (IMC) medio fue $28,7 \pm 5,3$ kg/m².

Tabla 7.1. Características sociodemográficas de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p
Género, n (%)				0,514 ^a
Hombres	78 (71,6)	83 (75,5)	161 (73,5)	
Mujeres	31 (28,4)	27 (24,5)	58 (26,5)	
n disponible	109	110	219	
Edad, años				0,409 ^b
Media (\pm DE)	$66,9 \pm 7,9$	$67,8 \pm 7,7$	$67,4 \pm 7,8$	
Mediana	68,2	69,1	68,7	
(mín - máx)	(50,4 - 79,6)	(51,4 - 80,0)	(50,4 - 80,0)	
n disponible	109	110	219	
Peso, kg				0,542 ^c
Media (\pm DE)	$79,7 \pm 16,8$	$78,4 \pm 15,4$	$79,1 \pm 16,1$	
Mediana	81,5	79,0	80,0	
(mín - máx)	(40,0 - 115,0)	(43,0 - 120,0)	(40,0 - 120,0)	
n disponible	108	108	216	
Altura, cm				0,542 ^b
Media (\pm DE)	$166,3 \pm 9,0$	$165,6 \pm 8,2$	$165,9 \pm 8,6$	
Mediana	167,0	167,0	167,0	
(mín - máx)	(143,0 - 187,0)	(140,0 - 184,0)	(140,0 - 184,0)	
n disponible	108	108	216	
IMC, kg/m²				0,762 ^c
Media (\pm DE)	$28,8 \pm 5,5$	$28,5 \pm 5,0$	$28,7 \pm 5,3$	
Mediana	28,1	27,7	27,9	
(mín - máx)	(15,4 - 45,4)	(16,8 - 42,5)	(15,4 - 45,4)	
n disponible	108	108	216	

DE, desviación estándar; IMC; índice de masa corporal; Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado, ^b Mann-Whitney, ^c T de Student

La mayoría de pacientes eran exfumadores (69,9%; Tabla 7.2). La media de los cigarrillos fumados al día por los fumadores era $17,8 \pm 8,3$ cigarrillos. La media de años fumando por los fumadores era $38,6 \pm 9,0$ años.

Tabla 7.2. Hábito tabáquico de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p
Hábito tabáquico, n (%)				0,802 ^a
Fumador	32 (29,4)	34 (30,9)	66 (30,1)	
Exfumador	77 (70,6)	76 (69,1)	153 (69,9)	
n disponible	109	110	219	
Número de cigarrillos/día				0,534 ^b
Media (\pm DE)	18,5 \pm 8,1	17,1 \pm 8,5	17,8 \pm 8,3	
Mediana (mín - máx)	20,0 (7,0 - 40,0)	20,0 (4,0 - 40,0)	20,0 (4,0 - 40,0)	
n disponible	32	34	66	
Número de años fumando				0,482 ^c
Media (\pm DE)	37,8 \pm 8,7	39,3 \pm 9,4	38,6 \pm 9,0	
Mediana (mín - máx)	39,0 (20,0 - 52,0)	40,0 (20,0 - 57,0)	40,0 (20,0 - 57,0)	
n disponible	32	34	66	

DE, desviación estándar; Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado, ^b Mann-Whitney, ^c T de Student

Un 39,7% de los pacientes eran bebedores y 37,4% no bebedores (**Tabla 7.3**). Se encontró una ligera diferenciación estadística entre ambos grupos respecto al consumo de alcohol ($p = 0,036$). Aunque el número de bebedores y consumo de alcohol peligroso fue similar, había más exbebedores y menos no bebedores en el grupo control.

Tabla 7.3. Consumo de alcohol de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p
Consumo de alcohol, n (%)				0,036 ^a
Bebedor	43 (39,4)	44 (40,0)	87 (39,7)	
No bebedor	46 (42,2)	36 (32,7)	82 (37,4)	
Exbebedor	8 (7,3)	22 (20,0)	30 (13,7)	
Sin información	12 (11,0)	8 (7,3)	20 (9,1)	
n disponible	109	110	219	
Tipo de consumo en bebedores, n (%)				0,292 ^b
Consumo peligroso *	1 (2,3)	5 (11,4)	6 (6,9)	
Consumo de riesgo **	9 (20,9)	10 (22,7)	19 (21,8)	
Consumo de bajo riesgo o consumo objetivo ***	33 (76,7)	29 (65,9)	62 (71,3)	
n disponible	43	44	87	

* 17-28U para varones y 11-17U en mujeres; ** 28U para varones, 17U para mujeres o 5U en 24h durante al menos 30 días; *** menor de 17U para varones y 11U para mujeres. Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado,

^b Fisher

La mayoría de los pacientes (89,5%) presentaba al menos una comorbilidad en el momento de la inclusión en el estudio (**Tabla 7.4**). Las comorbilidades más prevalentes fueron: hipertensión arterial (55,3%), diabetes (22,8%), ansiedad/depresión (19,2%) y fibrilación auricular (11,4%). Con la excepción de la diabetes, no se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto a las comorbilidades. El porcentaje de pacientes con diabetes en el grupo control (30,0%) fue significativamente mayor que en el grupo intervención (15,6%, $p = 0,011$). El número de comorbilidades no fue diferente entre grupos. El 46,1% de los pacientes presentaba ≥ 3 comorbilidades.

Tabla 7.4. Comorbilidades de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p
Comorbilidades, n (%)				0,117 ^a
Sí (al menos una)	94 (86,2)	102 (92,7)	196 (89,5)	
No	15 (13,8)	8 (7,3)	23 (10,5)	
n disponible	109	110	219	
Tipo de comorbilidad, n (%)				
Diabetes	17 (15,6)	33 (30,0)	50 (22,8)	0,011 ^a
Insuficiencia cardíaca	13 (11,9)	15 (13,6)	28 (12,8)	0,705 ^a
Fibrilación auricular	12 (11,0)	13 (11,8)	25 (11,4)	0,851 ^a
Hipertensión arterial	58 (53,2)	63 (57,3)	121 (55,3)	0,546 ^a
Ansiedad/Depresión	20 (18,3)	22 (20,0)	42 (19,2)	0,756 ^a
Cáncer de pulmón	3 (2,8)	5 (4,5)	8 (3,7)	0,721 ^b
Cardiopatía isquémica	12 (11,0)	11 (10,0)	23 (10,5)	0,808 ^a
Osteoporosis	8 (7,3)	12 (10,9)	20 (9,1)	0,359 ^a
Otra patología	60 (55,0)	74 (67,3)	134 (61,2)	0,063 ^a
n disponible	109	110	219	
Número de comorbilidades, n (%)				0,072 ^a
1	25 (22,9)	19 (17,3)	44 (20,1)	
2	28 (25,7)	23 (20,9)	51 (23,3)	
≥ 3	41 (37,6)	60 (54,5)	101 (46,1)	
n disponible	109	110	219	

Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado; ^b Fisher

El estado de vacunación de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio fue similar entre grupos (**Tabla 7.5**). La mayoría de los pacientes había recibido la vacuna contra la gripe en el último año (69,4%) y/o la vacuna antineumocócica de 23 serotipos (58,9%). Solo el 9,6% de los pacientes presentaba la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos.

Tabla 7.5. Estado de vacunación de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Vacuna contra la gripe en el último año, n (%)				0,437
Sí	73 (67,0)	79 (71,8)	152 (69,4)	
No	36 (33,0)	31 (28,2)	67 (30,6)	
n disponible	109	110	219	
Vacuna antineumocócica de 23 serotipos, n (%)				0,827
Sí	65 (59,6)	64 (58,2)	129 (58,9)	
No	44 (40,4)	46 (41,8)	90 (41,1)	
n disponible	109	110	219	
Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos, n (%)				0,242
Sí	13 (11,9)	8 (7,3)	21 (9,6)	
No	96 (88,1)	102 (92,7)	198 (90,4)	
n disponible	109	110	219	

Prueba estadística: ^a Chi cuadrado

Los años transcurridos desde el diagnóstico fueron significativamente diferentes entre grupos, siendo inferior en el grupo control (media: $7,0 \pm 5,7$) inferior al grupo intervención ($9,2 \pm 7,6$; $p = 0,030$, **Tabla 7.6**).

Tabla 7.6. Años desde el diagnóstico de la enfermedad (EPOC) en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Años desde el diagnóstico				0,030
Media (\pm DE)	$9,2 \pm 7,6$	$7,0 \pm 5,7$	$8,1 \pm 6,8$	
Mediana (mín - máx)	8,5 (0,0 - 40,1)	6,0 (0,0 - 25,0)	7,0 (0,0 - 40,1)	
n disponible	106	107	213	

DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

No se encontraron diferencias significativas en la espirometría previa y posterior al broncodilatador entre los grupos (**Tabla 7.7**). Los valores medios fueron $54,8 \pm 22,2$ y $49,9 \pm 28,8$ respectivamente.

Tabla 7.7. Datos de espirometría en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Espirometría (previo a broncodilatador)				0,835
Media (\pm DE)	54,4 \pm 23,5	55,1 \pm 21,1	54,8 \pm 22,2	
Mediana (mín - máx)	61,0 (0,0 - 93,0)	61,0 (0,0 - 87,7)	61,0 (0,0 - 93,0)	
n disponible	78	83	161	
Espirometría (post-broncodilatador)				0,892
Media (\pm DE)	50,3 \pm 29,7	49,6 \pm 28,2	49,9 \pm 28,8	
Mediana (mín - máx)	61,0 (0,0 - 97,0)	59,0 (0,0 - 89,0)	61,0 (0,0 - 97,0)	
n disponible	78	83	161	

DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto al volumen espiratorio forzado en un segundo o la severidad de la enfermedad (**Tabla 7.8**). El FEV₁ fue 375,7 \pm 763,9. La severidad de la enfermedad fue predominantemente moderada (54,3% de pacientes).

Tabla 7.8. Volumen espiratorio forzado en un segundo y severidad de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p
FEV₁				0,794 ^a
Media (\pm DE)	410,5 \pm 820,9	339,7 \pm 703,1	375,7 \pm 763,9	
Mediana (mín - máx)	2,8 (0,5 - 3290,0)	2,7 (0,0 - 2980,0)	2,8 (0,0 - 3290,0)	
n disponible	85	82	167	
Severidad de la enfermedad, n (%)				0,313 ^b
Leve (FEV ₁ \geq 80%)	25 (22,9)	28 (25,5)	53 (24,2)	
Moderada (FEV ₁ < 80% y \geq 50%)	62 (56,9)	57 (51,8)	119 (54,3)	
Grave (FEV ₁ < 50% y \geq 30%)	16 (14,7)	23 (20,9)	39 (17,8)	
Muy grave (FEV ₁ < 30%)	6 (5,5)	2 (1,8)	8 (3,7)	
n disponible	109	110	219	

FEV₁, del inglés *forced expiratory volume in one second*; DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney, ^b Fisher

No se reportaron diferencias significativas en el índice BODE y BODEx en el momento de la inclusión en el estudio (**Tabla 7.9**). Sus valores medios fueron 3,6 \pm 3,0 y 3,0 \pm 2,4, respectivamente.

Tabla 7.9. Índices BODE y BODEx en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Índice BODE				0,595
Media (± DE)	3,9 ± 3,2	3,4 ± 2,9	3,6 ± 3,0	
Mediana (mín - máx)	3,0 (1,0 - 10,0)	3,0 (0,0 - 10,0)	3,0 (0,0 - 10,0)	
n disponible	19	24	43	
Índice BODEx				0,650
Media (± DE)	3,2 ± 2,5	2,9 ± 2,3	3,0 ± 2,4	
Mediana (mín - máx)	3,0 (0,0 - 10,0)	2,0 (0,0 - 9,0)	2,5 (0,0 - 10,0)	
n disponible	43	43	86	

DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

Respecto al fenotipo, los más frecuentes fueron exacerbador con bronquitis crónica, con un tercio de los pacientes (35,6%), y no exacerbador con otro tercio (31,1%) (**Figura 7.2**). No se identificaron diferencias significativas entre grupos.

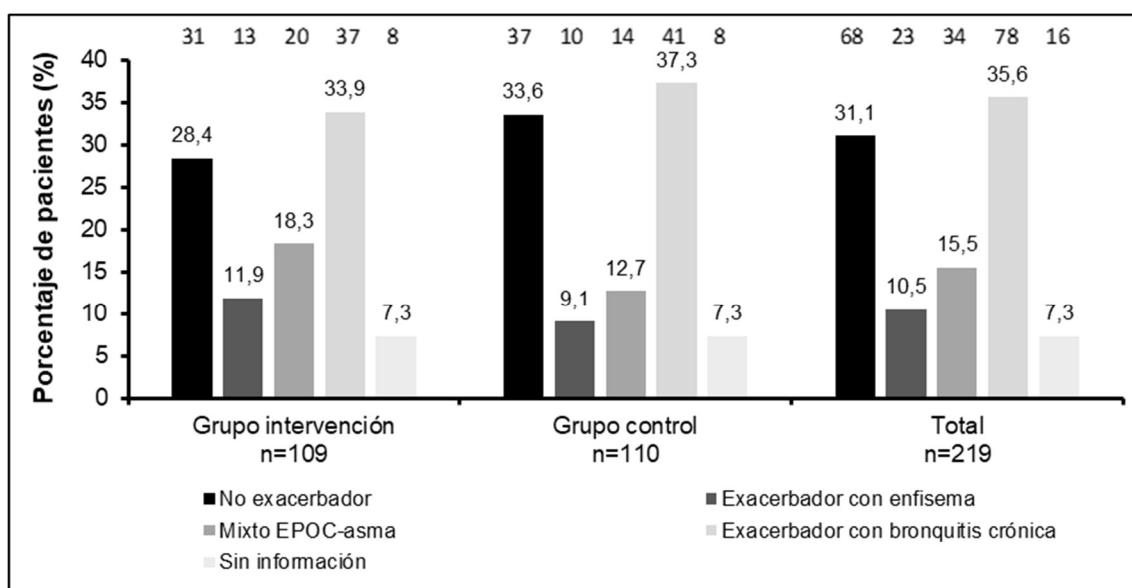


Figura 7.2. Fenotipo de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio. Valor p = 0,703 (Chi cuadrado). Porcentajes sobre cada barra y valores absolutos en la zona superior de la figura.

Independientemente del fenotipo, se caracterizaron como agudizadores (≥ 2 agudizaciones moderadas o severas al año) 119 pacientes (21 de los 23 agudizadores con enfisema, 22 de los 34 con fenotipo EPOC-asma, 74 de los 78 con fenotipo agudizador bronquítico crónico) y no-agudizadores 89 pacientes (los 68 del fenotipo no agudizador, 2 agudizadores con enfisema, 11 del tipo mixto EPOC-asma y 3 de los agudizadores con bronquitis crónica). No constaba el fenotipo en 16 pacientes (5 no agudizadores y 2 agudizadores) y no constaba el perfil agudizador en 11 pacientes (los 9 sin fenotipo más 1 agudizador con bronquitis crónica y 1 mixto EPOC-asma).

3 agudizadores y 2 no agudizadores quedaron excluidos del seguimiento (4 del grupo intervención y 1 del grupo control; 1 no agudizador, 2 agudizadores con enfisema, 1 agudizador con bronquitis crónica y 1 sin fenotipo asignado).

El grado de disnea determinado por la escala MRC fue similar entre los grupos (**Tabla 7.10**). Principalmente se encontró el grado 2 (37,0% de los pacientes), seguido por el grado 1 (32,0%) y grado 3 (14,2%).

Tabla 7.10. Grado de disnea en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Grado de disnea (escala MRC), n (%)				0,766
0. Disnea sólo ante actividad física muy intensa	7 (6,4)	8 (7,3)	15 (6,8)	
1. Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada	33 (30,3)	37 (33,6)	70 (32,0)	
2. Incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad	42 (38,5)	41 (37,3)	83 (37,9)	
3. Disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano	17 (15,6)	14 (12,7)	31 (14,2)	
4. Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio	5 (4,6)	2 (1,8)	7 (3,2)	
Sin información	5 (4,6)	8 (7,3)	13 (5,9)	
n disponible	109	110	219	

MRC, del inglés *Medical Research Council*; Prueba estadística: ^a Chi cuadrado

No se encontraron diferencias entre grupos respecto a la calidad de vida determinada con el cuestionario CAT (**Tabla 7.11**). La puntuación media fue de $11,8 \pm 6,6$.

Tabla 7.11. Calidad de vida en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Puntuación cuestionario				0,986
CAT				

Media (\pm DE)	11,8 \pm 6,5	11,8 \pm 6,7	11,8 \pm 6,6
Mediana (mín - máx)	11,0 (1,0 - 34,0)	11,0 (0,0 - 31,0)	11,0 (0,0 - 34,0)
n disponible	109	110	219

DE, desviación estándar; CAT, del inglés *COPD Assessment Test*; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

El número de exacerbaciones en el último año, la duración de las mismas y el número de hospitalizaciones causadas por ellas fueron similares entre grupos (**Tabla 7.12**). El número medio de exacerbaciones en el último año fue $2,1 \pm 2,5$. El 54,3% de los pacientes del estudio habían sufrido 2 o más episodios. La duración media de la sintomatología asociada a la exacerbación fue $5,4 \pm 4,9$ días. El número medio de hospitalizaciones por exacerbaciones en el último año fue $0,2 \pm 0,6$.

Tabla 7.12. Exacerbaciones y hospitalizaciones en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
Número de exacerbaciones en el último año				0,346
Media (\pm DE)	2,2 \pm 2,1	2,1 \pm 2,9	2,1 \pm 2,5	
Mediana (mín - máx)	2,0 (0,0 - 10,0)	2,0 (0,0 - 25,0)	2,0 (0,0 - 25,0)	
n disponible	109	110	219	
Duración de las exacerbaciones				0,497
Media (\pm DE)	5,3 \pm 5,2	5,5 \pm 4,5	5,4 \pm 4,9	
Mediana (mín - máx)	4,0 (0,0 - 35,0)	4,0 (0,0 - 25,0)	4,0 (0,0 - 35,0)	
n disponible	84	85	169	
Número de hospitalizaciones por exacerbaciones en el último año				0,673
Media (\pm DE)	0,3 \pm 0,7	0,2 \pm 0,5	0,2 \pm 0,6	
Mediana (mín - máx)	0,0 (0,0 - 4,0)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,0 (0,0 - 4,0)	
n disponible	109	110	219	

DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

Los principales medicamentos usados para estabilizar la EPOC en el momento de la inclusión en el estudio fueron broncodilatadores de larga duración (96,3% de los pacientes), seguido de corticoides inhalados (58,9%), broncodilatadores de corta duración (26,9%) y mucolíticos (13,2%; **Tabla 7.13**). No se utilizaron corticoides orales para esta finalidad. Los medicamentos usados para estabilizar la EPOC fueron similares en ambos grupos.

Tabla 7.13. Medicamentos usados para estabilizar la enfermedad (EPOC) en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total
Tratamiento para la EPOC, n (%)			
BDLD	104 (95,4)	107 (97,3)	211 (96,3)
CI	68 (62,4)	61 (55,5)	129 (58,9)
BDCD	32 (29,4)	27 (24,5)	59 (26,9)
Mucolíticos	16 (14,7)	13 (11,8)	29 (13,2)
Inhibidores de la fosfodiesterasa-4	3 (2,8)	5 (4,5)	8 (3,7)
Oxigenoterapia domiciliaria	3 (2,8)	3 (2,7)	6 (2,7)
Antibióticos para la EPOC estable	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Teofilina	1 (0,9)	2 (1,8)	3 (1,4)
Otros	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
n disponible	109	110	219

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BDLD, broncodilatadores de larga duración; CI, corticoides inhalados; BDCD, broncodilatadores de corta duración

Los medicamentos usados para controlar las exacerbaciones en el momento de la inclusión en el estudio fueron especialmente antibióticos (68,9% de los pacientes), broncodilatadores de corta duración (53,0%), corticoides orales (34,2%) y corticoides inhalados (24,2%; **Tabla 7.14**). No se identificaron diferencias significativas entre los grupos en los medicamentos para controlar las exacerbaciones.

Tabla 7.14. Medicamentos usados para estabilizar las exacerbaciones en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total
Tratamiento para las exacerbaciones, n (%)			
Antibióticos	77 (70,6)	74 (67,3)	151 (68,9)
BDCD	60 (55,0)	56 (50,9)	116 (53,0)
Corticoides orales	42 (38,5)	33 (30,0)	75 (34,2)
CI	28 (25,7)	25 (22,7)	53 (24,2)
Corticoides parenterales	7 (6,4)	7 (6,4)	14 (6,4)
n disponible	109	110	219

BDCD, broncodilatadores de corta duración; CI, corticoides inhalados

El número medio de IRVAs 12 meses antes de la inclusión en el estudio fue $0,6 \pm 0,9$ y la duración media de los síntomas fue $3,3 \pm 5,1$ días (**Tabla 7.15**). Ambas variables fueron similares en ambos grupos.

Tabla 7.15. IRVAs en el momento de la inclusión en el estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Total	Valor p ^a
--	--------------------	---------------	-------	----------------------

Número de IRVAs desde la última visita				0,991
Media (\pm DE)	0,5 \pm 0,8	0,6 \pm 1,0	0,6 \pm 0,9	
Mediana (mín - máx)	0,0 (0,0 - 4,0)	0,0 (0,0 - 4,0)	0,0 (0,0 - 4,0)	
n disponible	109	110	219	
Duración de los síntomas				0,953
Media (\pm DE)	3,4 \pm 5,6	3,1 \pm 4,6	3,3 \pm 5,1	
Mediana (mín - máx)	0,0 (0,0 - 30,0)	0,0 (0,0 - 21,0)	0,0 (0,0 - 30,0)	
n disponible	109	110	219	

IRVAs, infecciones de las vías respiratorias altas; DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

La duración media del seguimiento en los pacientes con visita de seguimiento (n 214) fue de 4,8 \pm 0,9 meses (mediana: 4,7; min: 2,1; Q1: 4,2; Q3: 5,4; máx: 6,6), sin encontrarse diferencias entre ambos grupos (4,9 en el grupo intervención vs. 4,7 en el grupo control; p = 0,074).

Características basales en subpoblaciones de interés:

Dado que se realizaron análisis de eficacia para determinadas subpoblaciones y estos análisis arrojaron resultados relevantes, se repitió el análisis de características basales para:

1. Población de pacientes con seguimiento (n 214, 105 GI + 109 CG)

Se mantienen las mismas diferencias significativas que en la población total: en el grupo control hubo más diabéticos (30,3 vs 15.2%), más exbebedores y menos no-bebedores, y tiempo desde el diagnóstico menor (7 vs 9,4).

