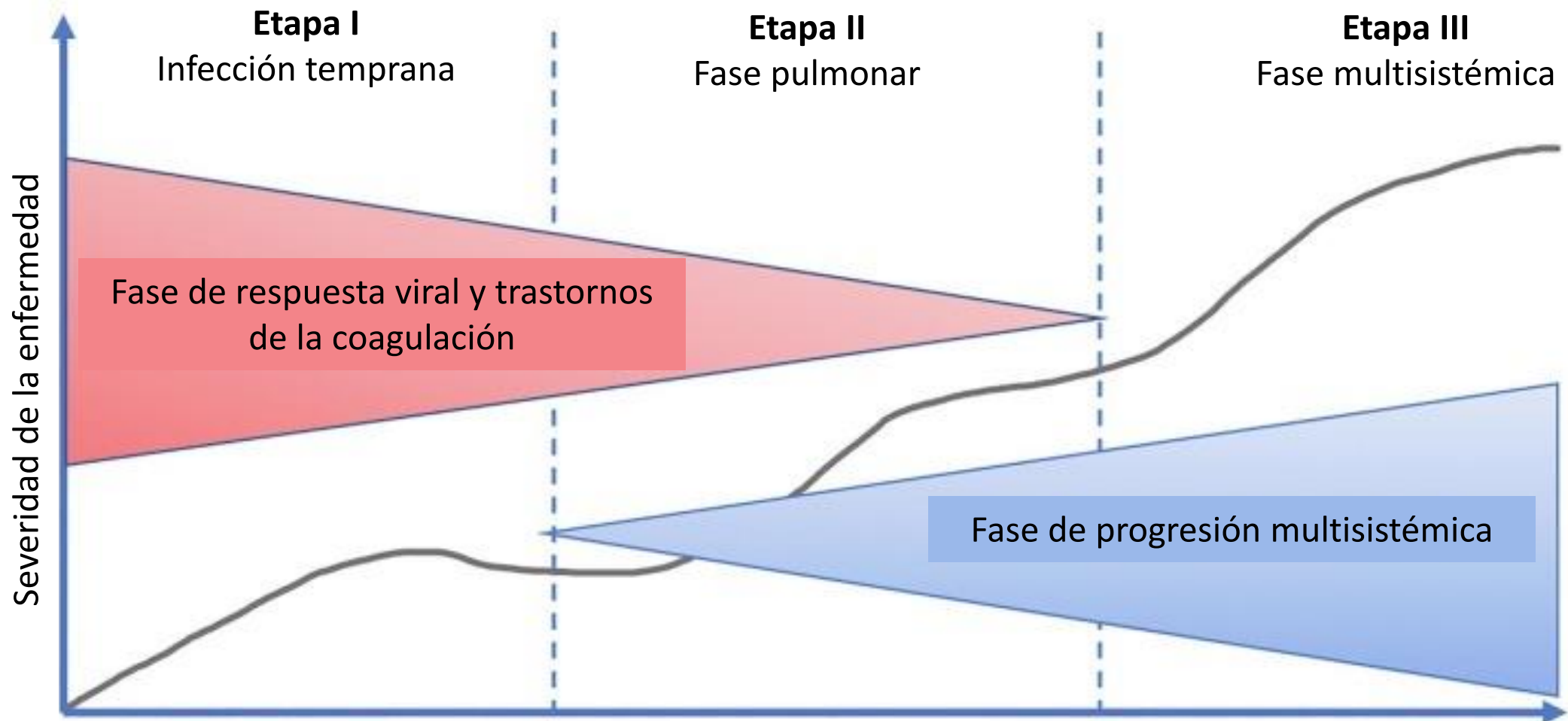




## ***Taller de inicio de ensayo clínico***

***“Seguridad y efecto de CIMAvax-EGF<sup>®</sup> en convalecientes de infección por SARS-CoV-2 con trastornos respiratorios”***