2. Población de pacientes con seguimiento y con fenotipo exacerbador (n 116, 61 GI + 55 GC)

Sólo se detectaron diferencias significativas en el tiempo desde el diagnóstico, que fue menor en el grupo control (7,6 vs 11,5) como ocurre con la población basal global.

7.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Se reportó una reducción significativa en el número medio de IRVAs durante el seguimiento en el grupo intervención comparado con el control ($0,51 \pm 0,72$ vs. $1,04 \pm 1,51$, respectivamente; $p = 0,014$; $n = 214$; **Figura 7.3**). La diferencia de medias fue $-0,52$ ($p = 0,001$; IC95% $[-0,84; -0,20]$).

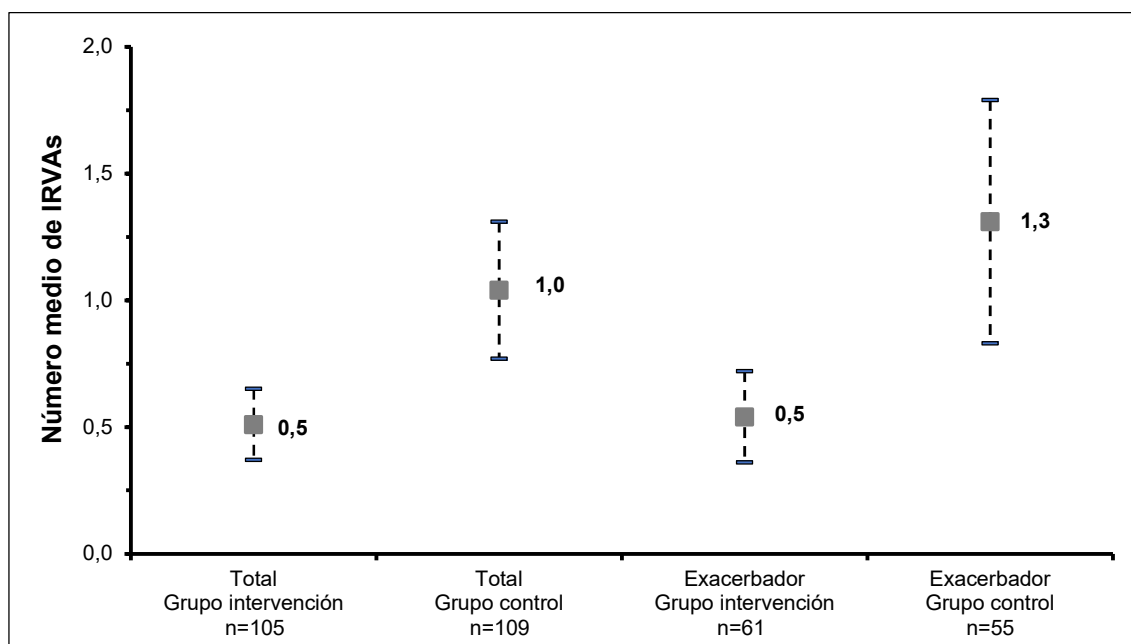


Figura 7.3. IRVAs considerando los grupos de tratamiento y el fenotipo exacerbador. Los cuadrados representan el valor medio y los extremos el límite superior e inferior del IC95%.

Además, se realizó un modelo de regresión lineal para el número de IRVAs por grupo de tratamiento, confirmando un incremento de IRVAs en 0,52 del grupo control respecto al grupo tratado ($p = 0,002$; IC95% $[0,20; 0,84]$; $n=214$). Al ajustar el modelo por edad, sexo, tabaco, BODEx, corticoides, vacunación, FEV1 y CAT, se obtuvo un incremento de 0,36 en el grupo respecto a la intervención, aunque no se alcanzó significación estadística ($p = 0,254$; IC95% $[-0,26; 0,98]$), pudiendo deberse a que el tamaño de población con datos disponibles para todas las variables introducidas fue muy pequeño ($n = 72$).

Respecto a la frecuencia de infecciones en vías respiratorias altas, fueron más frecuentes 2, 3 y más de 3 episodios en el grupo control, y fueron más frecuentes 1 episodio y ningún episodio en el grupo intervención (**Figura 7.4**). Al categorizar, se observó un riesgo menor de presentar un número de IRVAs ≥ 2 en el grupo tratado con Oscillococinum® respecto al tratamiento convencional (RR = 0,371, OR = 0,305). El modelo de regresión logística para el número de IRVAs categorizado en $\leq 1 / \geq 2$

(considerado por el comité científico del estudio como el umbral más adecuado) por grupo de tratamiento, calculó que el riesgo de presentar un número de IRVAs ≤ 1 es 3,28 veces superior en el grupo Oscilloccinum® respecto al tratamiento convencional (OR = 3,28; p = 0,003; IC95% [1,51; 7,17]; n=214; RR = 1,22).

Al ajustar el modelo por edad, sexo, tabaco, BODEx, corticoides, vacunación, FEV1 y CAT no hubo diferencias significativas (OR = 2,79; p = 0,166; IC95% [0,65; 11,97]), debido a que el tamaño de la población con datos disponibles para todas las variables introducidas fue muy pequeño (n = 72).

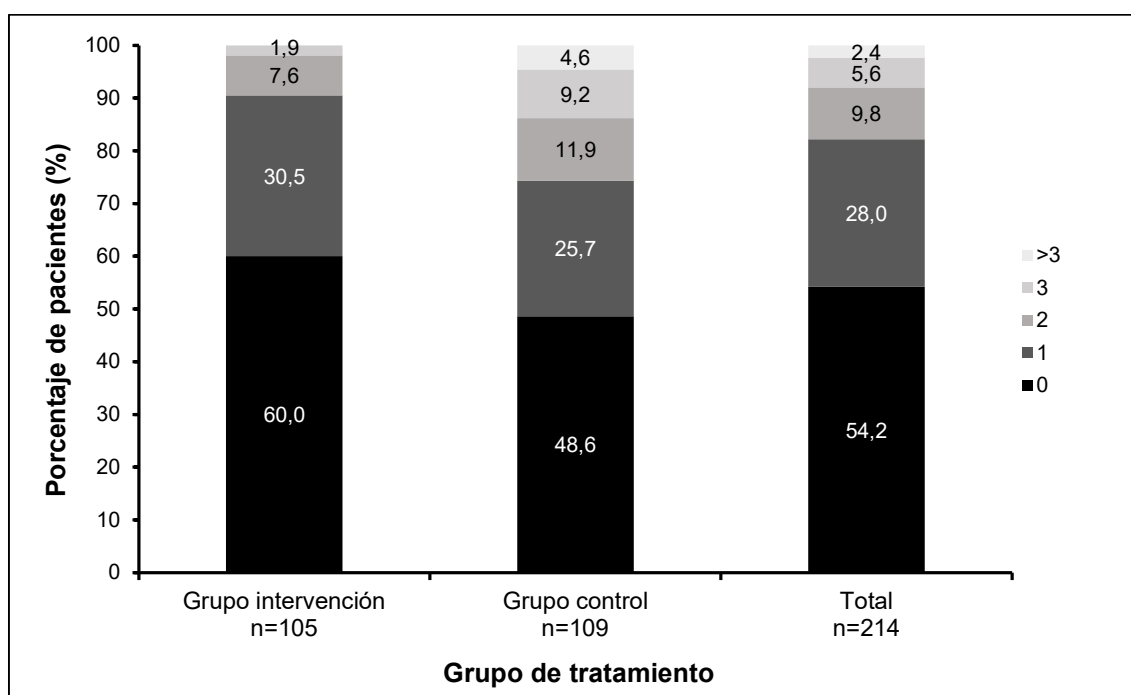


Figura 7.4. Distribución de los pacientes de cada grupo en función del número de IRVAs desarrolladas a lo largo del seguimiento.

La correlación (Spearman) entre el número de IRVAs durante el seguimiento y en situación basal fue baja y no significativa (GI: RS= 0,12; p=0,310; GC: RS=0,10; p=0,361). Tampoco lo fue la correlación entre el número de IRVAs y el tiempo de seguimiento (GI: RS= -0,04; p=0,726; GC: RS=-0,18; p=0,057).

También se realizó un subanálisis de las IRVAs dependiendo de la categoría agudizador o no agudizador, que fue una variable registrada independientemente del fenotipo definida como ≥ 2 agudizaciones moderadas o severas al año. Fueron analizados 116 de los 119 pacientes agudizadores (61 GI + 55 GC). Este subanálisis mostró diferencias significativas en el número medio de IRVAs sólo en el grupo de exacerbadores (n = 116; **Tabla 7.16**). En pacientes exacerbadores, el número medio de infecciones en el grupo

intervención fue significativamente menor que en el grupo control ($0,54 \pm 0,72$ vs. $1,31 \pm 1,81$; $p = 0,011$; **Figura 7.3**), con una diferencia de medias de $-0,77$ ($p = 0,004$; IC95% $[-1,28; -0,24]$; $n = 116$).

No se encontraron diferencias significativas en el número medio de infecciones entre pacientes no exacerbadores de ambos grupos ($0,5 \pm 0,8$ en el grupo intervención vs. $0,8 \pm 1,16$ en el grupo control; $p = 0,370$).

Tabla 7.16. IRVAs dependiendo de la categoría exacerbador o no exacerbador de los pacientes

	Exacerbador		Valor p ^a	No exacerbador		Valor p ^a
	Grupo intervención	Grupo control		Grupo intervención	Grupo control	
Número de IRVAs			0,011			0,370
Media (\pm DE)	$0,54 \pm 0,72$	$1,31 \pm 1,81$		$0,51 \pm 0,8$	$0,8 \pm 1,1$	
Mediana	0,00	1,00		0,0	0,0	
(mín - máx)	(0,0 - 3,0)	(0,0 - 9,0)		(0,0 - 3,0)	(0,0 - 4,0)	
n disponible	61	55		39	48	

IRVAs, infecciones de las vías respiratorias altas; DE, desviación estándar; Pruebas estadísticas: ^a Mann-Whitney

Al representar los resultados en un diagrama de cajas y bigotes, se aprecia la presencia de valores atípicos que podrían haber sesgado el resultado. Al repetir del análisis del número de IRVAs tras la eliminación de 2 valores outliers (8 y 9) del grupo control ($n= 105$ GI + 107 GC), la diferencia en el número de IRVAs mantiene su significación ($p= 0,024$), con una diferencia de medias de $-0,38$ ($p=0,002$; IC95% $[-0,64; -0,13]$; $n=212$) (**Figura 7.5**). La nueva media del GI fue $0,51$ (DT $0,72$) y la del GC $0,90$ (DT $1,12$).

En la población de agudizadores, tras la eliminación de los 2 valores outliers ($n= 61$ GI + 53 GC), se mantiene la significación ($p=0,024$), con una diferencia de medias de $-0,50$ ($p=0,008$; IC95% $[-0,86; -0,13]$, $n=114$); media GI= $0,54$ (DT $0,72$), media GC= $1,04$ (DT $1,16$).

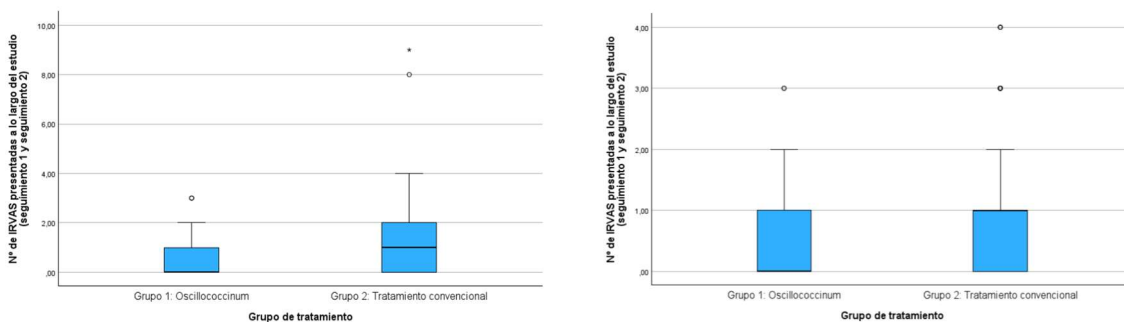


Figura 7.5. Diagrama de caja y bigotes, número de IRVAs comparando el grupo intervención (Oscillococinum) con el grupo control (sólo convencional); a la izquierda, población total con seguimiento ($n = 214$); a la derecha, tras eliminar los valores outliers ($n = 212$).

7.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

7.3.1. Duración de las IRVAs

En los pacientes que presentaron alguna IRVA, se reportó durante el seguimiento una reducción significativa ($p = 0,012$; $n = 98$) de la duración de los episodios en el grupo intervención ($3,6 \pm 2,4$ días; IC95% [3,09; 4,05]; $n = 42$) comparado con el control ($5,2 \pm 4,2$ días; IC95% [4,42; 6,02]; $n = 56$; **Tabla 7.17**). Se eliminaron para este análisis los pacientes que no habían presentado ninguna IRVA.

Tabla 7.17. Duración de las IRVAs, en los pacientes que presentaron alguna IRVA.

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p ^a
Duración de los síntomas de IRVAs por episodio (≥ 1)			0,012
Media (\pm DE)	3,6 \pm 2,4	5,2 \pm 4,2	
Mediana (mín - máx)	2,5 (1,0 - 12,5)	4,0 (1,0 - 24,5)	
n disponible	42	56	

IRVAs, infecciones de las vías respiratorias altas; DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

7.3.2. Exacerbaciones de la EPOC

No se encontraron diferencias significativas en el número medio de exacerbaciones de la EPOC por paciente entre los dos grupos ($0,7 \pm 1,1$ en el grupo intervención vs. $1,0 \pm 1,4$ en el control; $p = 0,128$; $n = 214$; **Tabla 7.18**).

Al representar los resultados en un diagrama de cajas y bigotes, se aprecia la presencia de valores atípicos que podrían haber sesgado el resultado. Al retirar 3 valores outliers (7 en GI, 8 y 9 en GC) del análisis ($n = 104$ GI + 107 GC), la diferencia sigue sin ser significativa ($p = 0,151$) con una diferencia de medias de $-0,24$ ($p = 0,086$; IC95% [-0,52; 0,03], $n = 211$).

Al categorizar el número de exacerbaciones, el riesgo de presentar un número de exacerbaciones ≥ 2 (definición de exacerbador) en el grupo intervención respecto al control fue $OR = 0,546$ y $RR = 0,615$ ($n = 214$). El análisis de regresión logística no fue estadísticamente significativo.

Entre los pacientes que presentaron alguna exacerbación no se reportaron diferencias entre el grupo intervención y control para la duración media de los episodios ($6,0 \pm 4,2$ días vs. $6,2 \pm 4,5$ días respectivamente; $p = 0,876$; $n = 91$). Respecto a las

hospitalizaciones asociadas a las exacerbaciones de la EPOC, su número medio no fue diferente entre grupos en la visita 1 (0.1 ± 0.2 en el grupo intervención vs. 0.1 ± 0.3 en el grupo control, $p = 0,632$) ni en la visita 2 ($0,1 \pm 0,3$ en ambos grupos; $p = 0,777$).

Tabla 7.18. Exacerbaciones de la EPOC durante el seguimiento y duración de las mismas.

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p ^a
Número de exacerbaciones a lo largo del estudio			0,128
Media (\pm DE)	$0,7 \pm 1,1$	$1,0 \pm 1,4$	
Mediana (mín - máx)	0,0 (0,0 - 7,0)	0,0 (0,0 - 8,0)	
n disponible	105	109	
Duración de exacerbaciones por episodio (≥ 1)			0,876
Media (\pm DE)	$6,0 \pm 4,2$	$6,2 \pm 4,5$	
Mediana (mín - máx)	5,0 (1,0 - 22,5)	5,0 (1,0 - 24,0)	
n disponible	40	51	

DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

Un subanálisis considerando la categoría de agudizadores de los pacientes, reveló que los pacientes agudizadores del grupo intervención presentaron un número menor de exacerbaciones durante el seguimiento que los del grupo control ($0,9 \pm 1,3$ vs. $1,5 \pm 1,7$ respectivamente; $p = 0,037$; **Tabla 7.19**) con una diferencia de medias de $-0,59$ ($p = 0,038$; IC95% $[-1,15; -0,03]$, $n = 116$).

Tabla 7.19. Número de exacerbaciones EPOC dependiendo del fenotipo exacerbador o no exacerbador de los pacientes

	Exacerbador		Valor p ^a	No exacerbador		Valor p ^a
	Grupo intervención	Grupo control		Grupo intervención	Grupo control	
Número de exacerbaciones			0,037			0,554
Media (\pm DE)	$0,9 \pm 1,3$	$1,5 \pm 1,7$		$0,3 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,7$	
Mediana (mín - máx)	1,0 (0,0 - 7,0)	1,0 (0,0 - 8,0)		0,0 (0,0 - 2,0)	0,0 (0,0 - 2,0)	
n disponible	61	55		39	48	

DE, desviación estándar; Pruebas estadísticas: ^a Mann-Whitney

Tras la eliminación de los 3 valores outliers ($n = 60$ GI + 53 GC), se mantiene la significación ($p = 0,048$), pero con una diferencia de medias de $-0,49$ ($p = 0,033$; IC95% $[-0,93; -0,040]$, $n = 113$) (**Figura 7.6**).

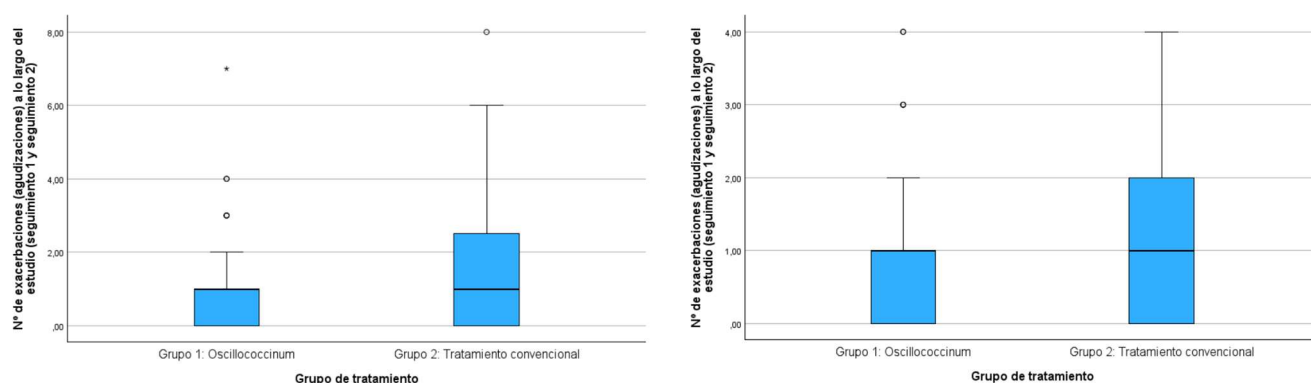


Figura 7.6. Diagrama de caja y bigotes, número de exacerbaciones comparando los agudizadores del grupo intervención (Oscillococcinum) con los del grupo control (sólo convencional); a la izquierda, población total con seguimiento (n 116); a la derecha, tras eliminar los valores outliers (n 113).

7.3.3. Medicamentos para la EPOC

No se identificaron diferencias significativas entre grupos respecto al consumo de medicamentos para las exacerbaciones de la EPOC (corticoides orales, inhalados o parenterales, antibióticos y BDCD; **Tabla 7.20**). No obstante, hubo una marcada diferencia en el uso de corticoides inhalados entre ambos grupos (15,6% en el grupo intervención vs. 24,5% en el control), aunque esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0,098$).

Tabla 7.20. Medicamentos empleados para controlar las exacerbaciones de la EPOC

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p
Medicamentos, n (%)			
Corticoides orales	34 (31,2)	36 (32,7)	0,808 ^a
CI	17 (15,6)	27 (24,5)	0,098 ^a
Corticoides parenterales	3 (2,8)	5 (4,5)	0,721 ^b
Antibióticos	62 (56,9)	62 (56,4)	0,938 ^a
BDCD	51 (46,8)	51 (46,4)	0,950 ^a
n disponible	109	110	

CI, corticoides inhalados; BDCD, broncodilatadores de corta duración; Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado, ^b Fisher

Por otro lado, el análisis de cambios en la administración de corticoides (orales, inhalados o parenterales) para las exacerbaciones de la EPOC mostró que un 22,1% menos de pacientes en el grupo intervención usó un tratamiento con corticoides entre el momento de la inclusión en el estudio y la visita 2 (cambio de 54,8% a 32,7%)

comparado con un 7,5% menos del grupo control (cambio de 41,1% a 33,6%; $p = 0,005$; **Tabla 7.21**).

Tabla 7.21. Administración de corticoides en general en distintos momentos del estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p ^a
Uso de corticoides, n (%)			
Visita basal	57 (54,8)	44 (41,1)	0,047
Visita de seguimiento 2	34 (32,7)	36 (33,6)	0,883
Diferencia visitas	22,1%	7,5%	0,005%
n disponible	104	107	

Prueba estadística: ^a Chi cuadrado

La diferencia fue estadísticamente significativa para corticoides orales (13,5% menos de pacientes usaron corticoides orales en el grupo intervención vs. 2,8% en el grupo control; $p = 0,009$) e inhalados (14,5% vs. 3,8% respectivamente; $p = 0,014$; **Tabla 7.22**). La diferencia para corticoides parenterales no fue estadísticamente significativa (5,8% menos de pacientes en el grupo intervención vs. 2,8% en el control; $p = 0,462$).

Tabla 7.22. Administración de tipos de corticoides en distintos momentos del estudio

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p
Uso de corticoides orales, n (%)			
Visita basal	40 (38,5)	33 (30,8)	0,245 ^a
Visita de seguimiento 2	26 (25,0)	30 (28,0)	0,617 ^a
Diferencia visitas	13,5%	2,8%	0,009 ^a
n disponible	104	107	
Uso de CI, n (%)			
Visita basal	27 (26,0)	25 (23,4)	0,662 ^a
Visita de seguimiento 2	12 (11,5)	21 (19,6)	0,106 ^a
Diferencia visitas	14,5%	3,8%	0,014 ^a
n disponible	104	107	
Uso de corticoides parenterales, n (%)			
Visita basal	6 (5,8)	7 (6,5)	0,815 ^a
Visita de seguimiento 2	0 (0,0)	4 (3,7)	0,122 ^b
Diferencia visitas	5,8%	2,8%	0,462 ^a
n disponible	104	107	

CI, corticoides inhalados; Pruebas estadísticas: ^a Chi cuadrado, ^b Fisher

7.3.4. Calidad de vida durante el seguimiento

No se reportaron diferencias significativas entre grupos para la calidad de vida de los pacientes durante el seguimiento (**Tabla 7.23**). La puntuación media observada en el CAT fue $11,1 \pm 6,4$.

Tabla 7.23. Calidad de vida de los pacientes durante el seguimiento

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p ^a
Puntuación cuestionario CAT			0,846
Media (\pm DE)	$11,0 \pm 6,1$	$11,3 \pm 6,6$	
Mediana	10,0	10,0	
(mín - máx)	(1,0 - 34,0)	(1,0 - 31,0)	
n disponible	104	107	

CAT, cuestionario de evaluación de la EPOC; DE, desviación estándar; Prueba estadística: ^a Mann-Whitney

7.3.5. Seguridad del uso de Oscilloccinum®

7.3.5.1. EAs durante el seguimiento

Se reportaron un total de seis EAs (5,5%) en el grupo intervención y cuatro (3,6%) en el control ($p = 0,538$) (**Tabla 7.24**). De ellos, tres y dos fueron EAGs, respectivamente: bloqueo auriculoventricular completo, muerte, insuficiencia respiratoria, fractura de cadera, y gastroenteritis. Sin embargo, ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento intervención.

Se dieron tres y dos EAs no graves en el grupo intervención y control, respectivamente. Estos fueron: intolerancia local al broncodilatador inhalado, infección del tracto urinario, infección respiratoria, trastorno digestivo y temblores. Dos EAs se consideraron por los investigadores como relacionados con el tratamiento intervención: trastorno digestivo (de intensidad suave) y temblor (de intensidad moderada); estos eventos condujeron a abandonos que se produjeron a los 0,9 meses y 2 meses de participar en el estudio, respectivamente.

Hubo una muerte, en el grupo intervención, no relacionada con el tratamiento. Se detallan los EAs en el **Anexo IV**.

Tabla 7.24. EAs registrados durante el seguimiento

	Grupo intervención	Grupo control	Valor p ^a
Al menos un EA, n (%)			0,538
Sí	6 (5,5)	4 (3,6)	
No	103 (94,5)	106 (96,4)	
n disponible	109	110	

EA, efecto adverso; Prueba estadística: ^a Fisher

7.3.5.2. Abandonos del estudio

En total, 8 pacientes discontinuaron el estudio, 3 por eventos adversos (1 muerte, 2 eventos relacionados con el tratamiento en el grupo intervención) y 5 por pérdida de seguimiento. No hubo diferencias significativas en el porcentaje abandono del estudio entre ambos grupos ($p = 0,196$; **Figura 7.1**).

7.3.5.3. Cumplimiento con el tratamiento intervención

El cumplimiento con el tratamiento intervención fue alta ($\geq 90\%$ de las dosis) en el 94,2% de pacientes en la visita de seguimiento 1 y 92,3% en la visita de seguimiento 2. La adherencia fue intermedia (entre el 75% y el 90% de las dosis) en el 3,9% y 7,7% de pacientes, respectivamente. La adherencia fue baja (menos del 75% de las dosis) sólo en el 1,9% de los pacientes en la visita de seguimiento 1. Con un cumplimiento tan elevado, no se consideró apropiado realizar un análisis del efecto según el cumplimiento.

8. DISCUSIÓN

En la presente Tesis Doctoral se ha evaluado la utilidad de Oscillococcinum® en pacientes con EPOC durante el periodo de exposición a los virus de la gripe y a los que causan síntomas pseudogripales, con el objetivo de determinar si podría ayudar a reducir la frecuencia de IRVAs con capacidad de causar exacerbaciones. Se trata de la primera vez que se estudia la eficacia de Oscillococcinum® en pacientes con EPOC exclusivamente.

8.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con EPOC, las características basales de los sujetos suelen ser comparables, con especial importancia respecto al hábito tabáquico y a la función pulmonar (67,68).

El estudio prospectivo y aleatorizado OXITUNIS se llevó a cabo en el hospital Charles Nicolle de Túnez durante el invierno 2018-2019 para evaluar el uso de Oscillococcinum® (1 vez/semana) como profilaxis frente a IRVAs en pacientes con EPOC que habían sido vacunados frente a la gripe (63). Como ya se ha mencionado, dicho estudio se realizó posteriormente al presentado en esta Tesis Doctoral, y en él se incluyeron 51 pacientes tratados con el medicamento homeopático y 54 que sólo recibieron la vacuna (63). No se observaron diferencias en los parámetros sociodemográficos y clínicos de los pacientes incluidos en dicho estudio (63). La edad media de los sujetos fue de $66,0 \pm 10,3$ años, el porcentaje medio de fumadores en el momento de la inclusión fue de 45,3%, con un número medio de años fumando de $43,4 \pm 11,9$ años (entre fumadores y exfumadores) (63). El FEV₁ post-broncodilatación medio fue de $42,9 \pm 15,5$ (63).

En general, las características de los sujetos incluidos en la presente Tesis Doctoral también fueron similares entre grupos. Sólo se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto al consumo de alcohol, a los años transcurridos desde el diagnóstico hasta el momento de inclusión en el estudio y respecto al número de pacientes que padecían diabetes. Había más exbebedores y menos no bebedores en el grupo control, siendo el número de bebedores y consumo de alcohol similar en ambos grupos en la visita de inicio. De media, los pacientes del grupo intervención habían sido diagnosticados de EPOC con anterioridad a los del grupo control ($9,2 \pm 7,6$ vs. $7,0 \pm 5,7$ años, respectivamente; $p = 0,030$). Por último, había una menor proporción de pacientes con diabetes en el grupo intervención (15,6% vs. 30,0%; $p = 0,011$). Sin embargo, los pacientes de ambos grupos presentaban valores muy similares en cuanto a las demás características, incluidos el hábito tabáquico y la función pulmonar, por lo que se consideró que ninguna de las diferencias encontradas podría afectar a los resultados del estudio. Por último, respecto al estudio OXITUNIS, los sujetos del presente estudio

presentaban una media de edad similar, aunque había menos fumadores (30,1%), el número de años fumando era menor ($38,6 \pm 9,0$) y la espirometría post-broncodilatación fue algo mayor ($49,9 \pm 28,8$).

8.2. EFICACIA DE OSCILLOCOCCINUM® EN IRVAS

Pudiendo suponer la causa de las exacerbaciones en al menos un 70% de los casos (20), las IRVAs deben tratar de evitarse y controlarse en pacientes con EPOC. En el estudio OXITUNIS, aunque se observó en general una mayor incidencia de IRVAs a lo largo de 1000 días de tratamiento en ambos grupos, se produjo una disminución significativa en la incidencia de IRVAs con el uso de Oscillococcinum® entre el grupo intervención y el grupo control (1,2 vs. 2,9, respectivamente; $p = 0,0312$) (63). La duración media de los episodios de IRVAs fue menor en el grupo intervención, pero no se alcanzó significación estadística (diferencia = -1,18 días; IC 95% = -3,27 - 0,92; $p = 0,2602$) (63). En otro estudio, llevado a cabo en Italia, se estudió la utilidad de la misma pauta de Oscillococcinum® en pacientes no vacunados, que habían sufrido al menos 3 episodios de infecciones de las vías respiratorias (vías altas y bajas) en el año anterior con distintas patologías respiratorias, a lo largo de $5,3 \pm 2,6$ años de seguimiento (69). Se observó una disminución en la frecuencia de episodios de infecciones de las vías respiratorias en el grupo intervención, independientemente del diagnóstico, que se acompañó de una disminución en el coste anual por paciente (20,61 vs. 45,73 €; $p < 0,0001$) (69). En concreto, en el subgrupo de pacientes con EPOC (36 y 31 sujetos en el grupo intervención y control, respectivamente), se registró una media de $0,87 \pm 0,38$ episodios de infecciones de las vías respiratorias en los pacientes que recibieron Oscillococcinum® frente a $1,57 \pm 0,66$ en el grupo control ($p < 0,0001$) (69).

Los resultados obtenidos en el presente estudio apoyan el interés de investigar la posibilidad de que los pacientes con EPOC puedan beneficiarse del uso de Oscillococcinum® para reducir las IRVAs, en estudios experimentales. La incidencia media de IRVAs por paciente durante el periodo de estudio en el grupo intervención fue aproximadamente la mitad que en el grupo control (0,51 vs. 1,04 episodios; diferencia de -0,52; $p = 0,001$), confirmándose mediante el modelo de regresión lineal ($p = 0,002$; IC95% [0,20; 0,84]). Sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, puesto que, en el análisis de regresión lineal ajustado por factores de confusión, que se pudo ejecutar sólo para 72 pacientes con datos para todas las variables, no se alcanzó significación estadística.

Por otro lado, cabe destacar que sólo 9,5% de los pacientes del grupo intervención sufrió dos o más episodios de IRVAs frente al 25,7% en el grupo control ($p = 0,029$). La

diferencia es menos llamativa para uno o más episodios (40% vs. 51,40%), y más acentuada para tres o más episodios (1,90% vs. 13,80%).

En cuanto a la duración de los episodios, se observó una disminución significativa de 1,6 días en el grupo intervención respecto al grupo control ($3,6 \pm 2,4$ vs. $5,2 \pm 4,2$, respectivamente; $p = 0,012$). Dicho valor resultó mucho mayor que el publicado en una revisión de Cochrane en la que los pacientes en tratamiento con Oscillococcinum® presentaron una disminución de 0,28 días en la duración de los episodios (IC 95% = 0,50 – 0,06) (70). En dicha revisión, se incluyeron 7 estudios con Oscillococcinum® o tratamientos similares, aunque sólo 2 de ellos presentaban suficiente información para la completa extracción de datos (70). Sin embargo, en el presente estudio, la administración de Oscillococcinum® fue semanal durante el periodo de exposición y se registró un amplio espectro de IRVAs, mientras que en dicha revisión se empleó como tratamiento sintomático y además el registro se limitó a los procesos gripales y pseudogripales.

8.3. EFICACIA DE OSCILLOCOCCINUM® EN LAS EXACERBACIONES

En la población con EPOC, las exacerbaciones se producen 1,5-2 veces al año (ninguna en el 25% de pacientes con enfermedad más leve y hasta 4-10 veces en el caso del 30% de los enfermos graves) (71). En el momento de inclusión en el presente estudio el número medio de exacerbaciones fue de 2,1 en el último año (sin diferencias significativas entre los grupos), siendo sólo ligeramente superior al valor previamente descrito (54,3% de los sujetos habían sufrido 2 o más episodios/año). Las exacerbaciones son responsables de provocar un mayor deterioro en la función pulmonar y en el estado de salud, suponiendo un gran impacto en la calidad de vida y en los costes económicos de la EPOC (5,19,71). Por ello, la prevención de estos episodios es importante y cualquier mejora en este aspecto resulta relevante.

Se registró una media de 1 exacerbación por paciente en el grupo control y 0,7 en el grupo intervención a lo largo del estudio, sin diferencias significativas ($p = 0,128$). Estos valores están dentro de lo esperado, teniendo en cuenta que el estudio se llevó a cabo en otoño-invierno, época del año en la que se producen más episodios (39,40). Dentro de los exacerbadores ($n = 116$), se reportaron 0,59 menos agudizaciones en el grupo intervención ($n = 61$) que en el grupo control, siendo esta diferencia significativa ($p=0,038$; IC95% [-1,15; -0,03]). Por lo tanto, la toma de Oscillococcinum® se asoció en este estudio a un menor número de exacerbaciones en los pacientes con fenotipo exacerbador. Aunque fue similar en características al presente estudio, OXITUNIS sólo

incluyó 29 pacientes con dicho fenotipo, por lo que no se pudo realizar un análisis específico en esa población (63).

Por último, no se encontraron diferencias significativas en la duración media de las exacerbaciones por episodio ($2,3 \pm 3,9$ días en el grupo intervención vs. $3,1 \pm 4,5$ días en el control; $p = 0,140$).

8.4. COMORBILIDADES

Es frecuente que los pacientes con EPOC presenten comorbilidades (14), y estas pueden dificultar tanto el diagnóstico como el tratamiento de la enfermedad. Más allá, algunos tratamientos empleados para dichas comorbilidades podrían tener un efecto beneficioso en el manejo de la EPOC.

En un estudio observacional realizado en la Comunidad de Madrid en el que se extrajeron datos de los informes médicos electrónicos de pacientes mayores de 40 años con EPOC, el 90% de los sujetos presentaba comorbilidades, con una media de $4 \pm 2,04$ enfermedades por paciente (72).

En la presente Tesis Doctoral el porcentaje de pacientes con comorbilidades fue similar (89,5%), aunque sólo 46,1% presentaban 3 o más enfermedades concomitantes (4 si se incluye la EPOC). No obstante, en el presente estudio sólo se anotaron con exactitud algunas (diabetes, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial, ansiedad/depresión, cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y osteoporosis), clasificándose las demás como “otra patología”. Esta lista no incluía algunas de las enfermedades concomitantes identificadas con mayor frecuencia en el estudio mencionado (enfermedad hepática crónica, obesidad, enfermedad tiroidea o trastornos del metabolismo lipídico) (72).

8.5. MEDICAMENTOS PARA LA EPOC

Algunas de las mejorías en el manejo de IRVAs y otras enfermedades respiratorias mediante el uso de homeopatía puede conllevar una disminución en el uso de medicamentos convencionales, como los antibióticos. Una revisión de estudios sobre IRVAs tratadas con homeopatía, que incluyó 9 ensayos clínicos y 8 estudios observacionales, reportó recuperaciones más rápidas con reducción del uso de antibióticos y posibles efectos beneficiosos profilácticos y a largo plazo, aunque con gran heterogeneidad (73).

La obtención de mejores resultados en cuanto a incidencia, duración y complicaciones de las infecciones virales de los pacientes con EPOC podría tener un impacto en la prescripción de fármacos para el tratamiento de las exacerbaciones.

En OXITUNIS no se observaron diferencias entre los dos grupos respecto al consumo de fármacos relacionados con las exacerbaciones de la EPOC (63). En el presente estudio, se observó una disminución notable en el consumo de fármacos para tratar las exacerbaciones (broncodilatadores, antibióticos y corticoides) en toda la población de estudio. Esto podría explicarse mediante el hecho de que se prestase mayor atención a la medicación administrada a los participantes del estudio. La necesidad de apuntar toda la información en el CRD e invitaría a una mayor revisión de las prescripciones. Más allá, se observó una disminución significativa entre grupos en el uso de corticoides entre la visita basal y la visita de seguimiento 2, de tal manera que la administración en el grupo intervención se redujo un 22,1% mientras que en el grupo control la reducción fue apenas del 7,5% ($p = 0,005$). En el caso concreto de los corticoides orales y los CI, la disminución también fue significativa ($p = 0,009$ y $p = 0,014$, respectivamente). Estas diferencias merecen una explicación adicional que podría estar relacionada, como se ha mencionado, con la disminución de la incidencia, duración y complicaciones de las exacerbaciones en el grupo intervención. Sin embargo, también podrían jugar un papel en este efecto observado las expectativas respecto a la eficacia del tratamiento con Oscilloccinum[®], ya que podrían fomentar un enfoque farmacológico más conservador. No obstante, parece poco probable ya que no se ha relacionado este efecto con el uso de Oscilloccinum[®] anteriormente; en cualquier caso, resulta necesaria la realización de otros tipos de estudios para descartar dicha explicación.

8.6. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida es una medida final de los resultados terapéuticos del tratamiento y el cuestionario CAT está adaptado a la EPOC; pese a ello, en ocasiones resulta complicado establecer una correlación entre la calidad de vida y otros datos clínicos. Bajo un punto de vista farmacológico, solamente los BDLA administrados junto con corticoides han demostrado una mejora en la calidad de vida de estos pacientes (74). En la presente Tesis Doctoral, el análisis realizado mediante el cuestionario CAT no mostró diferencias significativas en ninguna de las visitas realizadas ($p = 0,846$). Los resultados en ambos grupos de pacientes mejoraron ligeramente, aunque el corto tiempo de duración del estudio no permitió sacar conclusiones.

8.7. VACUNACIÓN ANTIGRIPAL Y ANTINEUMOCÓCICA

Como ya se ha mencionado, la vacunación, especialmente frente al virus de la gripe, es una herramienta importante en el control de los pacientes con EPOC ya que puede reducir la gravedad de la enfermedad y la muerte de los mismos (5,16). El estudio OXITUNIS se llevó a cabo exclusivamente en sujetos vacunados (63). Sin embargo, el presente estudio incluyó tanto pacientes con EPOC vacunados como no vacunados frente a la gripe. El porcentaje de vacunación en el total de sujetos participantes (69,4%) resultó menor de lo esperado, aunque el valor obtenido fue similar al descrito previamente en un estudio realizado en Cantabria con 900 pacientes con EPOC en el que la tasa de vacunación fue de 62,7% (75). Frecuentemente, las bajas tasas de vacunación se deben a actitudes culturales y al miedo de desarrollar efectos adversos como las propias exacerbaciones (76,77).

La tasa de vacunación antigripal y antineumocócica fue similar entre grupos, pero no se puede concluir sobre la influencia del tratamiento en la vacunación; tanto el estado de vacunación como el consumo de Oscillococcinum® son previos al comienzo del estudio y no están condicionados por la participación en el estudio, pero se desconoce cuánto tiempo llevan los pacientes tomando Oscillococcinum y por tanto podrían haberse vacunado de manera previa al inicio del tratamiento.

8.8. SEGURIDAD

El buen perfil de seguridad y tolerabilidad de Oscillococcinum® se ha descrito previamente en la literatura y, aunque algunas revisiones no llegan a poder concluir firmemente respecto a su eficacia, concuerdan en su seguridad (61). Los sujetos del estudio OXITUNIS que tomaron Oscillococcinum® presentaron una elevada adherencia al tratamiento ($\geq 90\%$ de dosis) y el número de EAs reportados fue similar en ambos grupos (5 en el grupo intervención vs. 4 en el grupo control), no habiéndose relacionado ninguno de ellos con el tratamiento de estudio (63). En el estudio observacional llevado a cabo por Beghi y colaboradores con Oscillococcinum® en 459 pacientes con infecciones de las vías respiratorias o con infecciones respiratorias recurrentes durante 10 años (entre enero de 2002 y diciembre de 2011), no se produjeron EAs (58). A pesar de que se reportaron más EAs en el grupo intervención, la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa en el presente estudio (6 vs. 4 en el grupo intervención y en el grupo control, respectivamente; $p = 0,538$). Además, se consideró que dos de los EAs estaban relacionados con el uso de Oscillococcinum®, aunque ninguno de estos

se clasificó como grave. Por lo tanto, en el marco de la presente Tesis Doctoral, Oscillococcinum® se consideró como seguro.

La reducción en el uso de tratamientos convencionales que se asocian con una mayor cantidad de EAs podría implicar una reducción global en el número de EAs. No obstante, dado el número tan bajo de EAs reportados (sólo 10), y que la mayoría de ellos no se relacionaron con Oscillococcinum®, este estudio no permite concluir en esta cuestión.

Por otro lado, y probablemente ligado a la baja incidencia de EAs, Oscillococcinum® fue bien tolerado por los sujetos del estudio en general. Prueba de ello fue el elevado cumplimiento terapéutico registrado, ya que el 92,3% de los pacientes del grupo intervención declaró haber tomado al menos el 90% de las dosis en la segunda visita de seguimiento.

8.9. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La revista del Centro de Enseñanza y Desarrollo de la Homeopatía ya proponía en 2013 el empleo de dosis semanales de Oscillococcinum® en pacientes con EPOC, especialmente en los de fenotipo agudizador (62). Sin embargo, eran necesarios ensayos en este tipo concreto de pacientes (62).

Como ya se ha mencionado, se trata del primer estudio en el que se analiza la eficacia de Oscillococcinum® de manera exclusiva en pacientes con EPOC. Más allá, es la primera vez, y la única hasta ahora, que se hace un análisis específico en pacientes con fenotipo exacerbador. Los resultados de la presente Tesis Doctoral suponen un primer paso positivo hacia el uso de Oscillococcinum® en estos enfermos, y en concreto en los exacerbadores. Teniendo en cuenta el elevado coste socioeconómico de la EPOC (1,4,5) y la importancia de las exacerbaciones tanto en el curso (19) como en el gasto global de la enfermedad (20), los resultados pueden justificar la realización de estudios experimentales en el uso de Oscillococcinum® como tratamiento adyuvante al tratamiento convencional para prevenir y reducir la duración de IRVAs en pacientes con EPOC y, en concreto, ayudar a reducir el número de exacerbaciones en pacientes con fenotipo agudizador.

8.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera y mayor limitación del estudio es su diseño observacional, que no permite inferir con seguridad una relación de causalidad entre el consumo de Oscillococcinum® y las diferencias en los resultados entre los grupos, como sí lo haría un diseño experimental mediante un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado y ciego.

- Población: La asignación de los pacientes a cada grupo no fue aleatoria. Sin embargo, la asignación dependía del tratamiento que el paciente ya estaba tomando con anterioridad a la selección y no se decidía en función del estado clínico del paciente en ese momento. De hecho, no hubo diferencias en la situación clínica basal del paciente entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias demográficas relevantes entre ambos grupos.
- Eventos: Más difícil de controlar es el sesgo de detección; siendo un estudio abierto, tanto el paciente como el investigador corrieron el riesgo de interpretar de manera diferente los síntomas aparecidos a lo largo del estudio y su duración, tanto en los casos de IRVA como en los de exacerbación, aunque en este último caso los criterios están mejor definidos y son más fáciles de interpretar.

En segundo lugar, la duración media del seguimiento de los pacientes del estudio no fue suficientemente extensa ($4,7 \pm 1,0$ meses, con un máximo de 6,6 meses). En un estudio anterior se realizó un seguimiento de 2 o más años (67), y es habitual observar estos periodos de seguimiento más largo en los estudios de EPOC, que aportarían un mayor número de eventos y permitirían mejorar la robustez en la estimación del efecto de la intervención (o la ausencia de este). Durante este corto espacio de tiempo es probable, como se ha comentado en la sección de medicamentos, que parte del efecto se deba al efecto Hawthorne (78), en relación tanto con un mayor cumplimiento de las guías por parte de los investigadores (que se puede observar en una mayor frecuencia de visitas, de acuerdo con la práctica recomendada pero mayor de lo habitual, además del ajuste de medicación) como por parte de los pacientes (mayor adherencia a todos los tratamientos y recomendaciones). Este efecto, aunque se produce en los dos grupos de pacientes, puede afectar al número total de eventos producidos y en consecuencia impactar en los resultados del estudio. Por otro lado, se encontraron valores atípicos en el número de IRVAs y de exacerbaciones. Aunque el reanálisis tras la eliminación de estos valores no anuló la significación estadística de ninguno de los resultados y la diferencia de medias no se modificó de manera relevante, la existencia de estos valores debe ser tomada en cuenta a la hora de evaluar la calidad global de los datos recogidos.

En tercer lugar, debe tenerse en cuenta que el medicamento, aunque actualmente está registrado como tal por la AEMPS desde noviembre de 2022 (Anexo V), no cuenta con una indicación terapéutica ni en la prevención o tratamiento de infecciones respiratorias ni en el abordaje de la EPOC, porque no ha presentado estudios pivotaes o evidencias científicas suficientes que avalen dichas indicaciones. Sin una indicación reconocida en

infecciones respiratorias, no puede justificarse una indicación específica en la población EPOC.

Por tanto, los resultados favorables a la intervención obtenidos en este estudio deben ser tomados con cautela en lo que respecta al efecto sobre IRVAs, y aún más con respecto a las exacerbaciones, siendo este último un objetivo secundario exploratorio. En realidad, el interés de este estudio radica fundamentalmente en la validación de una hipótesis o propuesta terapéutica para este medicamento, que nació de la observación empírica de un grupo de médicos en su práctica clínica. Esta propuesta no había sido contemplada formalmente hasta el momento y, a la vista de los resultados, puede invitar a la realización de ensayos clínicos en esta indicación y población específicas.

9. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral permiten concluir que:

El uso de Oscillococcinum® se ha asociado en este estudio a una reducción significativa en la frecuencia de aparición de IRVAs en pacientes con EPOC y en su duración, comparando los resultados con un grupo control de pacientes que no recibió dicho tratamiento.

El uso de Oscillococcinum® se ha asociado en este estudio a una reducción en la frecuencia de aparición de exacerbaciones de EPOC, que fue estadísticamente significativa en el fenotipo exacerbador.

Hubo diferencias en el consumo de medicamentos para las agudizaciones EPOC, que no fueron significativas para broncodilatadores y antibióticos, pero sí al comparar la reducción en el uso de corticoides orales e inhalados, entre la visita inicial y el final del estudio.

El cumplimiento fue alto en más del 90% de los pacientes, lo que puede justificarse por la buena tolerabilidad y facilidad de uso de Oscillococcinum®.

Hubo pocos eventos adversos, que se distribuyeron de manera similar entre los grupos, y no hubo ninguna reacción adversa grave e inesperada.

Teniendo en cuenta todos estos datos, puede considerarse que Oscillococcinum® es un medicamento con un alto perfil de seguridad y tolerabilidad y que parece ofrecer un efecto protector a los pacientes EPOC frente a las IRVAs y a los de tipo exacerbador frente a las exacerbaciones asociadas a éstas. No obstante, estos resultados deben tomarse con cautela debido a las limitaciones del diseño observacional (no aleatorizado y abierto), del reducido tiempo de seguimiento y de la ausencia de estudios pivotaes previos en estas indicaciones.

Aunque las limitaciones del diseño y de la duración del seguimiento no permiten generalizar estos resultados favorables, sí que permiten validar el interés de realizar estudios aleatorizados, con un número mayor de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bouza E, Alvar A, Almagro P, Alonso T, Ancochea J, Barbé F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Spain and the different aspects of its social impact: a multidisciplinary opinion document. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(1):49-67.
2. Adeloye D, Agarwal D, Barnes PJ, Bonay M, van Boven JF, Bryant J, et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021;11:15003.
3. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, Salvi S, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1131-1141.
4. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog JÁ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer. *J Clin Med*. 2021;10(13):2889.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease—2022 report [Internet]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Fecha de último acceso: marzo 2022.
6. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585-596.
7. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006;332(7551):1202-1204.
8. Alfahad AJ, Alzaydi MM, Aldossary AM, Alshehri AA, Almughem FA, Zaidan NM, et al. Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management. *Saudi Pharm J*. 2021;29(12):1361-1373.
9. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15076.
10. Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, Kosmider B. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:5730395.
11. López-Otín C, Bond JS. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J Biol Chem*. 2008;283(45):30433-7.
12. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. 2016;71(2):105-6.

- 13.** Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1257-1266.
- 14.** Dennett EJ, Janjua S, Stovold E, Harrison SL, McDonnell MJ, Holland AE. Tailored or adapted interventions for adults with chronic obstructive pulmonary disease and at least one other long-term condition: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD013384.
- 15.** Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la atención primaria a la especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.
- 16.** Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento de la EPOC estable. *Arch de Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81.
- 17.** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-335.
- 18.** Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev.* 2018;27:170103.
- 19.** Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2891-2908.
- 20.** Fuentes-Alonso M, Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, Zamorano-Leon JJ, Carabantes-Alarcon D, Jimenez-Trujillo I, et al. Time trends (2012-2020), sex differences and predictors for influenza vaccination uptake among individuals with chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *J Clin Med.* 2022;11(5):1423.
- 21.** Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-931.
- 22.** Oliveira AS, Munhá J, Bugalho A, Guimarães M, Reis G, Marques A; GI DPOC Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Identification and assessment of COPD exacerbations. *Pulmonology.* 2017:S2173-5115(17)30165-3.

- 23.** Sánchez-Salcedo P, de Torres JP. BODE index: a good quality of life marker in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(7):311-312.
- 23.** Guerra B, Gaveikaite V, Bianchi C, Puhan MA. Prediction models for exacerbations in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160061.
- 25.** Adibi A, Sin DD, Safari A, Johnson KM, Aaron SD, FitzGerald JM, et al. The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modelling study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):1013-1021.
- 26.** Chen X, Wang Q, Hu Y, Zhang L, Xiong W, Xu Y, et al. A nomogram for predicting severe exacerbations in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:379-388.
- 27.** Patel N, Kinmond K, Jones P, Birks P, Spiteri MA. Validation of COPDPredict™: unique combination of remote monitoring and exacerbation prediction to support preventative management of COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1887-1899.
- 28.** Pantazopoulos I, Magounaki K, Kotsiou O, Rouka E, Perlikos F, Kakavas S, et al. Incorporating biomarkers in COPD management: the research keeps going. *J Pers Med.* 2022;12(3):379.
- 29.** Alcázar-Navarrete B, Díaz-Lopez JM, García-Flores P, Ortega-Antelo M, Aguilar-Cruz I, Ruiz-Rodríguez O, et al. T2 biomarkers as predictors of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2021:S0300-2896(21)00386-0.
- 30.** Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1114-21.
- 31.** MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021;26(6):532-551.
- 32.** Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152-65.
- 33.** Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2015;45(1):76-86.

- 34.** Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):421-438.
- 35.** Mallia P, Footitt J, Sotero R, Jepson A, Contoli M, Trujillo-Torralbo MB, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(11):1117-24.
- 36.** George SN, Garcha DS, Mackay AJ, Patel AR, Singh R, Sapsford RJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2014;44(1):87-96.
- 37.** Welte T, Miravittles M. Viral, bacterial or both? Regardless, we need to treat infection in COPD. *Eur Respir J.* 2014;44(1):11-3.
- 38.** Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, Clarke SC, Peeters M, Pascal TG, et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax.* 2017;72(10):919-927.
- 39.** Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kögler H, Schmidt H, Beeh KM, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the prevention of exacerbations with tiotropium in COPD trial. *Chest.* 2013;143(3):711-719.
- 40.** Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, Sambt J, Zihelr K, Gavric D, et al. Mortality, seasonal variation, and susceptibility to acute exacerbation of COPD in the pandemic year: a nationwide population study. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221081047.
- 41.** Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LF. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>. Acceso: abril 2022.
- 42.** Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, Issue 9. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub5. Acceso: abril 2022.
- 43.** Toledo-Pons N, Cosío BG. Is There room for Theophylline in COPD? *Arch Bronconeumol.* 2017;53(10):539-540.
- 44.** Poole P, Sathanathan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019, Issue 5. Art. No.: CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6

45. Alcázar Navarrete B, Ancochea Bermúdez J, García-Río F, Izquierdo Alonso JL, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: recommendations for diagnosis, treatment and care. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(9):478-487.
46. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791.
47. Rössner S. Similia similibus curentur = like cures like. *Obes Rev*. 2006;7(1):109-10.
48. Waisse S. The science of high dilutions in historical context. *Homeopathy*. 2012;101(2):129-37.
49. Díaz Sáez GJ, Díaz Díez C, Sánchez Pérez M, Hortal Muñoz L, Domínguez Agüero MN, Verdú Sotomayor P, et al. 212/542 – Revisión de estudios de efectividad de la homeopatía en problemas respiratorios. *Semergen*. 2016;42(Espec Congre 15):1.
50. Dixit AK, Singh S, Singh S. Efficacy of homoeopathy in managing respiratory infections beyond doubt! – A narrative review. *Homœopathic Links*. 2020;33(04): 249-256.
51. Haidvogel M, Riley DS, Heger M, Brien S, Jong M, Fischer M, et al. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:7.
52. Rossi E, Crudeli L, Endrizzi C, Garibaldi D. Cost-benefit evaluation of homeopathic versus conventional therapy in respiratory diseases. *Homeopathy*. 2009;98:2-10.
53. Grimaldi-Bensouda L, Bégaud B, Rossignol M, Avouac B, Lert F, Rouillon F, et al. Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007-2008. *PLoS One*. 2014;9(3):e89990.
54. Taylor JA, Jacobs J. Homeopathic ear drops as an adjunct in reducing antibiotic usage in children with acute otitis media. *Glob Pediatr Health*. 2014;1:2333794X14559395.
55. Gupta J, Rao MP, Raju K, Prasad R, Arya JS, Mondal BK, et al. Management of early years of simple and mucopurulent chronic bronchitis with pre-defined homeopathic medicines – a prospective observational study with 2-years follow-up. *Int J High Dilution Res*. 2019;18(3-4):47-62.

- 56.** Ayaz MM. Effect of natural treatments Ipechahcuana 6 and Spongia 6 on COPD in human patients. *J Pulm Respir Med.* 2015;5(6):298.
- 57.** ANEFP. Ficha técnica de Oscillococcinum® [Internet]. Disponible en: https://www.anefp.org/sites/default/files/medicamentos-a-z/Boiron/5108940_FT.pdf. Acceso: abril 2022.
- 58.** Beghi GM, Morselli-Labate AM. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:12.
- 59.** Mathie RT, Frye J, Fisher P. Homeopathic Oscillococcinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 28;1(1):CD001957.
- 60.** Marrari LA, Terzan L, Chaufferin G. Oscillococcinum for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanità.* 2012;48(1):105-109.
- 61.** Parent Mathias V. Revisión de evidencias científicas Oscillococcinum [Internet]. Disponible en: <https://docplayer.es/14373555-Revision-de-evidencias-cientificas-oscillococcinum-veronica-parent-mathias-revision-de-la-literatura-propuesta-y-analisis-critico-de-la-misma.html>. Acceso: Abril 2022.
- 62.** Torres JI. El paciente con EPOC como enfermo complejo. Primera parte. *Revista CEDH nº 22.* Septiembre de 2013.
- 63.** Aouina H, Bamri A, Vesin A, Danno K, Aubry E, Faure C, et al. Oscillococcinum® for upper respiratory tract infections and exacerbations in COPD: an observational, prospective study (OXITUNIS). *Drugs Context.* 2021;10:2021-4-2.
- 64.** Machín D CM, Fayers P, Pino A. *Sample size tables for clinical studies.* 2ª ed.
- 65.** Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical care.* 2003;41(5):582-92.
- 66.** Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *The Journal of manual & manipulative therapy.* 2009;17(3):163-70.
- 67.** Lee SD, Hui DS, Mahayiddin AA, Roa CC Jr, Kwa KH, Goehring UM, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. *Respirology.* 2011;16(8):1249-57.

68. Zheng J, Yang J, Zhou X, Zhao L, Hui F, Wang H, et al. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Chest*. 2014;145(1):44-52.
69. Colombo GL, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Bruno GM, Beghi GM. The preventive effect on respiratory tract infections of Oscillococcinum®. A cost-effectiveness analysis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:75-82.
70. Vickers AJ, Smith C. Homoeopathic Oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001957.
71. Viejo Bañuelos JL. Virus Respiratorios como causa de agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(Supl 6):3-8.
72. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, García-Sagredo P, Morales L, Carmona M, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:11.
73. Fixsen A. Homeopathy in the Age of Antimicrobial Resistance: Is It a Viable Treatment for Upper Respiratory Tract Infections? *Homeopathy*. 2018;107(2):99-114.
74. Braido F, Baiardini I, Cazzola M, Brusselle G, Marugo F, Canonica GW. Long-acting bronchodilators improve health related quality of life in patients with COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1465-80.
75. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2016 Feb;52(2):88-95.
76. Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(2):157-9.
77. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763-73.
78. Holden JD. Hawthorne effects and research into professional practice. *J Eval Clin Pract*. 2001;7(1):65-70

11. ANEXOS

ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

**“Impacto de la utilización de
Oscillococcinum en pacientes con EPOC
durante el periodo de exposición gripal:
estudio observacional prospectivo”**

Código: BOI-OSC-2015-01

Fecha: 9 de marzo de 2015

Nombre del Investigador: _____

Nombre del centro: _____

Código del centro:

Nº de paciente:

Nº de Centro: Nº de Paciente:

Normas generales de cumplimentación:

Tipos de campos:

- Abierto: Deben ser cumplimentados con texto y/o número: " "
- Listados de selección única o múltiple:
 - Listados con campos "O": Debe seleccionarse únicamente una de las opciones.
 - Listados con campos "□": Puede seleccionarse más de una opción.
- Desplegable: Debe seleccionarse una de la opciones: " ▼ "

Campos de fecha:

- Deberán ser completados con las fechas en el formato dd/mm/aaaa, tal y como aparece indicado: " "

Día Mes Año

Abreviaturas:

- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FEV₁: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo
- IRVAs: Infecciones respiratorias de las vías altas
- ND: No disponible

Nº de Centro:

Nº de Paciente:

VISITAS DE ESTUDIO

3

Nº de Centro: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Nº de Paciente: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL			
INCLUSIÓN DEL PACIENTE			
Fecha de la visita: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
		<small>Día</small>	<small>Mes</small>
		<small>Año</small>	
CONSENTIMIENTO INFORMADO			
¿Ha firmado el paciente el Consentimiento Informado? <input type="radio"/> Sí → Fecha de firma: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
		<small>Día</small>	<small>Mes</small>
		<small>Año</small>	
<input type="radio"/> No			
CONFIRMACIÓN CRITERIOS DE SELECCIÓN			
CRITERIOS DE INCLUSIÓN			
El paciente debe cumplir todos y cada uno de los siguientes criterios para participar en el estudio:			
	Sí	No	
1) Pacientes de ambos sexos, de edad 50-80 años.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2) Pacientes con diagnóstico de EPOC, definido por: diagnóstico clínico y espirometría forzada con prueba broncodilatadora realizada en la fase estable de la enfermedad, con evidencia de obstrucción al flujo aéreo (FEV1 / FVC posbroncodilatación < 0,7).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3) Pacientes en tratamiento convencional para la EPOC siguiendo la práctica clínica habitual, en combinación o no con Oscillococcinum® según los hábitos y/o preferencias de consumo del paciente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4) Pacientes que otorguen su consentimiento informado para participar en el estudio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN			
El paciente no puede participar en el estudio si cumple alguno de los siguientes criterios:			
	Sí	No	
1) Pacientes con historia previa de consumo de tabaco acumulado < 10 paquetes/año.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2) Pacientes que no consientan participar en el estudio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>		Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL			
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Fecha de nacimiento: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>		Sexo: <input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer	
<small>Día Mes Año</small>			
DATOS ANTROPOMÉTRICOS			
Peso: <input style="width: 40px;" type="text"/> Kg <input type="radio"/> ND		Talla: <input style="width: 40px;" type="text"/> cm <input type="radio"/> ND	
IMC: <input style="width: 40px;" type="text"/> Kg/m ² <input type="radio"/> ND			
DATOS CLÍNICOS			
COMORBILIDADES ASOCIADAS			
	Sí	No	Observaciones
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Insuficiencia cardiaca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Fibrilación auricular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Hipertensión arterial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Ansiedad/Depresión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Cáncer de pulmón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Cardiopatía isquémica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Osteoporosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Otras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Repetir de 1 a "n"			
<p>¿El paciente está recibiendo <u>medicación para alguna de estas patologías</u> en el momento del inicio del estudio?</p> <p><input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → Por favor, especifique la medicación concomitante en el <u>apartado correspondiente de Medicación concomitante</u>.</p>			

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL	
DATOS CLÍNICOS	
HÁBITOS DE VIDA	
<p>Tabaco: <input type="radio"/> Fumador <input type="radio"/> No Fumador <input type="radio"/> Ex-fumador <input type="radio"/> No consta</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Nº cigarrillos/diaria: <input style="width: 40px;" type="text"/> N° años: <input style="width: 40px;" type="text"/> N° paquetes/año: <input style="width: 40px;" type="text"/></p>	
<p>Alcohol: <input type="radio"/> Bebedor <input type="radio"/> No bebedor (abstemio) <input type="radio"/> Ex-bebedor <input type="radio"/> No consta</p> <p style="text-align: center;">↓</p>	
<p style="color: red;">PROGRAMACIÓN. Debe aparecer esta información como una alerta informativa.</p> <p style="color: red;">Criterios PAPPs 2012 para la detección de consumo de riesgo:</p> <p style="color: red;">VARONES: Ingesta diaria: 40g (4 Unidades*); Ingesta semanal: 280g (28 Unidades*)</p> <p style="color: red;">MUJERES: Ingesta diaria: 24g (2,4 Unidades*); Ingesta semanal: 168g (17 Unidades*)</p> <p style="color: red;">1 Unidad = 10g de alcohol puro = 1 vaso de vino 100cc, 1 caña 200cc, 1/2 vaso de bebida de alta graduación</p>	<p><input type="radio"/> Consumo peligroso: 17-28 U para varones y 11-17U en mujeres</p> <p><input type="radio"/> Consumo de riesgo: 28U para varones, 17U para mujeres; ó 5U en 24h durante al menos 30 días</p> <p><input type="radio"/> Consumo de bajo riesgo o consumo objetivo: <17U para varones 11U para mujeres</p>
DATOS RELACIONADOS CON LA EPOC	
DATOS CLÍNICOS DE LA EPOC	
<p>Fecha diagnóstico de la EPOC: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid red;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: x-small; color: red;">Dia Mes Año Con posibilidad de ND en día y mes</p>	
<p>Espirometría:</p> <p><input type="radio"/> No disponible</p> <p><input type="radio"/> Disponible → Fecha: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid red;" type="text"/> Sin post-broncodilatador: <input style="width: 40px;" type="text"/> L</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small; color: red;">Dia Mes Año Con posibilidad de ND en día y mes</p> <p style="text-align: right;">Con post-broncodilatador: <input style="width: 40px;" type="text"/> L</p>	
<p>FEV₁: <input type="radio"/> No realizado <input type="radio"/> Sí → Fecha: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid red;" type="text"/></p> <p style="text-align: center; font-size: x-small; color: red;">Dia Mes Año Con posibilidad de ND en día y mes</p> <p style="text-align: right;">FEV₁ <input style="width: 40px;" type="text"/> L</p>	
Caracterización del fenotipo	
<p>Agudizador (≥ 2 agudizaciones moderadas/año): <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No consta</p>	
<p>Fenotipo clínico basado en GesEPOC: <input type="radio"/> Fenotipo no agudizador <input type="radio"/> Fenotipo mixto EPOC-asma <input type="radio"/> No consta</p> <p style="text-align: center;"> <input type="radio"/> Fenotipo agudizador con enfisema <input type="radio"/> Fenotipo agudizador con bronquitis crónica </p>	

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL	
DATOS RELACIONADOS CON LA EPOC	
DATOS CLÍNICOS DE LA EPOC	
Valoración de la gravedad	
<input type="radio"/> Leve: $FEV_1 \geq 80\%$ <input type="radio"/> Moderada: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$;	<input type="radio"/> Grave: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$; <input type="radio"/> Muy grave: $FEV_1 < 30\%$
Valoración integral de la gravedad	
Índice BODE: <input style="width: 40px;" type="text"/> <input type="radio"/> ND	Índice BODEx: <input style="width: 40px;" type="text"/> <input type="radio"/> ND
Grado de disnea de la Escala MRC: <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> ND	
Impacto de la EPOC sobre la calidad de vida y grado de control	
CUESTIONARIO COPD Assessment Test: <input style="width: 40px;" type="text"/> <input type="radio"/> ND	

7

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>			
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL				
DATOS RELACIONADOS CON LA EPOC				
TRATAMIENTOS PARA LA EPOC				
Otros tratamientos (medicamentos o productos para prevenir IRVAs y agudizaciones)				
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí				
Nombre (principio activo)	Dosis y frecuencia	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <small>Día Mes Año</small>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <small>Día Mes Año</small>	<input type="checkbox"/>
Repetir de 1 a "n"				
VACUNACIÓN				
Vacunación en el último año contra la gripe: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí				
Vacuna antineumocócica de 23 serotipos y revacunación a partir de los 8 años de la primera administración si procede : <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí				
Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos. <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí				
EXACERBACIONES E INGRESOS				
Nº de exacerbaciones (agudizaciones) en el último año: <input style="width: 50px;" type="text"/>				
Nº de exacerbaciones (agudizaciones) desde la última visita: <input style="width: 50px;" type="text"/>				
Nº de ingresos totales por exacerbación/agudización en el último año: <input style="width: 50px;" type="text"/>				
Nº de ingresos por exacerbación (agudización) desde la última visita : <input style="width: 50px;" type="text"/>				
Duración de los síntomas (exacerbación): <input style="width: 50px;" type="text"/> días				
INFECCIONES RESPIRATORIAS VÍAS ALTAS				
Nº de IRVAs desde la última visita: <input style="width: 50px;" type="text"/> Duración de los síntomas: <input style="width: 50px;" type="text"/> días				
ABSENTISMO LABORAL				
Nº de días de absentismo laboral: <input style="width: 50px;" type="text"/>				

Nº de Centro: <input type="text"/>		Nº de Paciente: <input type="text"/>													
VISITA DE SELECCIÓN/BASAL															
TRATAMIENTO RELACIONADO CON OSCILLOCCINUM															
¿El paciente ha iniciado tratamiento con Oscillococcinum? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí															
Fecha de administración:	<table border="1"><tr><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr><tr><td style="text-align: center;"><i>Día</i></td><td style="text-align: center;"><i>Mes</i></td><td colspan="4" style="text-align: center;"><i>Año</i></td></tr></table> <p style="font-size: small; color: red;">Con posibilidad de ND en día y mes</p>			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<i>Día</i>	<i>Mes</i>	<i>Año</i>			
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
<i>Día</i>	<i>Mes</i>	<i>Año</i>													
Dosis administrada:	<input type="text"/>														

Nº de Centro: <input type="text"/>		Nº de Paciente: <input type="text"/>	
VISITA DE SEGUIMIENTO			
<input type="radio"/> Visita 1		<input type="radio"/> Visita 2	
Fecha de la visita: <input type="text"/>			
<small>Día Mes Año</small>			
¿Ha habido algún cambio en la medicación concomitante desde la última visita?			
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → Por favor, especifique la medicación concomitante en el <u>apartado correspondiente de Medicación concomitante</u> .			
¿Se ha producido algún acontecimiento adverso nuevo o empeoramiento de alguno ya existente desde la última visita del paciente?			
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → Por favor, describa el acontecimiento en el <u>apartado de Acontecimiento adverso</u> .			

Nº de Centro: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Nº de Paciente: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VISITA DE SEGUIMIENTO			
TRATAMIENTOS PARA LA EPOC			
Farmacológico convencional			
<u>EPOC estable:</u>			
<input type="checkbox"/>	Broncodilatadores de larga duración*		
<input type="checkbox"/>	Adrenérgicos β_2		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salmeterol	Formoterol	Indacaterol
<input type="checkbox"/>	Olocaterol		
<input type="checkbox"/>	Agonistas muscarínicos		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bromuro de tiotropio	Bromuro de aclidinio	Bromuro de glicopirronio
<input type="checkbox"/>	Corticoides inhalados*		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fluticasona	Budesonida	Beclometasona
<input type="checkbox"/>	Mometasona fuorato		
<input type="checkbox"/>	Broncodilatadores de corta duración*		
<input type="checkbox"/>	Adrenérgicos β_2		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Terbutalina	Salbutamol	
<input type="checkbox"/>	Antagonistas muscarínicos: Bromuro de ipratropio		
<input type="checkbox"/>	Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (Roflumilast)		
<input type="checkbox"/>	Teofilina		
<input type="checkbox"/>	Mucolíticos		
<input type="checkbox"/>	Antibióticos para la EPOC estable		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Macrólidos	Quinolonas	
<input type="checkbox"/>	Oxigenoterapia domiciliaria		
<i>*Si medicación combinada marcar los principios activos por separado.</i>			
<u>Exacerbación EPOC:</u>			
<input type="checkbox"/>	Broncodilatadores de corta duración		
<input type="checkbox"/>	Adrenérgicos β_2		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Terbutalina	Salbutamol	
<input type="checkbox"/>	Antagonistas muscarínicos: Bromuro de ipratropio		
<input type="checkbox"/>	Antibióticos para la para la exacerbación (agudización)		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Amoxicilina clavulánico	Levofloxacino	Moxiloxacino
<input type="checkbox"/>	Corticoides orales		
<input type="checkbox"/>	Corticoide inhalado		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fluticasona	Budesonida	Beclometasona
<input type="checkbox"/>	Mometasona		
<input type="checkbox"/>	Corticoide parenteral		

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>																																			
VISITA DE SEGUIMIENTO																																				
TRATAMIENTOS PARA LA EPOC																																				
Otros tratamientos (medicamentos o productos para prevenir IRVAs y agudizaciones)																																				
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				
Nombre (principio activo)	Dosis y frecuencia	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa																																
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><small>Día</small></td> <td style="text-align: center;"><small>Mes</small></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><small>Año</small></td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<small>Día</small>	<small>Mes</small>	<small>Año</small>						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> <td style="width: 5%;"><input style="width: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><small>Día</small></td> <td style="text-align: center;"><small>Mes</small></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><small>Año</small></td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<small>Día</small>	<small>Mes</small>	<small>Año</small>						<input type="checkbox"/>
<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>																													
<small>Día</small>	<small>Mes</small>	<small>Año</small>																																		
<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 15px;" type="text"/>																													
<small>Día</small>	<small>Mes</small>	<small>Año</small>																																		
Repetir de 1 a "n"																																				
VACUNACIÓN																																				
Vacunación en el último año contra la gripe: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				
Vacuna antineumocócica de 23 serotipos y revacunación a partir de los 8 años de la primera administración si procede: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				
Vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos. <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				
EXACERBACIONES E INGRESOS																																				
Nº de exacerbaciones (agudizaciones) desde la última visita: <input style="width: 50px;" type="text"/>																																				
Nº de ingresos por exacerbación (agudización) desde la última visita: <input style="width: 50px;" type="text"/>																																				
Duración de los síntomas (exacerbación): <input style="width: 50px;" type="text"/> días																																				
INFECCIONES RESPIRATORIAS VÍAS ALTAS																																				
Nº de IRVAs desde la última visita: <input style="width: 50px;" type="text"/> Duración de los síntomas: <input style="width: 50px;" type="text"/> días																																				
ABSENTISMO LABORAL																																				
Nº de días de absentismo laboral: <input style="width: 50px;" type="text"/>																																				
EXITUS																																				
¿Exitus durante el primer año? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				
¿Exitus durante el periodo de estudio (relacionada con la EPOC)? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí																																				

Nº de Centro: Nº de Paciente:

VISITA DE SEGUIMIENTO

TRATAMIENTO RELACIONADO CON OSCILLOCCINUM

¿El paciente ha iniciado tratamiento con Oscilloccinum? No Sí

Fecha de administración:

Día	Mes						Año

Con posibilidad de ND en día y mes

Dosis administrada:

Motivos de retirada prematura del tratamiento: ▼

OPCIONES:

- Retirada del consentimiento informado
- Decisión del investigador
- Acontecimiento adverso
- Otro. Especificar: _____

Grado de cumplimiento del tratamiento con Oscilloccinum:

Alto Medio Bajo

Nº de Centro:

Nº de Paciente:

Medicación concomitante

Nº de Centro: <input type="text"/>		Nº de Paciente: <input type="text"/>																																			
MEDICACIÓN CONCOMITANTE																																					
Fármaco* (principio activo)	Dosis y frecuencia†	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa	Motivo‡																																
<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Día</td> <td style="font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="5"></td> <td style="font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Día	Mes						Año	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Día</td> <td style="font-size: 8px;">Mes</td> <td colspan="5"></td> <td style="font-size: 8px;">Año</td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Día	Mes						Año	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/> <div style="float: right; background-color: #cccccc; padding: 2px 5px;">▼</div>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																														
Día	Mes						Año																														
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																														
Día	Mes						Año																														
Repetir de 1 a "n"																																					
<p>*En caso de productos que incluyan más de un fármaco (combinaciones), se recogerán los dos principios activos en la misma línea, p. ej.: amoxicilina / ácido clavulánico.</p> <p>†Especificar la dosis y la frecuencia de administración. P.ej.: 100 mg cada 8h, si se trata de la administración de un único principio activo; en el caso de una combinación de fármacos, se indicaría como: 125/31,25 mg cada 8h.</p> <p>‡En el caso de acontecimientos adversos, debe indicarse el mismo nombre que se indicó en el apartado de <u>Acontecimientos Adversos</u>.</p>																																					

Nº de Centro:

Nº de Paciente:

Acontecimientos adversos

Nº de Centro: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>		Nº de Paciente: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS			
Evento: <small>(de 1 a n)</small>			
Fecha de inicio:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input type="radio"/> Continúa	Fecha de fin:
	<small>Día Mes Año</small>		<small>Día Mes Año</small>
Gravedad			
<input type="radio"/> No grave <input type="radio"/> Grave:			
Intensidad			
<input type="radio"/> Leve <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Severo <input type="radio"/> Amenazante para la vida <input type="radio"/> Muerte			
Causalidad			
<input type="radio"/> Relacionado <input type="radio"/> No relacionado			
Acción tomada			
<input type="checkbox"/> Disminución de dosis <input type="checkbox"/> Interrupción del tratamiento			
<input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Otra. Especificar: <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>			
<input type="checkbox"/> Ninguna			
Desenlace / Resultado:			
<input type="radio"/> Recuperado / Resuelto <input type="radio"/> Fatal / No recuperado / No resuelto			
<input type="radio"/> Resuelto con secuelas <input type="radio"/> Recuperándose / Resolviéndose			
<input type="radio"/> Desconocido			

ANEXO II. CUESTIONARIO COPD ASSESSMENT TEST (CAT)

			Puntuación
Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	<input type="text"/>
No tengo flemas (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente cargado de flema (mucosidad?)	<input type="text"/>
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta aire siempre	<input type="text"/>
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	<input type="text"/>
Me siento seguro al salir de casa, a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa, debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="text"/>
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	<input type="text"/>
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	<input type="text"/>
Totalidad:			<input type="text"/>
			Puntos

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: “Impacto de la utilización de Oscillococcinum en pacientes con EPOC durante el periodo de exposición gripal: estudio observacional prospectivo”.

Código: BOI-OSC-2015-01.

Versión: 1.0, de 9 de marzo de 2015.

Promotor: BOIRON SIH.

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un estudio de tipo observacional en el que está previsto incluir un total de 220 pacientes distribuidos en aproximadamente 21 centros de la Región de Cantabria que, como usted, sufren de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El doctor que lleva a cabo el estudio:
ha determinado que usted reúne los requisitos para poder participar.

Para ello, es necesario que previamente reciba la información correcta y suficiente, de este modo podrá evaluar y juzgar si quiere o no participar.

Por favor, lea detenidamente esta hoja informativa con atención, y no dude en ponerse en contacto con su médico para cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento.

Participación en el estudio

Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que es necesario que antes de su inclusión en el estudio haya dado su autorización mediante la firma de un consentimiento informado. Usted puede negarse a participar o retirar su consentimiento durante el estudio cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que ello suponga ninguna alteración en la relación con su médico. Además, la atención médica que reciba siempre será la mejor para usted y sólo estará determinada por las características clínicas de su enfermedad y el criterio médico, independientemente de que su decisión sea la de participar o no. Si tiene cualquier duda, por favor, pregunte libremente a su médico.

Objetivo del estudio

Usted padece de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, un trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas, generalmente de tipo progresivo e irreversible. Se ha observado que una mayor incidencia en personas expuestas al humo del tabaco y, produce como síntoma principal una disminución de la capacidad respiratoria, que avanza lentamente con el paso de los

años y ocasiona un deterioro considerable en la calidad de vida de las personas afectadas.

Aunque queda fuera de dudas que los pacientes con EPOC presenten más infecciones respiratorias de las vías altas (resfriados o catarro) que el resto de población, sí que se puede afirmar que una infección respiratoria podría desencadenar una agudización de los síntomas en pacientes con EPOC.

Varios estudios clínicos han demostrado que el tratamiento o prevención de los resfriados en pacientes con EPOC potencialmente podría ser útil para evitar parte de las agudizaciones y complicaciones en estos pacientes. Si el rinovirus es uno de los principales virus implicados en las infecciones respiratorias de las vías altas y los pacientes agudizadores tienen más resfriados al año que los no agudizadores, es posible que reduciendo la carga de rinovirus o impidiendo que este virus cause el resfriado, se disminuyeran las agudizaciones de la EPOC.

Oscillococcinum es un producto homeopático utilizado tradicionalmente tanto en el tratamiento sintomático de los estados gripales como durante el período de exposición gripal. Por tanto, si consideramos la importancia de los virus por su frecuencia como causa de reagudizaciones y porque cursan con intensa inflamación de la vía aérea y mayor tiempo de recuperación, este medicamento potencialmente podría ser de gran ayuda en los pacientes con EPOC y especialmente en los de fenotipo exacerbador.

Con todo ello, este estudio pretende evaluar el impacto del Oscillococcinum® en la frecuencia de las infecciones respiratorias de las vías altas en pacientes con EPOC. También se evaluará el impacto del tratamiento con Oscillococcinum® en la frecuencia agudizaciones o exacerbaciones del EPOC durante el periodo de otoño-invierno, así como el impacto de Oscillococcinum en el consumo de medicamentos y demanda asistencial, entre otros parámetros.

Procedimientos del estudio

En una visita que realice a su centro, coincidiendo con cualquier visita rutinaria a su médico, se le planteará la opción de participar en el presente estudio, dado que usted cumple con los criterios necesarios para ser incluido. Si usted decide participar de manera voluntaria y completamente libre en el estudio, tendrá que firmar el “consentimiento informado” que muestra su acuerdo en la participación en el mismo. Si por cualquier circunstancia, usted no pudiera firmar, en ese caso, podría dar su consentimiento informado oral ante un testigo que firme por usted y que no sea un miembro de su familia o personal sanitario que cuide de usted. En cualquier caso, el consentimiento informado debe ser firmado antes de su inclusión en el estudio.

Si consiente en participar, el doctor que lleva a cabo el estudio en su centro únicamente realizará una recogida de datos, siempre y cuando éstos estén disponibles en su historia clínica o puedan obtenerse durante la entrevista que mantenga con su médico. No se le realizará ninguna prueba diagnóstica ni modificación del tratamiento distinta de la práctica clínica habitual de su médico. La información recogida incluirá: datos socio-demográficos y antropométricos, hábito tabáquico y consumo regular de alcohol y otras enfermedades que pueda padecer además de EPOC (p.ej. diabetes, insuficiencia cardiaca, osteoporosis, etc.). Asimismo, se recogerá información acerca del EPOC: fecha de diagnóstico, caracterización de la enfermedad, tratamiento recibido, nº de exacerbaciones (agudizaciones) en los últimos años, nº de ingresos hospitalarios, etc. Además, se le pedirá que valore cómo impacta la EPOC en su calidad de vida y el grado de control clínico mediante un cuestionario específico para la EPOC, el *Test de Evaluación de EPOC (CAT)*.

A parte de lo anterior, y siguiendo la práctica clínica habitual, en los siguientes 4 meses desde esta visita y, coincidiendo con alguna visita rutinaria que realice a su médico, se recogerá de nuevo información sobre su enfermedad y tratamiento recibido. Una vez complete la última visita, su participación habrá finalizado.

Beneficios posibles por participar en el estudio

Dado que la realización del estudio consiste únicamente en recoger información sobre algunos datos que aparecen en su historia clínica, así como la información que se recoja durante la entrevista con su médico, no hay beneficios específicos relacionados con su participación. El único beneficio posible derivado de su participación en el estudio será toda la información acerca de su enfermedad que se obtenga de manera totalmente confidencial y que servirá para mejorar la calidad asistencial de pacientes como usted.

Riesgos derivados del estudio

La participación en el estudio no conlleva ningún riesgo añadido diferente al que de por sí tiene con su enfermedad, ya que su tratamiento y su cuidado no cambiará en modo alguno por motivos relacionados con su participación en el estudio.

Este protocolo de investigación ha sido probado por un Comité Ético de Investigación Clínica, cuya misión será verificar que se respetan todos sus derechos y que por su seguridad se toman todas las precauciones necesarias.

Confidencialidad

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en ningún informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de

Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos.

Si usted decide participar, sus datos serán accesibles a las Autoridades Sanitarias, Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs), auditores y al Promotor, para la verificación de los procedimientos y datos obtenidos durante el estudio, sin violar la confidencialidad de sus datos.

Usted podría retirar su consentimiento para el procesado de sus datos contactando con el investigador. De acuerdo a la ley vigente, usted tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos en cualquier momento.

Los datos del estudio podrán publicarse en presentaciones o publicaciones científicas, sin que en ningún caso se aporte información alguna que pueda llegar a identificarle. En cualquier caso se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Información sobre el consentimiento informado

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar colaborar en este estudio sin tener que explicar los motivos para ello y sin que se vea afectada su atención médica. Si decide participar, puede cambiar de opinión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sólo debe comunicárselo a su médico.

Si usted decidiera abandonar el estudio en cualquier momento, los datos recogidos hasta la fecha, se enviarían al promotor y siempre se garantizaría la confidencialidad de los mismos. Si usted deseara más información acerca del tipo de pruebas que se van a realizar con sus resultados, pregunte a su médico especialista.

Su médico le informará durante el estudio de cualquier información nueva que pudiera afectar en su decisión sobre su decisión en la participación en el estudio. Si su médico considerara que es mejor para usted que abandonara el estudio, él/ella le sacará automáticamente del estudio.

Información adicional y teléfono de contacto

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al estudio. Recibirá una copia de este documento y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador:

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar en relación al estudio. Recibirá una copia de este

documento de consentimiento informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador:

Nombre del médico: _____

Teléfono de contacto: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título: “Impacto de la utilización de Oscillococcinum en pacientes con EPOC durante el periodo de exposición gripal: estudio observacional prospectivo”.

Código: BOI-OSC-2015-01.

Versión: 1.0, de 9 de marzo de 2015.

Promotor: BOIRON SIH.

Yo, (*nombre y apellidos*) _____

manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. (*nombre y apellidos*) _____
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la Hoja de Información.

Firma del participante en el estudio

Fecha: ___/___/___

Día Mes Año

Firma del investigador

Fecha: ___/___/___

Día Mes Año

Este documento se firmará por duplicado. Una copia será para el investigador y la otra para el paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

Título: “Impacto de la utilización de Oscillococcinum en pacientes con EPOC durante el periodo de exposición gripal: estudio observacional prospectivo”.

Código: BOI-OSC-2015-01.

Versión: 1.0, de 9 de marzo de 2015.

Promotor: BOIRON SIH.

Yo, (nombre y apellidos del testigo) _____

En relación a (nombre y apellidos del participante) _____

Declaro que he sido testigo de que al participante, en relación al estudio arriba indicado:

- Se le ha propuesto participar
- Se le ha leído la hoja de información sobre el estudio
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. (*nombre y apellidos*) _____
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Así, ha prestado libremente su conformidad para participar en el estudio y ha dado su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la Hoja de Información

Firma del testigo: Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Firma del investigador: Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Este documento se firmará por duplicado. Una copia será para el investigador y la otra para el paciente.

ANEXO IV. EAs REPORTADOS

Grupo	EA	Gravedad	Intensidad	Causalidad	Interrupción del tratamiento	Hospitalización	Otra acción tomada	Desenlace / Resultado
GI	Bloqueo auriculo-ventricular completo	Grave	Amenazante para la vida	No relacionado	.	Sí	Marcapasos endocavitario	Recuperado / Resuelto
	Insuficiencia respiratoria	Grave	Severo	No relacionado	.	Sí	.	Recuperado / Resuelto
	Fallecimiento	Grave	Muerte	No relacionado	.	.	Muerte	Fatal / No recuperado / No resuelto
	Molestias digestivas	No grave	Leve	Relacionado	Sí	.	.	Recuperado / Resuelto
	Temblores / Reacción adversa Oscilloccinum®	No grave	Moderado	Relacionado	Sí	.	.	Recuperado / Resuelto
GC	Infección respiratoria	No grave	Moderado	No relacionado	.	.	Abandono el tratamiento por su cuenta	Recuperado / Resuelto
	Fractura de cadera	Grave	Moderado	No relacionado	.	Sí	Intervención quirúrgica	Recuperado / Resuelto
	Gastroenteritis	Grave	Severo	No relacionado	.	Sí	.	Recuperado / Resuelto
	Infección del tracto urinario	No grave	Moderado	No relacionado	.	.	Administración de varios antibióticos	Recuperado / Resuelto
	Intolerancia Eklira®, molestia garganta	No grave	Leve	No relacionado	.	.	Cambio Eklira® por umeclidinio	Recuperado / Resuelto

EA, efecto adverso.

**ANEXO V.
FICHA TÉCNICA DE OSCILLOCOCCINUM
(Noviembre 2022)**

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos BOIRON

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Anas barbariae 200 K.....0,01 ml
Envase unidosis para glóbulos de 1 g.

Excipientes con efecto conocido: lactosa (0,15 g) y sacarosa (0,85 g).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Envase unidosis para glóbulos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas (Directiva 2001/83/CE).

4.2 Posología y forma de administración

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos requiere una posología individualizada. Consultar con su farmacéutico o médico formado en homeopatía.

Posología recomendada

Prevención: tomar 1 envase unidosis para glóbulos a la semana durante el periodo de exposición grupal (de septiembre a marzo).

Con la aparición de los primeros síntomas, tomar lo antes posible 1 envase unidosis para glóbulos 3 veces al día. Continuar con esta posología mientras se mantengan los síntomas.

Si los síntomas empeoran, consultar a su médico.

Posología pediátrica

No se han realizado estudios que avalen posología pediátrica

Forma de administración

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos se administra vía sublingual.

Dejar disolver los glóbulos debajo de la lengua y tomarlo preferiblemente alejado de las comidas.

Duración del tratamiento

El uso en condiciones agudas no debe prolongarse por más de 1 semana sin consultar con el médico o farmacéutico.

Los pacientes deben estar informados de que los medicamentos homeopáticos no deben utilizarse durante periodos de tiempo prolongados sin el consejo de un médico o farmacéutico.

4.3 Contraindicaciones

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten.

Advertencias sobre excipientes:

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos contiene 0,15 g de lactosa por envase unidosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Oscillococcinum envase unidosis para glóbulos contiene 0,85 g de sacarosa por envase unidosis. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede perjudicar los dientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Se debe advertir a los pacientes de que informen a su médico o farmacéutico si están tomando o han tomado recientemente algún otro medicamento, incluidos los que no requieren prescripción médica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se conocen riesgos específicos por la toma de medicamentos homeopáticos sobre la fertilidad ni durante el embarazo o la lactancia. Sin embargo, se aconseja que las mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactancia consulten al médico antes de utilizar este medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Para los medicamentos homeopáticos los posibles efectos adversos derivan de las propiedades farmacológicas o toxicológicas de las materias primas o excipiente(s). No se dispone de estudios clínicos que informen sobre la frecuencia de reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas específicos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Medicamento homeopático.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: V03AX – Otros productos farmacéuticos. Medicamento homeopático sin indicaciones terapéuticas aprobadas (Directiva 2001/83/CE).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No procede.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa y lactosa.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los globulos se acondicionan en envases que contienen 1 g de globulos.

Envase de polipropileno con tapa de polietileno.

Caja de cartón de 6 o 30 envases unidos para globulos, acondicionados en blisters (PVC).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación de los medicamentos no utilizados o restos de medicamentos se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BOIRON SOCIEDAD IBÉRICA DE HOMEOPATÍA S.A.

C/ Lanzarote, 2

28703 San Sebastian de los Reyes

Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

ANEXO VI. TABLAS ADICIONALES

Se ha considerado pertinente añadir como anexo las tablas que no han sido consideradas suficientemente relevantes como para incluirlas en el texto principal de esta tesis, pero que pueden interesar a algunos lectores para un estudio más profundo del detalle de los datos obtenidos.

1. N° de IRVAS, eliminando outliers
2. N° de exacerbaciones, eliminando outliers
3. N° de exacerbaciones, eliminando outliers
4. Tabla de contingencia entre “IRVAS basales” e “IRVAS en el seguimiento” para grupo 1 y grupo 2 (de forma independiente).
5. Análisis pareados (IRVAS basales e IRVAS en el seguimiento), considerando cuantitativas las variables “número de IRVAS”:
6. Exacerbaciones, en la población exacerbadora.
7. Tabla de contingencia para explicar la distribución de los pacientes entre perfil agudizador, según el fenotipo.

1. N° de IRVAS, eliminando outliers (8 y 9).

	N° de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,51	,72	,00	,00	3,00	,00	1,00	105
Grupo 2	,90	1,12	1,00	,00	4,00	,00	1,00	107
Total	,71	,96	,00	,00	4,00	,00	1,00	212
p-valor	0,024 (*)							
Diferencia de medias [IC] (T-Student)	-0,38291 [-0,63707 ; -,12875] (p=0,002)							

(*) Mann-Whitney.

Fenotipo agudizador = Sí	N° de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (Seguimiento 1 + seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,54	,72	,00	,00	3,00	,00	1,00	61
Grupo 2	1,04	1,16	1,00	,00	4,00	,00	2,00	53
Total	,77	,98	,50	,00	4,00	,00	1,00	114
p-valor	0,024 (*)							
Diferencia de medias [IC] (T-Student)	-0,49675 [-0,86277 ; -0,13074] (p=0,008)							

(*) Mann-Whitney.

2. N° de exacerbaciones, eliminando outliers (6, 7 y 8).

	N° de exacerbaciones (agudizaciones) a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,6	,9	,0	,0	4,0	,0	1,0	104
Grupo 2	,9	1,1	,0	,0	4,0	,0	1,0	107
Total	,7	1,0	,0	,0	4,0	,0	1,0	211
p-valor	0,151 (*)							
Diferencia de medias [IC] (T-Student)	-,24470 [-,52398 ; ,03459] (p=0,086)							

(*) Mann-Whitney.

Fenotipo agudizador = Sí	N° de exacerbaciones presentadas a lo largo del estudio (Seguimiento 1 + seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,8	1,0	1,0	,0	4,0	,0	1,0	60
Grupo 2	1,3	1,3	1,0	,0	4,0	,0	2,0	53
Total	1,1	1,2	1,0	,0	4,0	,0	2,0	113
p-valor	0,048 (*)							
Diferencia de medias [IC] (T-Student)	-,48742 [-,93404 ; -,04080] (p=0,033)							

(*) Mann-Whitney.

3. Tiempo de seguimiento para la población con datos en la gráfica (pacientes con seguimiento 1, es decir, N=214).

	Tiempo transcurrido (meses) desde la fecha de la visita basal hasta la fecha de la visita final							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	4,89	,83	4,83	3,22	6,64	4,24	5,57	105
Grupo 2	4,68	,87	4,60	2,10	6,60	4,11	5,26	109
Total	4,78	,86	4,71	2,10	6,64	4,17	5,39	214
p-valor	0,074^(*)							

(*) T-Test.

4. Tabla de contingencia entre “IRVAS basales” e “IRVAS en el seguimiento” para grupo 1 y grupo 2 (de forma independiente).

Grupo 1: Oscilloccocinum			Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)				Total	
			,00	1,00	2,00	3,00		
Nº de IRVAS desde la última visita (visita basal)	,00	N	31	12	3	0	46	
		% total	40,8%	15,8%	3,9%	0,0%	60,5%	
	1,00	N	15	7	1	1	24	
		% total	19,7%	9,2%	1,3%	1,3%	31,6%	
	2,00	N	2	0	0	1	3	
		% total	2,6%	0,0%	0,0%	1,3%	3,9%	
	3,00	N	1	1	0	0	2	
		% total	1,3%	1,3%	0,0%	0,0%	2,6%	
	4,00	N	0	0	1	0	1	
		% total	0,0%	0,0%	1,3%	0,0%	1,3%	
	Total		N	49	20	5	2	76
			% total	64,5%	26,3%	6,6%	2,6%	100,0%
p-valor			0,119 (*)					

(*) Fisher.

Grupo 2: Tto. convencional			Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)					Total		
			,00	1,00	2,00	3,00	4,00		9,00	
Nº de IRVAS desde la última visita (visita basal)	,00	N	29	13	5	2	2	0	51	
		% total	35,4%	15,9%	6,1%	2,4%	2,4%	0,0%	62,2%	
	1,00	N	9	7	4	1	0	0	21	
		% total	11,0%	8,5%	4,9%	1,2%	0,0%	0,0%	25,6%	
	2,00	N	2	1	0	0	0	1	4	
		% total	2,4%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	4,9%	
	3,00	N	2	1	0	0	1	0	4	
		% total	2,4%	1,2%	0,0%	0,0%	1,2%	0,0%	4,9%	
	4,00	N	1	1	0	0	0	0	2	
		% total	1,2%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%	
	Total		N	43	23	9	3	3	1	82
			% total	52,4%	28,0%	11,0%	3,7%	3,7%	1,2%	100,0%
p-valor			0,515 (*)							

(*) Fisher.

Se repite la tabla anterior, eliminando el valor 9 (outlier) del “Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio”

Grupo 2: Tto. convencional			Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)					Total	
			,00	1,00	2,00	3,00	4,00		
Nº de IRVAS desde la última visita (visita basal)	,00	N	29	13	5	2	2	51	
		% total	35,8%	16,0%	6,2%	2,5%	2,5%	63,0%	
	1,00	N	9	7	4	1	0	21	
		% total	11,1%	8,6%	4,9%	1,2%	0,0%	25,9%	
	2,00	N	2	1	0	0	0	3	
		% total	2,5%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	3,7%	
	3,00	N	2	1	0	0	1	4	
		% total	2,5%	1,2%	0,0%	0,0%	1,2%	4,9%	
	4,00	N	1	1	0	0	0	2	
		% total	1,2%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	
	Total		N	43	23	9	3	3	81
			% total	53,1%	28,4%	11,1%	3,7%	3,7%	100,0%
p-valor			0,839^(*)						

(*) Fisher.

5. Análisis pareados (IRVAS basales e IRVAS en el seguimiento), considerando cuantitativas las variables “número de IRVAS”:

Grupo 1: Oscillococcinum	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Nº de IRVAS desde la última visita	.5	.8	.0	.0	4.0	.0	1.0	76
Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)	.5	.7	.0	.0	3.0	.0	1.0	76
p-valor	0.684 (*)							

(*) Wilcoxon.

Grupo 2: Tto. convencional	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Nº de IRVAS desde la última visita	.6	1.0	.0	.0	4.0	.0	1.0	82
Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)	.9	1.4	.0	.0	9.0	.0	1.0	82
p-valor	0.136 (*)							

(*) Wilcoxon.

Se repite la tabla anterior, eliminando el valor 9 (outlier) del “Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio”

Grupo 2: Tto. convencional	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Nº de IRVAS desde la última visita	.6	1.0	.0	.0	4.0	.0	1.0	81
Nº de IRVAS presentadas a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)	.8	1.0	.0	.0	4.0	.0	1.0	81
p-valor	0.202 (*)							

(*) Wilcoxon.

6. Exacerbaciones, en la población exacerbadora.

Fenotipo agudizador = Sí	Nº de exacerbaciones (agudizaciones) a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,93	1,30	1,00	,00	7,00	,00	1,00	61
Grupo 2	1,53	1,69	1,00	,00	8,00	,00	3,00	55
Total	1,22	1,52	1,00	,00	8,00	,00	2,00	116
p-valor	0,037^(*)							

(*) Mann-Whitney.

Se repite el análisis, eliminando los outliers (6, 7 y 8).

Fenotipo agudizador = Sí	Nº de exacerbaciones (agudizaciones) a lo largo del estudio (seguimiento 1 y seguimiento 2)							
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Grupo 1	,83	1,04	1,00	,00	4,00	,00	1,00	60
Grupo 2	1,32	1,31	1,00	,00	4,00	,00	2,00	53
Total	1,06	1,20	1,00	,00	4,00	,00	2,00	113
p-valor	0,048^(*)							

(*) Mann-Whitney.

7. Tabla de contingencia para explicar la distribución de los pacientes entre perfil agudizador, según el fenotipo.

		Agudizador (≥ 2 agudizaciones moderadas/año)			Total
		No	Sí	No consta	
Fenotipo	Fenotipo no agudizador	68	0	0	68
	Fenotipo agudizador con enfisema	2	21	0	23
	Fenotipo mixto EPOC-asma	11	22	1	34
	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	3	74	1	78
	No consta	5	2	9	16
Total		89	119	11	219
Total en análisis de IRVAs y exacerbaciones		87	116	11	
		39GI+48GC	61GI+55GC		

12. PUBLICACIONES

Parte de los resultados presentados en esta Tesis Doctoral están publicados en el siguiente artículo:

Conde Diez S, Viejo Casas A, Garcia Rivero JL, Lopez Caro JC, Ortiz Portal F, Diaz Saez G. Impact of a homeopathic medication on upper respiratory tract infections in COPD patients: Results of an observational, prospective study (EPOXILO). *Respir Med*. 2019;146:96-105. (FI 3,415; Q1)

Además, también se han presentado datos incluidos en la presente Tesis Doctoral en actividades formativas en el entorno del Sistema Académico o Sanitario:

- Se realizó un análisis preliminar de los resultados del estudio, que permitió realizar una comunicación en las Jornadas de Respiratorio de SEMERGEN en 2017:
Conde Díez S, Viejo Casas A, de las Cuevas Allende R, López Caro J, Rojo Calderón A, Diaz Sáez G. 244/51 - Impacto positivo de un medicamento homeopático en la prevención de infecciones respiratorias en pacientes con EPOC: estudio observacional EPOXILO. Presentado en: VII Jornadas Nacionales de Respiratorio SEMERGEN, abril 2017, Santiago de Compostela. *Semergen*. 2017;43(Espec Congr 6):4.
- Se presentó una comunicación oral en el congreso internacional del Homeopathy Research Institute en 2019:
Diaz Sáez G, Conde Diez S, Viejo Casas A, Balmy S. A homeopathic medication can improve upper respiratory tract infections in COPD patients: EPOXILO cohorts study. Presentado en: 4th International Research Conference (HRI), 14-16 junio 2019, Londres (Reino Unido).



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Impact of a homeopathic medication on upper respiratory tract infections in COPD patients: Results of an observational, prospective study (EPOXILO)

Susana Conde Diez^{a,*}, Ana Viejo Casas^b, Juan Luis Garcia Rivero^c, Juan Carlos Lopez Caro^d, Felix Ortiz Portal^e, Gualberto Diaz Saez^{f,g}^a Centro de Salud José Barros (Camargo), Avda. Bilbao S/n. Muriedas, 39600, Cantabria, Spain^b Centro de Salud Pisuena-Cayón, C/El Ferial S/n. 39620 Sarón, Cantabria, Spain^c Servicio de Neumología, Hospital de Laredo, Cantabria, Spain^d Centro de Salud Cotoño, C/San Andrés S/n Castro Urdiales, 39700, Cantabria, Spain^e Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain^f Former Medical Director, BOIRON SIH, Madrid, Spain^g CEDH (Centro Enseñanza y Desarrollo Homeopático), Alcobendas, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Exacerbation
Homeopathy
Influenza like illness
Upper respiratory tract infections
Oscillococinum^{*}
Observational study

ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disorder in which airflow is obstructed. Viral or bacterial upper respiratory tract infections (URTIs) may lead to exacerbations. Homeopathic medication administration to COPD patients during the influenza-exposure period may help to reduce the frequency of common URTIs.

Methods: This prospective, observational, multicenter study was carried out in Cantabria, Spain. Patients with COPD were divided into two groups: group 1 received conventional treatment + homeopathic medication (diluted and dynamized extract of duck liver and heart; Boiron) (OG); group 2 received conventional treatment only (CG). The primary endpoint was the number of URTIs between the 4–5 months follow up (mean 4.72 ± 0.96) from basal to last visit. Secondary endpoints included the duration of URTIs, number and duration of COPD exacerbations, use of COPD drugs, changes in quality of life (QoL), compliance, and adverse events (AEs).

Results: 219 patients were analyzed (OG = 109, CG = 110). There was a significant reduction in mean number of URTIs during the follow-up period in OG compared to CG (0.514 ± 0.722 vs. 1.037 ± 1.519 , respectively; $p = 0.014$). Logistic regression analysis showed a 3.3-times higher probability of suffering ≥ 2 URTI episodes in CG ($p = 0.003$, $n = 72$). OG patients having ≥ 1 URTI also had a significant reduction in mean URTI duration per episode (3.57 ± 2.44 days OG vs. 5.22 ± 4.17 days CG; $p = 0.012$). There was no significant difference in mean number of exacerbations, mean duration of exacerbations, or QoL between OG and CG. There was a greater decrease in proportion of patients using corticosteroids for exacerbations between baseline and visit 2 in OG compared to CG (22.1% vs. 7.5% fewer respectively, $p = 0.005$). Exacerbator phenotype patients had a significant decrease in number of URTIs (0.54 ± 0.72 vs. 1.31 ± 1.81 ; $p = 0.011$), and fewer COPD exacerbations (0.9 ± 1.3 vs. 1.5 ± 1.7 ; $p = 0.037$) in OG vs. CG, respectively.

Conclusions: Homeopathic medication use during the influenza-exposure period may have a beneficial impact at reducing URTIs' number and duration in COPD patients and at reducing the number of COPD exacerbations in patients with the exacerbator phenotype. Further studies are needed to confirm the effects observed in this study.

1. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disorder in which airflow is obstructed making it difficult for patients to breathe. The main respiratory symptoms include shortness of breath,

wheezing, elevated sputum production, and cough. The disease is one of the most prevalent human health disorders in the world and has been reported to affect over 300 million people worldwide [1]. A recent systematic analysis of data from 188 countries for the Global Burden of Disease Study reported that 3.2 million people worldwide died from

* Corresponding author. Médico de Familia, Centro de Salud José Barros (Camargo), Avda. Bilbao s/n. Muriedas, 39600, Cantabria, Spain.

E-mail addresses: sue_santander@yahoo.es (S. Conde Diez), afvcasas@gmail.com (A. Viejo Casas), jgarcianml@gmail.com (J.L. Garcia Rivero), jcarloslopezcaro@hotmail.com (J.C. Lopez Caro), ortizportal@gmail.com (F. Ortiz Portal), diazgual@yahoo.es (G. Diaz Saez).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.011>

Received 19 June 2018; Received in revised form 14 November 2018; Accepted 15 November 2018

Available online 16 November 2018

0954-6111/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abbreviations	
ACINAR	Asociación Cantábrica de Investigación en Aparato Respiratorio
AE	Adverse Event
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AR	Adverse Reaction
BODE index	Body-mass index (B), the degree of airflow Obstruction (O) and Dyspnea (D), and Exercise capacity (E)
BODEX	Body-mass index (B), degree of airflow Obstruction (O) and Dyspnea (D), Exacerbation (Ex)
CAT	COPD Assessment Test
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CG	Control Group
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
FEV	Forced Expiratory Volume
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 s
FVC	Forced Vital Capacity
GCP	Good Clinical Practice
GesEPOC	Guía Española de la EPOC (COPD Spanish Guideline)
LABD	Long-Acting Bronchodilator
MRC	Medical Research Council (dyspnea Scale)
mMRC	Modified Medical Research Council
NA	Not Available
OG	Oscillococinum group
Q1	Quartile 1
Q3	Quartile 3
QoL	Quality of Life
SAE	Severe Adverse Event
SD	Standard Deviation
URTI	Upper Respiratory Tract Infection(s)

COPD in 2015, an increase of 11.6% compared with 1990 [2]. It has been projected that by 2020 COPD will be the third leading cause of death worldwide and fifth leading cause of years lost through early death or handicap (disability-adjusted life years) [3]. COPD results in significant costs to the healthcare system [3,4] and, in the USA, COPD has been rated amongst the top five most costly medical conditions in patients aged 65 years and above [5]. The main risk factor for COPD is tobacco smoking [6–8]. A recent publication from the EPI-SCAN study estimates that among 21.4 million Spanish people aged 40–80 years around 2,185,764 currently have COPD (10.2%) [9]. It is estimated that 73% of cases of COPD are undiagnosed, thus it is likely that more than 1,595,000 Spanish people are unaware that they have COPD and do not receive any treatment for it. There is a marked prevalence of underdiagnosis in women [10,11].

COPD exacerbations are defined as “an acute event characterized by a worsening of the patient's respiratory symptoms that is beyond normal day to day variations and leads to a change in medication” [12], and are a major cause of morbidity and mortality. Exacerbations are less common in early COPD [13] but occur an average of three times a year in patients with moderate to severe COPD [14,15]. Exacerbations can lead to tracheal collapse, accelerated loss of lung function, progression to more advanced pulmonary disease, a deterioration in cardiovascular comorbidities, poor health status, impaired activities of daily living, increased health resource utilization, higher healthcare costs, and an increased risk of death [16–20].

Common viral or bacterial upper respiratory tract infections (URTIs) play a major role in the etiology of exacerbations [21–25], especially when the patient is the frequent exacerbator phenotype [23]. Pappi et al. detected bacteria and/or viruses in 78% of 64 patients with exacerbations requiring hospital admission [24]. The causal role of viruses in exacerbation was demonstrated by Mallia et al. in a model of experimental rhinovirus infection [25]. COPD patients with experimental rhinovirus infection developed more lower respiratory tract symptoms, greater airflow limitation, and more systemic and airway inflammation than a control group of smokers with normal spirometry [25]. The key goal of therapy in COPD is to improve symptoms and to prevent exacerbations [19,20,26].

International guidelines recommended that all patients with COPD are vaccinated against influenza, as this helps to reduce hospital admissions and mortality rates, and that older patients and patients with more severe disease are vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* to prevent community-acquired pneumonia [12,26–28]. However, these vaccines only protect against influenza and *Pneumococcus* and not against other URTIs that can cause COPD exacerbations. Furthermore, the uptake of these vaccines in COPD patients is low, ranging from 27.3 to 70% for influenza vaccine [12,28–33] and 14.1–56.3% for pneumococcus vaccine [28,29].

Since URTIs are an important cause of exacerbations and inflammation of the airway, a homeopathic medication may be helpful in COPD patients, particularly those with the exacerbator phenotype. Several studies have reported the positive impact of the homeopathic medication *Oscillococinum*® at treating symptoms from influenza and accelerating the recovery [34–36] and well as reducing the incidence of influenza-like syndromes and URTIs including the common cold [37].

There are currently no data available on the usefulness of this homeopathic medication for the management of URTIs in COPD patients during the influenza-exposure period. We carried out an observational study to determine whether its administration to COPD patients during the influenza-exposure period may help to reduce the frequency of common URTIs that can cause exacerbations.

2. Materials and methods

2.1. Study design

This observational, prospective, comparative, multicenter study was carried out between October 2015 and June 2016 in primary care centers in the Cantabria region of northern Spain. First patient was included on October 21, 2015 and last one on February 15, 2016. 82% of the inclusions were achieved between October and December 2015. Most physicians involved in this study were general practitioners from the public health system of Cantabria and had no specific training in homeopathy. Two of the physicians were respiratory disease specialists. The study protocol was designed by the epidemiologist and other members of ACINAR (Asociación Cantábrica de Investigación en Aparato Respiratorio).

2.2. Study population

Patients who received conventional treatment for COPD were recruited and divided into two groups: group 1 received homeopathic medication during the influenza-exposure period in addition to conventional treatment (homeopathic medication group; OG); and group 2 received conventional treatment only (control group; CG). In order to be respectful of the real medical practice, the addition of the homeopathic medication to their treatment was not randomized.

Patients were included if they were 50–80 years-old and had a diagnosis of COPD (clinical and forced spirometry with post-bronchodilation FEV₁/FVC < 0.7). Patients were excluded if they had a history of tobacco consumption of < 10 packs/year. All subjects gave their informed consent before participating in the study.

Assuming a normal distribution, the minimum sample size was calculated as 99 patients per group (ratio OG/CG 1:1) in order to detect a statistically significant difference using the Student's T-test for two

independent samples, with a power of 80% and $\alpha = 0.05$, assuming a standard deviation (SD) of 2.5 in each group. SD was the expected range of URTI episodes (0–10) divided by 4. It was therefore planned to recruit 220 patients (110 patients in OG and 110 in CG) based on a 10% loss.

2.3. Study treatment

The administration of the homeopathic medication was dissociated from the proposal to participate in the study following the standard for observational studies. The recommended dosage schedule for the homeopathic medication (diluted and dynamized extract of duck liver and heart; Oscillococcinum®, Boiron) is one oral dose every week during the influenza-exposure period (autumn and winter).

All other conventional treatments were administered according to clinical criteria and in line with normal clinical practice for the management of COPD patients [38].

2.4. Data collection

Sociodemographic, anthropometric, and clinical data were collected prospectively from clinical records or during a patient interview at inclusion and at two follow-up visits (normally every 2 months \pm 15 days during the autumn and winter seasons). These visits are standard practice in the clinical follow-up of COPD patients. The clinical data recorded included: associated comorbidities, concomitant medication, smoking and drinking habits, date of diagnosis of COPD, spirometry values, and FEV₁. No additional diagnostic or therapeutic interventions were performed in order to respect the observational nature of the study.

The COPD patients were classified into one of four possible phenotypes based on GesEPOC guidelines [39,40] and four possible severity groups based on FEV₁ values. Global severity was evaluated using the BODE capacity index (body mass index, airflow obstruction, functional dyspnea, and exercise capacity [41], or BODEx index (BODE with exacerbations instead of exercise) [42], and degree of dyspnea was estimated using the Modified Medical Research Council (mMRC) scale (0–4) [43]. Impact of COPD on quality of life (QoL) was measured using the COPD Assessment Test (CAT) questionnaire [44,45].

The following additional data were also recorded at the inclusion and follow-up visits: conventional pharmacological treatments (for stable COPD and during COPD exacerbations), medicines or products taken for the prevention of URTIs, influenza and pneumococcus vaccination status, COPD exacerbations (number of episodes and mean duration of episodes in the previous 12 months and since the last follow-up visit), number and mean duration of URTIs since the last visit. Compliance with homeopathic medication and adverse events (AEs) were recorded at the two follow-up visits.

2.5. Primary endpoints

The primary endpoint was the number of URTIs during the study follow-up period. URTIs included the following infections: influenza and influenza-like syndrome, rhinosinusitis, otitis, laryngitis, epiglottitis, and pharyngoamygdalitis.

2.6. Secondary endpoints

The secondary endpoints included: duration of URTIs, number and duration of exacerbations, consumption of COPD management drugs, changes in QoL (CAT score), compliance, and AEs.

2.7. Compliance and adverse events

Patients were asked about compliance with homeopathic medication at each visit. Compliance was classified as high if $\geq 90\%$ of doses

were taken, medium if 75–89% of doses were taken, and low if $< 75\%$ of doses were taken. All AEs occurring in the two treatment groups were recorded and their relationship to the study medication determined.

2.8. Statistical analysis

Quantitative variables are described as means, standard deviation (SD), median, minimum, maximum, Q1, and Q3. Qualitative variables are described as number and percentage. Qualitative variables were compared using the Chi-square or Fisher tests. Mean values were compared using the Student's T-test or Mann-Whitney U test. For comparison of more than two means, the ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used. All tests were performed bilaterally. A p-value of < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

All statistical analyses were carried out using SPSS v22.0.

3. Results

3.1. Study population

Thirty-seven active investigators in 21 primary care centers in the Cantabria region of Spain recruited patients for this study. A total of 235 patients were recruited and 219 (93.2%) were included in the final analysis (109 in OG and 110 in CG). Six patients were considered by the investigators to be “not evaluable”, nine had missing data, and one did not fulfil the inclusion criteria (no history of smoking) (Fig. 1).

The overall demographic and clinical characteristics of the two treatment groups were comparable at inclusion (Table 1). 73.5% of the patients were male, mean age was 67.4 years \pm 7.8 and 30.1% of patients were current smokers. There were slight though statistically significant differences at the demographic characteristics regarding drinking habits ($p = 0.036$). Although the number of both active and dangerous alcohol consumption was similar, there were more ex-drinkers and fewer teetotaler history patients in CG. The majority of patients (89.5%) had comorbidities including diabetes, heart failure, atrial

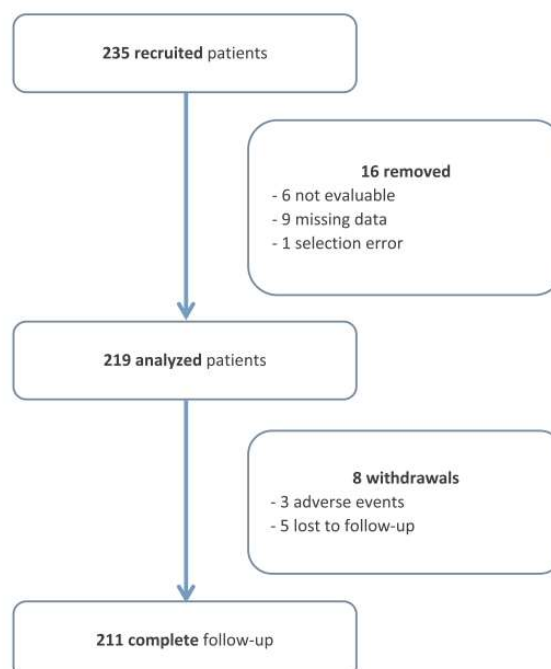


Fig. 1. Flowchart of the patients included and analyzed in the study.

Table 1
Sociodemographic characteristics at inclusion for COPD patients treated with conventional medicines (CG) or with conventional medicines + homeopathic medication (OG).

Characteristic	Homeopathic medicine group (OG)	Control group (CG)	Total	P value
Gender, male (%)	71.6	75.5	73.5	0.514 ^a
Age (years)				
Mean (± SD)	66.9 ± 7.9	67.8 ± 7.7	67.4 ± 7.8	0.409 ^b
Median (min-max)	68.2 (50.4–79.6)	69.1 (51.4–80.0)	68.7 (50.4–80.0)	
BMI (kg/m²)	(n = 108)	(n = 108)	(n = 216)	
Mean (± SD)	28.8 ± 5.5	28.5 ± 5.0	28.7 ± 5.3	0.762 ^c
Median (min-max)	28.1 (15.4–45.4)	27.7 (16.8–42.5)	27.9 (15.4–45.4)	
Current smoking, yes (%)	29.4	30.9	30.1	0.802 ^a
Mean no. cigarettes/day (± SD)	18.5 ± 8.1	17.1 ± 8.5	17.8 ± 8.3	0.534 ^b
Mean no. years smoking (± SD)	37.8 ± 8.7	39.3 ± 9.4	38.6 ± 9.0	0.482 ^c
Alcohol consumption, current, yes (%)				
Ex-drinkers	39.4	40.0	39.7	0.036 ^a
No history of alcohol use	7.3	20.0	13.7	
No history of alcohol use	42.2	32.7	37.4	
Comorbidities^d (%)				
At least one comorbidity	86.2	92.7	89.5	0.117 ^a
Diabetes	15.6	30.0	22.8	0.011 ^a
Vaccination, yes (%)				
Influenza	67.0	71.8	69.4	0.437 ^a
Pneumococcus	59.6	58.2	58.9	0.827 ^a
23 serotypes	59.6	58.2	58.9	
13 serotypes	11.9	7.3	9.6	0.242 ^a

For all calculations $n = 109$ in OG and $n = 110$ in CG, unless stated otherwise.

^a Chi-square test.

^b Mann-Whitney.

^c T-test.

^d diabetes, heart failure, atrial fibrillation, arterial hypertension, anxiety/depression, lung cancer, ischemic cardiopathy, and/or osteoporosis.

fibrillation, arterial hypertension, anxiety/depression, lung cancer, ischemic cardiopathy, and/or osteoporosis with no statistical significant difference between the two groups except for diabetes, which was more common in CG (15.6% in OG vs. 30% in CG; $p = 0.011$). The number of comorbidities per patient did not differ significantly between the two groups ($p = 0.072$) (data not shown). Vaccination against influenza (69.4%) and pneumococcus 13 serotypes (9.6%) and 23 serotypes (58.9%) was also similar in the two groups (Table 1).

3.2. Baseline COPD data

When the COPD data for the two groups were compared at inclusion (Table 2), only time since COPD diagnosis (9.2 years in OG vs 7.0 years in CG; $p = 0.03$) was significantly different. There were no significant differences in spirometry values (pre- and post-bronchodilation), FEV₁, COPD severity, BODE index, BODEx index, phenotype distribution, degree of dyspnea, number or duration of exacerbations, or QoL.

The medicines used to treat stable COPD and exacerbations are summarized in Table 2. Oral and parenteral corticosteroids were not used to treat stable COPD. Drug use for stable COPD and exacerbations was similar in the two groups.

In the 12 months prior to inclusion, the mean number of URTIs (declared by the patients) was 0.6 ± 0.9 , and the mean number of symptomatic days per URTI was 3.3 ± 5.1 . The mean number of COPD exacerbations was 2.1 ± 2.5 . The mean number of symptomatic days due to COPD exacerbations was 5.4 ± 4.9 days per exacerbation. None of these values differed significantly between the two groups (Table 2).

3.3. Primary endpoint

There was a significant reduction in mean number of URTIs during the follow-up period in OG compared to CG (0.514 ± 0.722 vs. 1.037 ± 1.519 , respectively; $p = 0.014$) (Fig. 2). The difference between the mean values was -0.52 [95%CI: -0.84 ; -0.20] ($p = 0.001$). The follow up mean duration was 4.72 ± 0.96 months (median 4.67, min 0.62, max 6.64) without significant differences between groups (4.78 in OG vs 4.65 in CG, $p = 0.178$).

Two or more URTI episodes were more frequent in CG than in OG (25.7% vs. 9.5% of patients) ($p = 0.029$) (Fig. 3). Linear regression analysis showed that there were 40.6% more URTI episodes in CG and logistic regression analysis showed that there was a 3.3-fold greater probability of suffering ≥ 2 URTI episodes in CG ($p = 0.003$). This decreased to 2.8 ($p = 0.166$) when adjusted for possible confusion factors (smoking habit, inhaled corticosteroids, influenza vaccine, age, gender, BODEx index, FEV₁, and CAT).

A sub-analysis by clinical phenotype (frequent exacerbator or non-exacerbator) showed a significant difference in mean number of URTIs in the frequent exacerbator subgroup ($n = 116$): in frequent exacerbators the mean number of URTIs was 0.54 ± 0.72 in OG vs. 1.31 ± 1.81 in CG ($p = 0.011$) (Table 3; Fig. 2). There was no significant difference in mean number of URTIs between non-exacerbators in the two groups (0.51 ± 0.76 in OG vs. 0.77 ± 1.06 in CG; $p = 0.370$) (Table 3).

3.4. Secondary endpoints

3.4.1. URTIs

In patients having ≥ 1 URTI ($n = 98$), there was a significant reduction in duration of URTIs per episode in OG compared to CG (3.57 ± 2.44 days in OG patients vs. 5.22 ± 4.17 days in CG; $p = 0.012$) (Table 4).

3.4.2. COPD exacerbations

There was no significant difference in mean number of COPD exacerbations per patient between the two groups (0.7 ± 1.1 in OG vs. 1.0 ± 1.4 in CG; $p = 0.128$) (Table 4). Likewise, there was no significant difference in mean duration of exacerbations per episode between OG and CG patients having ≥ 1 episode ($n = 91$) (6.03 ± 4.23 vs. 6.16 ± 4.52 days, respectively; $p = 0.876$) (Table 4), or between OG and CG patients overall ($n = 114$) (2.33 ± 3.91 days in OG vs. 3.09 ± 4.51 days in CG; $p = 0.140$) (Table 4).

In addition to the number of exacerbations, the number of total hospital admissions due to exacerbation was also registered. At visit 1, no difference in mean number of hospitalization due to exacerbation was observed between OG (0.1 ± 0.2) and CG (0.1 ± 0.3)

($p = 0.632$). At visit 2, this mean was 0.1 ± 0.3 for both groups ($p = 0.777$).

When a sub-analysis was performed on patients who were frequent exacerbators, OG patients had significantly fewer exacerbations than CG patients during the follow-up period (0.9 ± 1.3 vs. 1.5 ± 1.7 ,

respectively; $p = 0.037$) (Table 3).

3.4.3. COPD medications

Consumption of drugs used to treat exacerbations (oral, inhaled, or parenteral corticosteroids, bronchodilators, and antibiotics) did not

Table 2

Clinical data at inclusion for COPD patients treated with conventional medicines (CG) or with conventional medicines + homeopathic medication (OG).

Baseline clinical characteristics	Homeopathic medicine group (OG)	Control group (CG)	Total	P value
Time since COPD diagnosis (years)	(n = 106)	(n = 107)	(n = 213)	0.030 ^b
Mean \pm SD	9.2 \pm 7.6	7.0 \pm 5.7	8.1 \pm 6.8	
Median (min-max)	8.5 (0–40.1)	6.0 (0–25.0)	7.0 (0–40.1)	
Spirometry	(n = 78)	(n = 83)	(n = 161)	
Pre-bronchodilator				
Mean \pm SD	54.4 \pm 23.5	55.1 \pm 21.1	54.8 \pm 22.2	0.835 ^b
Median (min-max)	61.0 (0–93.0)	61.1 (0–87.7)	61.0 (0–93.0)	
Post-bronchodilator				
Mean \pm SD	50.3 \pm 29.7	49.6 \pm 28.2	49.9 \pm 28.8	0.892 ^b
Median (min-max)	61.0 (0–97.0)	59.0 (0–89.0)	61.0 (0–97.0)	
FEV₁	(n = 63)	(n = 56)	(n = 119)	
Mean \pm SD	1.9 \pm 0.8	1.8 \pm 0.7	1.8 \pm 0.7	0.863 ^b
Median (min-max)	1.7 (0.5–4.0)	1.8 (0.5–4.5)	1.7 (0.5–4.5)	
Severity (%)^d				
Mild	22.9	25.5	24.2	0.313 ^c
Moderate	56.9	51.8	54.3	
Severe	14.7	20.9	17.8	
Very severe	5.5	1.8	3.7	
BODE index	(n = 19)	(n = 24)	(n = 43)	
Mean \pm SD	3.9 \pm 3.2	3.4 \pm 2.9	3.6 \pm 3.0	0.595 ^b
Median (min-max)	3.0 (1.0–10.0)	3.0 (0–10.0)	3.0 (0–10.0)	
BODEx index	(n = 43)	(n = 43)	(n = 86)	
Mean \pm SD	3.2 \pm 2.5	2.9 \pm 2.3	3.0 \pm 2.4	0.650 ^b
Median (min-max)	3.0 (0–10.0)	2.0 (0–9.0)	2.5 (0–10.0)	
Phenotype (%)				
Non-exacerbator	28.4	33.6	31.1	0.703 ^c
Exacerbator + emphysema	11.9	9.1	10.5	
Mixed COPD + asthma	18.3	12.7	15.5	
Exacerbator + chronic bronchitis	33.9	37.3	35.6	
Not defined	7.3	7.3	7.3	
Degree of dyspnea^e (%)				
0	6.4	7.3	6.8	0.766 ^c
1	30.3	33.6	32.0	
2	38.5	37.3	37.9	
3	15.6	12.7	14.2	
4	4.6	1.8	3.2	
ND	4.6	7.3	5.9	
CAT score (QoL)				
Mean \pm SD	11.8 \pm 6.5	11.8 \pm 6.7	11.8 \pm 6.6	0.986 ^b
Median (min-max)	11.0 (1.0–34.0)	11.0 (0–31.0)	11.0 (0–34.0)	
Number of exacerbations in previous year				
Mean \pm SD	2.2 \pm 2.1	2.1 \pm 2.9	2.1 \pm 2.5	0.346 ^b
Median (min-max)	2.0 (0–10.0)	2.0 (0–25.0)	2.0 (0–25.0)	
Duration of exacerbations (days/exacerbation)				
Mean \pm SD	5.3 \pm 5.2	5.5 \pm 4.5	5.4 \pm 4.9	0.497 ^b
Median (min-max)	4.0 (0–35.0)	4.0 (0–25.0)	4.0 (0–35.0)	
Number of hospital admissions for exacerbations in previous year				
Mean \pm SD	0.3 \pm 0.7	0.2 \pm 0.5	0.2 \pm 0.6	0.673 ^b
Median (min-max)	0 (0–4.0)	0 (0–2.0)	0 (0–4.0)	
Consumption of drugs for stable COPD (%)				
Oral corticosteroids	NA	NA	NA	
Inhaled corticosteroids	62.4	55.5	58.9	
Parenteral corticosteroids	NA	NA	NA	
Antibiotics	0.9	3.6	2.3	
Short-acting beta 2 agonist bronchodilators	29.4	24.5	26.9	
Long-acting bronchodilators	95.4	97.3	96.3	
Consumption of drugs for exacerbations (%)				
Oral corticosteroids	38.5	30.0	34.2	
Inhaled corticosteroids	25.7	22.7	24.2	
Parenteral corticosteroids	6.4	6.4	6.4	
Antibiotics	70.6	67.3	68.9	
Short-acting beta 2 agonist bronchodilators	55.0	50.9	53.0	
Number of URTIs since the last visit				
Mean \pm SD	0.5 \pm 0.8	0.6 \pm 1.0	0.6 \pm 0.9	0.991 ^b
Median (min-max)	0 (0–4.0)	0 (0–4.0)	0 (0–4.0)	

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Baseline clinical characteristics	Homeopathic medicine group (OG)	Control group (CG)	Total	P value
Duration of URTI symptoms (days)				
Mean \pm SD	3.4 \pm 5.6	3.1 \pm 4.6	3.3 \pm 5.1	0.953 ^b
Median (min-max)	0 (0–30.0)	0 (0–21.0)	0 (0–30.0)	

For all calculations $n = 109$ in OG and $n = 110$ in CG, unless stated otherwise.

NA: not applicable.

^a Modified Medical Research Council (MMRC) scale: 0 = not troubled by breathlessness except on strenuous exercise; 1 = shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill; 2 = walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness or has to stop for breath when walking at own pace on the level; 3 = stops for breath after walking about 100 m or after a few minutes on the level; 4 = too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing.

^b Mann-Whitney.

^c Fisher.

^d Severity: mild: $FEV_1 \geq 80\%$; moderate: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$; severe: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$; very severe: $FEV_1 < 30\%$.

^e Chi-square test.

differ significantly between the two groups during follow-up. Although there was a large difference in use of inhaled corticosteroids between the two groups (15.6% in OG vs. 24.5% in CG) this was not statistically significant ($p = 0.098$) (Table 4).

On the other hand, an analysis of changes in corticosteroid administration (oral, inhaled, or parenteral) for exacerbations in patients with data at inclusion and V2 showed that 22.1% less patients in OG used any corticosteroid treatment between inclusion and V2 (change from 54.8% to 32.7%) compared to 7.5% less in CG (change from 41.1% to 33.6%) ($p = 0.005$). The difference was statistically significant for oral and inhaled corticosteroids (13.5% less patients used oral corticosteroids in OG vs. 2.8% less in CG ($p = 0.009$) and 14.5% less patients used inhaled corticosteroids in OG vs. 3.8% less in CG ($p = 0.014$). The difference for parenteral corticosteroids was not statistically significant (5.8% less in OG vs. 2.8% less in CG; $p = 0.462$).

3.4.4. Pneumococcus and influenza vaccination

There was no significant difference in number of URTIs or exacerbations in OG between patients who had been vaccinated against influenza or pneumococcus and those who had not.

3.4.5. Quality of life

There was no significant difference in QoL (CAT test) between OG and CG patients during the 4–5-month follow-up period ($p = 0.846$) (Table 4).

3.5. Compliance and AEs

There were six (5.5%) AEs in OG and four (3.6%) in CG ($p = 0.538$). Three in OG and two in CG were severe AEs. None of these was considered to be related to the study drug.

Three in OG and two in CG were non severe AEs (local intolerance to inhaled bronchodilator, urinary tract infection, respiratory infection, digestive disorder and trembling). Only two AEs were suspected to be related to homeopathic medication: one digestive disorder (mild intensity) and one case of trembling (moderate intensity). For both, imputability study revealed a doubtful relation. Adherence to homeopathic treatment was high in 94.2% of patients at V1 and 92.3% at V2, and medium in 3.9% and 7.7% of patients at V1 and V2, respectively.

4. Discussion

The results of this observational study suggest that administration of a homeopathic medication to COPD patients during the influenza-exposure period may help to reduce the frequency and duration of URTIs that can lead to COPD exacerbations. The incidence of URTIs in patients who took the homeopathic medication (OG) was 50% less than that in the control group (0.51 vs. 1.04, respectively; 0.52 less episodes per patient) ($p = 0.001$). Furthermore, only 9.5% of patients in OG suffered two or more episodes of URTI during the follow-up period compared to

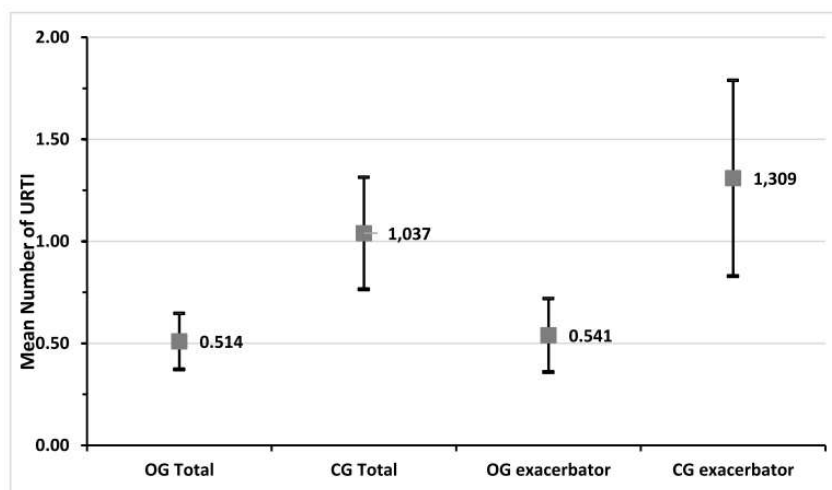


Fig. 2. Mean number of URTIs (\pm 95%CI) over the study period in the two treatment groups and in patients with the exacerbator phenotype.

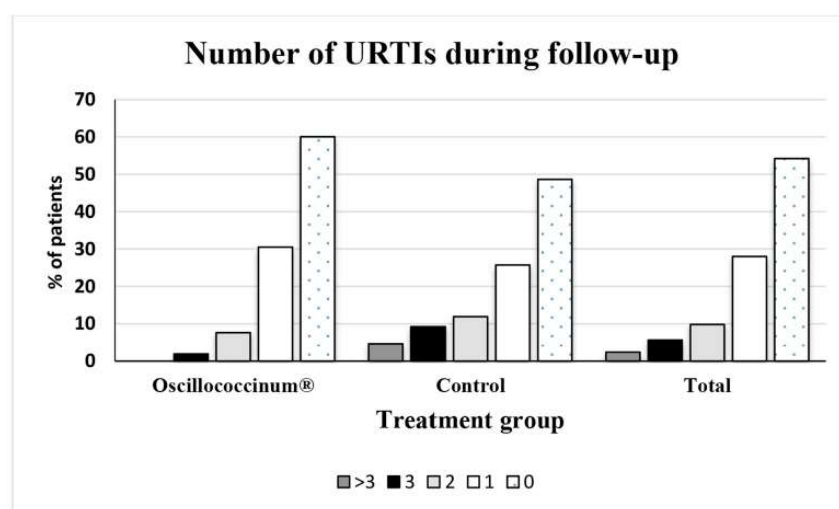


Fig. 3. Comparison of the number of URTIs during follow-up in the two treatment groups ($p = 0.029$).

25.7% in CG ($p = 0.029$). These figures were 1.9% vs. 13.8% respectively for patients suffering ≥ 3 URTIs. The mean duration of symptoms per URTI episode was also significantly less in OG patients (3.57 vs. 5.22 days, respectively; 1.65 days less; $p = 0.012$). This is a shorter symptom duration than the 0.28 days less [95%CI: 0.50–0.06] reported in a Cochrane review [46]. However, the two studies cannot be compared directly since the Cochrane review described a curative study with a treatment dose of Oscillococcinum[®] whereas we were interested in COPD patients given a weekly dose during the influenza-exposure period. In addition, the former study was limited to influenza and influenza-like illness whereas we investigated a broader spectrum of URTIs including the common cold. Our results support those of previous studies which reported the benefits of Oscillococcinum[®] in influenza-like syndrome and URTIs [34–36].

The risk of COPD exacerbations varies considerably between patients and has been related to a number of risk factors including history of previous exacerbations, age > 65 years, COPD severity, high BODE index, poor health status, and presence of comorbidities (for review see Ref. [18]). In the current study, the mean number of exacerbations in the 12 months prior to the study was 2.1 which is similar to an average of 1.5–2 exacerbations per year reported by Viejo-Bañuelos [47]. The mean number of exacerbations during the follow-up period was 1 in CG and 0.7 in OG patients which is low when it is considered that the patients were selected in the autumn and winter months when exacerbations are more likely to occur. Furthermore, the difference between the two groups was not statistically significant. The major

determinant for exacerbations in the ECLIPSE study was a history of previous exacerbations [48]. In the current study, a sub-analysis of patients with the exacerbator phenotype showed that the mean number of exacerbations in the follow-up period was 0.9 in OG vs. 1.5 in CG. There were 40% less exacerbations (or 0.6 less episodes) per patient in absolute numbers ($p = 0.037$). In the follow-up period, the mean duration of exacerbations per episode in patients having ≥ 1 exacerbation was 6.03 days in OG vs. 6.16 days in CG. This difference was not statistically significant ($p = 0.876$). Exacerbations lead to a deterioration of lung function, more hospital admissions, poor QoL, and increased healthcare costs [20,47]. It is therefore important to prevent such events from occurring. Our results suggest that studied homeopathic medication could be of particular interest in patients with the exacerbator phenotype, although our results are preliminary and are based on a small subgroup ($n = 116$) with low statistical power.

The use of homeopathic medicines to manage URTIs and other respiratory diseases is associated with a lower prescription of antibiotics and conventional drugs related to these health problems [49,50]. A reduction in the incidence, duration, and complications of URTIs in COPD patients may have an impact on the prescription of exacerbation-related drugs. We noticed a decrease in consumption of drugs aimed at treating exacerbations (bronchodilators, antibiotics, and corticosteroids), which was statistically significant for corticosteroid (oral and inhaled) use in OG patients between inclusion and visit 2. For all corticosteroids together, irrespective of the route of administration, 22.1% less patients in OG used corticosteroids at V2 compared to 7.5% less in

Table 3

Sub-analysis of URTIs and COPD exacerbations in the follow-up period in patients with the exacerbator or non-exacerbator phenotype.

	Exacerbators		P value	Non-exacerbators		P value
	OG ($n = 61$)	CG ($n = 55$)		OG ($n = 39$)	CG ($n = 48$)	
Number of URTIs						
Mean \pm SD	0.54 \pm 0.72	1.31 \pm 1.81	0.011 ^a	0.51 \pm 0.76	0.77 \pm 1.06	0.370 ^a
Median (min-max)	0 (0–3)	1 (0–9)		0 (0–3)	0 (0–4)	
Number of exacerbations						
Mean \pm SD	0.9 \pm 1.3	1.5 \pm 1.7	0.037 ^a	0.3 \pm 0.6	0.4 \pm 0.7	0.554 ^a
Median (min-max)	1 (0–7)	1 (0–8)		0 (0–2)	0 (0–2)	

OG: group treated with conventional medicines + homeopathic medication; CG: control group treated with conventional medicines only; URTIs: upper respiratory tract infections; SD: standard deviation.

^a Mann-Whitney.

Table 4

Secondary outcomes data during the follow-up period for COPD patients treated with conventional medicines (CG) or with conventional medicines + homeopathic medication (OG).

	During the 4-month follow-up			P value
	OG	CG	Total	
Duration of URTI symptoms per episode (all patients) (days)	(n = 105)	(n = 109)	(n = 214)	
Mean ± SD	1.45 ± 2.33	2.68 ± 3.97	2.08 ± 3.32	0.021 ^b
Median (min-max)	0 (0–12.5)	1.5 (0–24.5)	0 (0–24.5)	
Duration of URTI symptoms per episode (≥ 1 episode) (days)	(n = 42)	(n = 56)	(n = 98)	
Mean ± SD	3.57 ± 2.44	5.22 ± 4.17	4.52 ± 3.61	0.012 ^b
Median (min-max)	2.5 (1.0–12.5)	4.0 (1.0–24.5)	3.5 (1.0–24.5)	
Number of COPD exacerbations	(n = 105)	(n = 109)	(n = 214)	
Mean ± SD	0.7 ± 1.1	1.0 ± 1.4	0.8 ± 1.3	0.128 ^b
Median (min-max)	0 (0–7.0)	0 (0–8.0)	0 (0–8.0)	
Duration of COPD exacerbations per episode (all patients) (days)	(n = 105)	(n = 109)	(n = 214)	
Mean ± SD	2.33 ± 3.91	3.09 ± 4.51	2.71 ± 4.24	0.140 ^b
Median (min-max)	0 (0–22.5)	0 (0–24.0)	0 (0–24.0)	
Duration of COPD exacerbations per episode (≥ 1 episode) (days)	(n = 40)	(n = 51)	(n = 91)	
Mean ± SD	6.03 ± 4.23	6.16 ± 4.52	6.10 ± 4.37	0.876 ^b
Median (min-max)	5.0 (1.0–22.5)	5.0 (1.0–24.0)	5.0 (1.0–24.0)	
Consumption of drugs relating to COPD exacerbations (%)	(n = 109)	(n = 110)	(n = 219)	
Oral corticosteroids	31.2	32.7	32.7	0.808 ^c
Inhaled corticosteroids	15.6	24.5	20.1	0.098 ^c
Parenteral corticosteroids	2.8	4.5	3.7	0.721 ^d
Antibiotics	56.9	56.4	56.6	0.938 ^c
Short-acting beta 2 agonist bronchodilators	46.8	46.4	46.6	0.950 ^c
QoL (CAT)^a	(n = 104)	(n = 107)	(n = 211)	
Mean ± SD	11.0 ± 6.1	11.3 ± 6.6	11.1 ± 6.4	0.846 ^b
Median (min-max)	10.0 (1.0–34.0)	10.0 (1.0–31.0)	10.0 (1.0–34.0)	

^a At the 4-month visit (end of study; EOS)

^b Mann-Whitney

^c Chi-square test

^d Fisher

CG ($p = 0.005$). This difference could be related to the reduction in requirements of the patients due to the slightly lower incidence of exacerbations in the OG.

Our results are limited by the observational design of the study and the potential bias inherent in the absence of randomization. In addition, there was no blinding to study medication: both the patients and clinicians knew which treatments had been prescribed. Prescriptions are often influenced by participation in a study. Interestingly, we noted a significant decrease in use of oral and inhaled corticosteroids for exacerbations in all patients in our study although the decrease was statistically greater in OG than in CG patients.

The mean duration of the follow up was 4.72 ± 0.96 months. Forthcoming studies should increase it to a minimum of 6 months, which will improve the detection of exacerbations. Finally, the data obtained for the number and duration of URTIs and exacerbations were declarative by the patients. The study is strengthened by the inclusion of two groups which had similar sociodemographic and clinical characteristics at inclusion and, as it was observational, the study reflected real-life conditions.

QoL can also be used as a measure of therapeutic efficacy and the CAT questionnaire is specially adapted for COPD [44,45]. From a pharmacological point of view, only the use of bronchodilators in combination with inhaled corticosteroids has been shown to ameliorate QoL in COPD patients. Analysis of QoL in our study did not reveal a significant difference between the two groups at any visit although the duration of the follow-up (4–5 months) is probably too short to detect any real differences in QoL.

Comorbidities are frequent in COPD patients and can result in difficulties in diagnosis and treatment. A study performed in Madrid reported that 90% of COPD patients had comorbidities with a mean of four diseases per patient [51]. Our study shows a similar proportion of patients (89.5%) suffering from comorbidities but only 46.1% of patients had three or more other diseases. We did not specifically look for some of the most frequent diseases reported in that study (heart failure,

chronic liver disease, generalized atherosclerosis, thyroid disease, obesity, disorders of lipid metabolism). It is possible that some of the treatments for comorbidities could have a beneficial effect on COPD itself.

Despite recommendations for annual influenza vaccination in COPD patients [12,26–28], the rate of vaccination in these patients is sub-optimal [12,28–33]. The prevalence of influenza vaccination among our COPD patients (69%) in Cantabria was similar to that reported previously by Garrastazu et al. (62.7%) [32]. This low uptake of influenza vaccination is probably linked to cultural attitudes. The homeopathic medication may be of particular interest in helping to reduce the incidence of URTIs during the influenza-exposure period in both vaccinated and unvaccinated patients.

It was well tolerated in our study patients and the low incidence of AEs was similar to that reported previously [37].

5. Conclusions

The results of this observational study show the potential interest of a homeopathic medication in reducing the number and duration of URTIs in patients with COPD. Furthermore, there was a significant reduction in number of exacerbations in patients with the frequent exacerbator phenotype. This homeopathic medication should be used as a complementary treatment to influenza or pneumococcus vaccination during the influenza-exposure period, specifically in COPD patients to complement vaccination or in patients who do not wish to be vaccinated, despite recommendations. Further studies are needed to confirm the effects observed in this study.

Declarations

Ethical approval and consent to participate

The study was performed in compliance with the ethical principles

laid down in the Declaration of Helsinki, and according to Good Clinical Practice and current Spanish national regulations (Order SAS 3470/2009). The study protocol was registered as BOI-OSC-2015-01 and reviewed by the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). It was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-Cantabria on 25 of July 2015. The study was classified by the AEMPS as a post-authorization, prospective, follow-up study.

Authors's information

JG and FO are respiratory disease specialists. SC, AV, JL and JG are member of ACINAR organization (Asociación Cantabra de Investigación en Respiratorio). GD is a medical specialist in homeopathy.

Conflicts of interest

J.L. García-Rivero has received speaker's fees from Boiron Laboratories. G. Diaz Saez was the Medical Director of Boiron Laboratories when the study was carried out and continued to collaborate in the study after leaving this post. A. Viejo Casas has received speaker's fees from Boiron Laboratories. All authors of this study, except for G. Diaz, received fees for including patients.

Funding

This work was supported by Boiron Laboratories.

Authors's contributions

All authors were involved in the recruitment of patients, except GD. GD was a major contributor in the design and development of the study. All authors contributed to the writing of the manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Newmed Publishing for their help in writing this paper. The authors also thank Miguel Santibañez from ACINAR, and CRO DYNAMIC for their involvement in the start-up and development of the study.

References

- B.M. Thomashow, J.W. Walsh, E.D.F. Malanga, The COPD Foundation: celebrating a decade of progress and looking ahead to a cure, *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 1 (2014) 4–16, <https://doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2014.0122>.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators, Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *Lancet Respir. Med.* 5 (2017) 691–706, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).
- C. Raheison, P.O. Girodet, Epidemiology of COPD, *Eur. Respir. Rev.* 18 (2009) 213–221, <https://doi.org/10.1183/09059180.00003609>.
- M. Miravittles, C. Murio, T. Guerrero, R. Gisbert, Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study, *Chest* 123 (2003) 784–791.
- A. Soni, Top Five Most Costly Conditions Among Adults Age 18 and Older, 2012: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US)) [Internet], Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001, Rockville (MD), 2015 Apr STATISTICAL BRIEF #471.
- E. Diaz-Guzman, D.M. Mannino, Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, *Clin. Chest Med.* 35 (2014) 7–16, <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.002>.
- B.G. Parasuramalu, N. Hulliraj, S.P. Prashanth Kumar, Gangaboraiah, N.R. Ramesh Masthi, C.R. Srinivasa Babu, Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and its association with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure among rural population, *Indian J. Publ. Health* 58 (2014) 45–49, <https://doi.org/10.4103/0019-557X.128166>.
- S. Salvi, Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease, *Clin. Chest Med.* 35 (2014) 17–27, <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.011>.
- J. Ancochea, C. Badiola, E. Duran-Tauleria, F. Garcia Rio, M. Miravittles, L. Muñoz, V. Sobradillo, J.B. Soriano, [The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary] [Article in Spanish], *Arch. Bronconeumol.* 45 (2009) 41–47, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2008.06.001>.
- J. Ancochea, Miravittles, F. García-Río, L. Muñoz, G. Sánchez, V. Sobradillo, E. Duran-Tauleria, J.B. Soriano, [Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción]. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions [Article in English, Spanish], *Arch. Bronconeumol.* 49 (2013) 223–229, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.11.010>.
- M. Miravittles, J.J. Soler-Cataluña, M. Calle, J. Molina, P. Almagro, J.A. Quintano, J.A. Riesco, J.A. Trigueros, P. Piñera, A. Simón, J.L. Rodríguez-Hermosa, E. Marco, D. López, R. Coll, R. Coll-Fernández, M.Á. Lobo, J. Díez, J.B. Soriano, J. Ancochea, Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014, *Arch. Bronconeumol.* 50 (Suppl 1) (2014) 1–16, [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(14\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(14)70070-5).
- P. Cimen, M. Unlu, C. Kirakli, N. Katgi, F.D. Ucsular, A. Ayranci, S.Z. Guclu, Should patients with COPD be vaccinated? *Respir. Care* 60 (2015) 239–243, <https://doi.org/10.4187/respcare.03350>.
- M. Santibañez, R. Garrastazu, M. Ruiz-Nuñez, J.M. Helguera, S. Arenal, C. Bonnardeux, C. León, J.L. García-Rivero, Predictors of hospitalized exacerbations and mortality in chronic Obstructive pulmonary disease, *PLoS One* 11 (2016) e0158727, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158727>.
- S. Burge, J.A. Wedzicha, COPD exacerbations: definitions and classifications, *Eur. Respir. J. Suppl.* 41 (2003) 46s–53s.
- G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, I.S. Patel, S.J. Lloyd-Owen, T.M. Wilkinson, J.A. Wedzicha, Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations, *Eur. Respir. J.* 22 (2003) 931–936.
- M.T. Dransfield, K.M. Kunisaki, M.J. Strand, A. Anzueto, S.P. Bhatt, R.P. Bowler, G.J. Criner, J.L. Curtis, N.A. Hanania, H. Nath, N. Putcha, S.E. Roark, E.S. Wan, G.R. Washko, J.M. Wells, C.H. Wendt, B.J. Make, COPD Gene Investigators, Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195 (2017) 324–330, <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1014OC>.
- P. Leong, A. Tran, J. Rangaswamy, L.E. Ruane, M.W. Fernando, M.I. MacDonald, K.K. Lau, P.G. Bardin, Expiratory central airway collapse in stable COPD and during exacerbations, *Respir. Res.* 18 (2017) 163, <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0646-2>.
- A. Agustí, P.M. Calverley, M. Decramer, M.A. Stockley, J.A. Wedzicha, Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns, *J. COPD F 1* (2014) 166–184, <https://doi.org/10.15326/jcopdf.1.2.2014.0134>.
- J.A. Wedzicha, R. Singh, A.J. Mackay, Acute COPD exacerbations, *Clin. Chest Med.* 35 (2014) 157–163, <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.11.001>.
- M.K. Pasquale, S.X. Sun, F. Song, H.J. Hartnett, S.A. Stenkowski, Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 7 (2012) 757–764, <https://doi.org/10.2147/COPD.S36997>.
- T. Seemungal, R. Harper-Owen, A. Bhowmik, I. Moric, G. Sanderson, S. Message, P. MacCallum, T.W. Meade, D.J. Jeffries, S.L. Johnston, J.A. Wedzicha, Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164 (2001) 1618–1623.
- R.A. Stockley, C. O'Brien, A. Pye, S.L. Hill, Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD, *Chest* 117 (2000) 1638–1645.
- A.J. Mackay, J.R. Hurst, COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment, *Med. Clin.* 96 (2012) 789–809, <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.008>.
- A. Papi, C.M. Bellettato, F. Fraccioni, M. Romagnoli, P. Casolari, G. Caramori, L.M. Fabbri, S.L. Johnston, Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173 (2006) 1114–1121.
- P. Mallia, S.D. Message, V. Gielen, M. Contoli, K. Gray, T. Kebabdz, J. Aniscenko, V. Laza-Stanca, M.R. Edwards, L. Slater, A. Papi, L.A. Stanciu, O.M. Kon, M. Johnson, S.L. Johnston, Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183 (2011) 734–742, <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0833OC>.
- J. Vestbo, S.S. Hurd, A.G. Agustí, P.W. Jones, C. Vogelmeier, A. Anzueto, P.J. Barnes, L.M. Fabbri, F.J. Martinez, M. Nishimura, R.A. Stockley, D.D. Sin, R. Rodríguez-Roisin, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187 (2013) 347–365, <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease, Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention. A Guide for Healthcare Professionals, GOLD updated, 2017 Available at: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-1.pdf> (Last accessed 4th January 2018).
- Ü. Aka Aktürk, A. Görek Dilektaşlı, A. Şengül, B. Musaffa Salepci, N. Oktay, M. Düger, H. Arık Taşyikan, N. Durmuş Koçak, Influenza and pneumonia vaccination rates and factors affecting vaccination among patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Balkan Med. J.* 34 (2017) 206–211, <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1028>.
- Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program Advisory Committee on Immunization Practices, Record of the Proceedings, Atlanta, GA, 29–30 June 2006 [Internet] Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min->

- archive/min-2006-06-508.pdf (Last accessed 4th January 2018).
- [30] C. Chiatti, P. Barbadoro, A. Marigliano, A. Ricciardi, Di Stanislao F, E. Prospero, Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the multi-purpose ISTAT survey on health and health care use, *Hum. Vaccine* 7 (2011) 1021–1025, <https://doi.org/10.4161/hv.7.10.16849>.
- [31] M.A. Ciblak, Grip Platformu. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate, *Vaccine* 31 (2013) 518–523, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.022>.
- [32] R. Garrastazu, J.L. García-Rivero, M. Ruiz, J.M. Helguera, S. Arenal, C. Bonnardeux, C. León, J. Llorca, M. Santibañez, Prevalence of influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients and impact on the risk of severe exacerbations [Article in English, Spanish], *Arch. Bronconeumol.* 52 (2016) 88–95, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.09.001>.
- [33] P. Plans-Rubió, Prevention and control of influenza in persons with chronic obstructive pulmonary disease, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2 (2007) 41–53.
- [34] J.P. Ferley, D. Zmirou, D. D'Adhemar, F. Balducci, A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 27 (1989) 329–335.
- [35] R. Papp, G. Schuback, E. Beck, G. Burkard, J. Bengel, S. Lehri, P. Belon, Oscillocoquinum[®] in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled, double-blind evaluation, *Br. Homeopath.* J. 87 (1988) 69–76.
- [36] R.T. Mathie, J. Frye, P. Fisher, Homeopathic Oscillocoquinum[®] for preventing and treating influenza and influenza-like illness, *Cochrane Database Syst. Rev.* 1 (2015) CD001957, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001957.pub6>.
- [37] G.M. Beghi, A.M. Morselli-Labate, Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study, *Multidiscip Respir Med* 11 (2016) 12, <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0049-0>.
- [38] M. Miravittles, J.J. Soler-Cataluña, GOLD en 2017: una visión desde la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) Archivos de Bronconeumología, 53 (2017), pp. 89–90. Available at: <http://www.archbronconeumol.org/es/gold-2017-una-vision-desde/articulo/S0300289617300066/> (Last accessed 4th January 2018).
- [39] GdSD. GesEPOC, Guía Española de la EPOC (GesEPOC), *Arch. Bronconeumol.* 48 (Supl 1) (2012) 2–58.
- [40] M. Calle Rubio, R. Casamor, M. Miravittles, Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 12 (2017) 2373–2383, <https://doi.org/10.2147/COPD.S137872>.
- [41] B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin, C. Casanova, M. Montes de Oca, R.A. Mendez, V. Pinto Plata, H.J. Cabral, The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 1005–1012.
- [42] J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martínez-García, L.S. Sánchez, M.P. Tordera, P.R. Sánchez, Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients, *Respir. Med.* 103 (2009) 692–699, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.005>.
- [43] J.C. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 54 (1999) 581–586.
- [44] P.W. Jones, G. Brusselle, R.W. Dal Negro, M. Ferrer, P. Kardos, M.L. Levy, T. Perez, J.J. Soler Cataluña, T. van der Molen, L. Adamek, N. Bank, Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study, *Eur. Respir. J.* 38 (2011) 29–35, <https://doi.org/10.1183/09031936.00177210>.
- [45] P.W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund, W.H. Chen, N. Kline Leidy, Development and first validation of the COPD assessment test, *Eur. Respir. J.* 34 (2009) 648–654, <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>.
- [46] A. Vickers, C. Smith, WITHDRAWN: homeopathic Oscillocoquinum[®] for preventing and treating influenza and influenza-like syndromes, *Cochrane Syst. Rev.* (3) (2009) CD001957, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001957.pub4>.
- [47] J.L. Viejo Bañuelos, Respiratory viruses as a cause of COPD exacerbations, *Arch. Bronconeumol.* 40 (Suppl. 6) (2004) 3–8 [Article in Spanish].
- [48] J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto, N. Locantore, H. Müllerova, R. Tal-Singer, B. Miller, D.A. Lomas, A. Agustí, W. Macnee, P. Calverley, S. Rennard, E.F. Wouters, Wedzicha JA; and evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 1128–1138, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>.
- [49] G. Diaz Saez, C. Diaz Diez, M. Sanchez Perez, L. Luis Hortal Muñoz, M.N. Domínguez Agüero, P. Verdú Sotomayor, O. García Gómez, A. Sacristán Rubio, F. Santamaría de la Rica, [Poster 212/542]. Revisión de estudios de efectividad de la homeopatía en problemas respiratorios, *Semergen* 42 (Espec Congr 15) (2016) 1.
- [50] L. Grimaldi-Bensouda, B. Bégaud, M. Rossignol, B. Avouac, F. Lert, F. Rouillon, J. Bénichou, J. Massol, G. Duru, A.M. Magnier, L. Abenhaim, D. Guillemot, Management of upper respiratory tract infections by different medical practices, including homeopathy, and consumption of antibiotics in primary care: the EPI3 cohort study in France 2007–2008, *PLoS One* 9 (2014) e89990, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089990>.
- [51] L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala, P. García-Sagredo, L. Morales, M. Carmona, M.J. de Tena-Dávila, M. Pascual, A. Muñoz, C.H. Salvador, J.L. Montegudo, Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study, *BMC Fam. Pract.* 14 (2013) 11, <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-11>.