**Dr. C. Yaimarelis Saumell Nápoles**  
**Investigador Promotor**  
**Dirección de Investigación Clínica**  
**CIM**



|                 | Etapa I<br>Infección temprana                                     | Etapa II<br>Fase pulmonar   | Etapa III<br>Fase multisistémica  |
|-----------------|---|---|---|
| <b>Síntomas</b> | Síntomas generales<br>Fiebre > 39°C<br>Tos seca, diarrea, cefalea | Curso del tiempo<br>Falta de aire<br>Hipoxia<br>(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg) | Progresión de la enfermedad<br>Hiperinflamación<br>Falla cardíaca y renal |
| <b>Signos</b>   | Linfopenia, tiempo de protrombina incrementado, Dímero-D y LDH ↑  | Imágenes radiográficas anormales<br>Transaminitis<br>Procalcitonina ↓                           | Elevación de los marcadores inflamatorios                                 |

# Afección posterior a la COVID-19 o “pos-COVID-19”

Se presenta en personas con antecedentes de infección por SARS CoV-2 probable o confirmada, generalmente 3 meses desde el inicio del COVID-19 con síntomas y que **duran al menos 2 meses** y **no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo**. Los síntomas comunes incluyen fatiga, dificultad para respirar, disfunción cognitiva pero también otros y generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas **pueden ser de nueva aparición después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo.**

World Health Organization (WHO). A clinical case definition of pos-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)

# Evidencias de daño pulmonar pos-COVID-19

## Al egreso:

- Pacientes con **COVID-19 moderada-severa reducción total de la capacidad pulmonar en el 25%**, y **secuelas fibróticas** en las imágenes en el **30-70 %**. (Wu, 2021; Huang 2021)

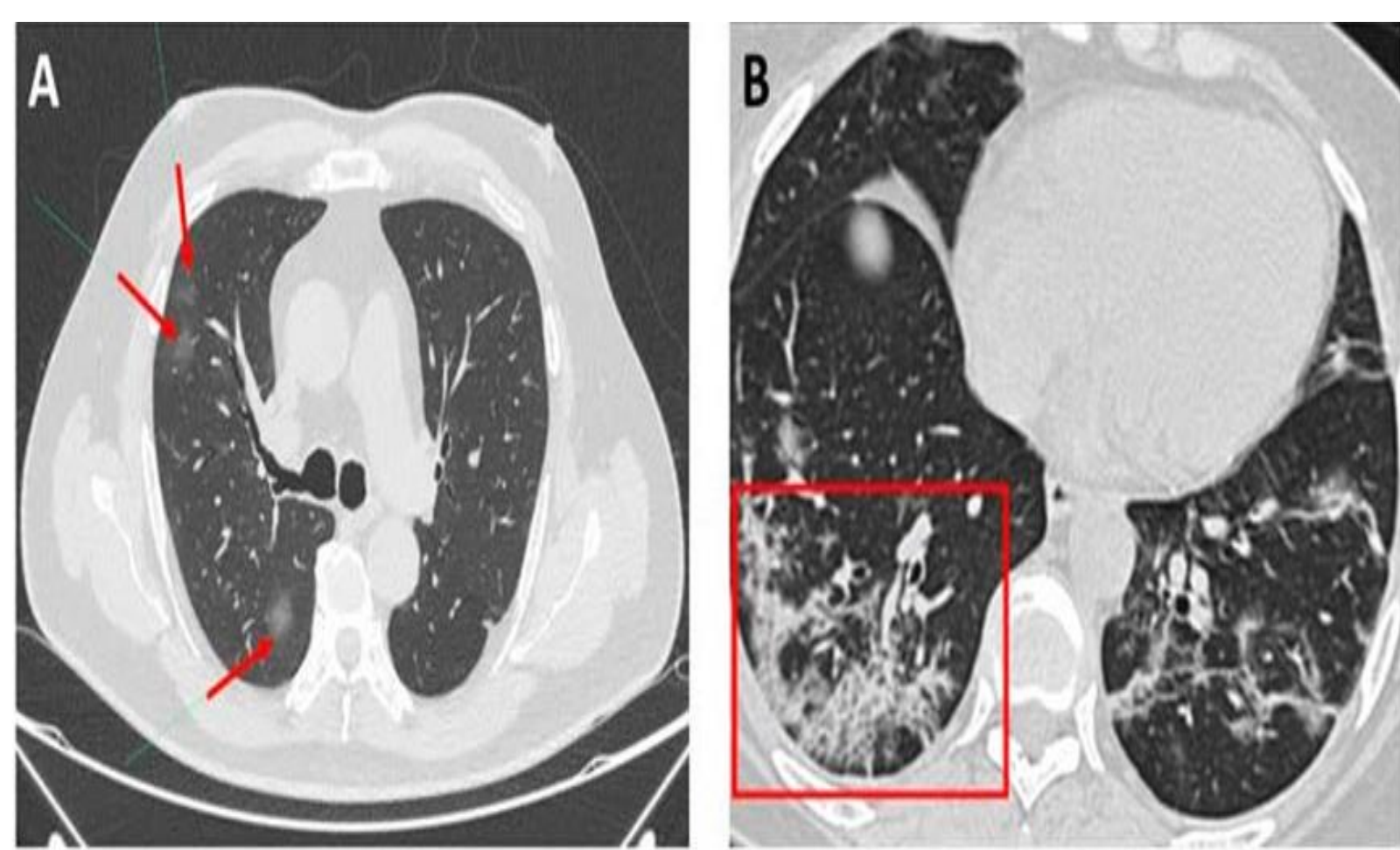
## A los 6 meses:

- La tasa de recuperación completa del daño pulmonar es de **50 %**. (Wu, 2021)
- Aproximadamente el **35%** de los pacientes pueden **revertir los cambios fibróticos y el estado sintomático de la enfermedad**. (Wu, 2021)
- **14-56 %** de enfermedad pulmonar intersticial (Myall, 2021; Han, 2021)

## Al año:

- Persistían estas anormalidades, con criterio de estabilización en el **77%** de los casos. (Han, 2021)

- Los **casos graves que desarrollan SDRA** y aquellos con **recuperación prolongada** pueden tener un **mayor riesgo de fibrosis en lugar de una recuperación completa**. (Metanaálisis. Sheng, 2020)



- Opacidades en vidrio esmerilado.
- Compromiso bilateral, que involucra múltiples lóbulos pulmonares con un marcado predominio de los segmentos inferiores.
- Las lesiones siguen una distribución subpleural o periférica

Figura 4. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de dos pacientes con COVID-19. A) Ligeros infiltrados en vidrio esmerilado (flechas rojas). B) Infiltrado en vidrio esmerilado asociado a reticulaciones, que se observa como patrón en empedrado (recuadro rojo).

**Tomografía axial  
computarizada de  
alta resolución**  
(Hallazgos  
descritos)

1. Engrosamiento intersticial.
2. Patrón en empedrado (crazy paving).
3. Bronquiectasias de tracción
4. Disminución del volumen pulmonar
5. Bandas fibróticas
6. Signo del halo
7. Imágenes en panalización ( menos frecuentes)
8. patrón de neumonia organizada,  
neumonia organizada fibrinoide aguda



## REVIEW

## Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis

R. Torres-Castro<sup>a,b,\*</sup>, L. Vasconcello-Castillo<sup>a,b</sup>, X. Alsina-Restoy<sup>c,d</sup>,  
L. Solís-Navarro<sup>a</sup>, F. Burgos<sup>c,d,e</sup>, H. Puppo<sup>a,b</sup>, J. Vilaró<sup>b,f</sup>



<sup>a</sup> Department of Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile  
<sup>b</sup> International Physiotherapy Research Network (PhysioEvidence)  
<sup>c</sup> Servei de Pneumologia, Institut Clinic Respiratori, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Spain  
<sup>d</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain  
<sup>e</sup> Center for Biomedical Network Research in Respiratory Diseases (CIBERES), Spain  
<sup>f</sup> Blanquerna School of Health Sciences, Global Research on Wellbeing (GRoW), Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain

Received 8 September 2020; accepted 23 October 2020

## Revisión sistemática y metaanálisis

- Capacidad de difusión alterada en 39%,
- patrón restrictivo en 15% y
- patrón obstructivo en 7%.

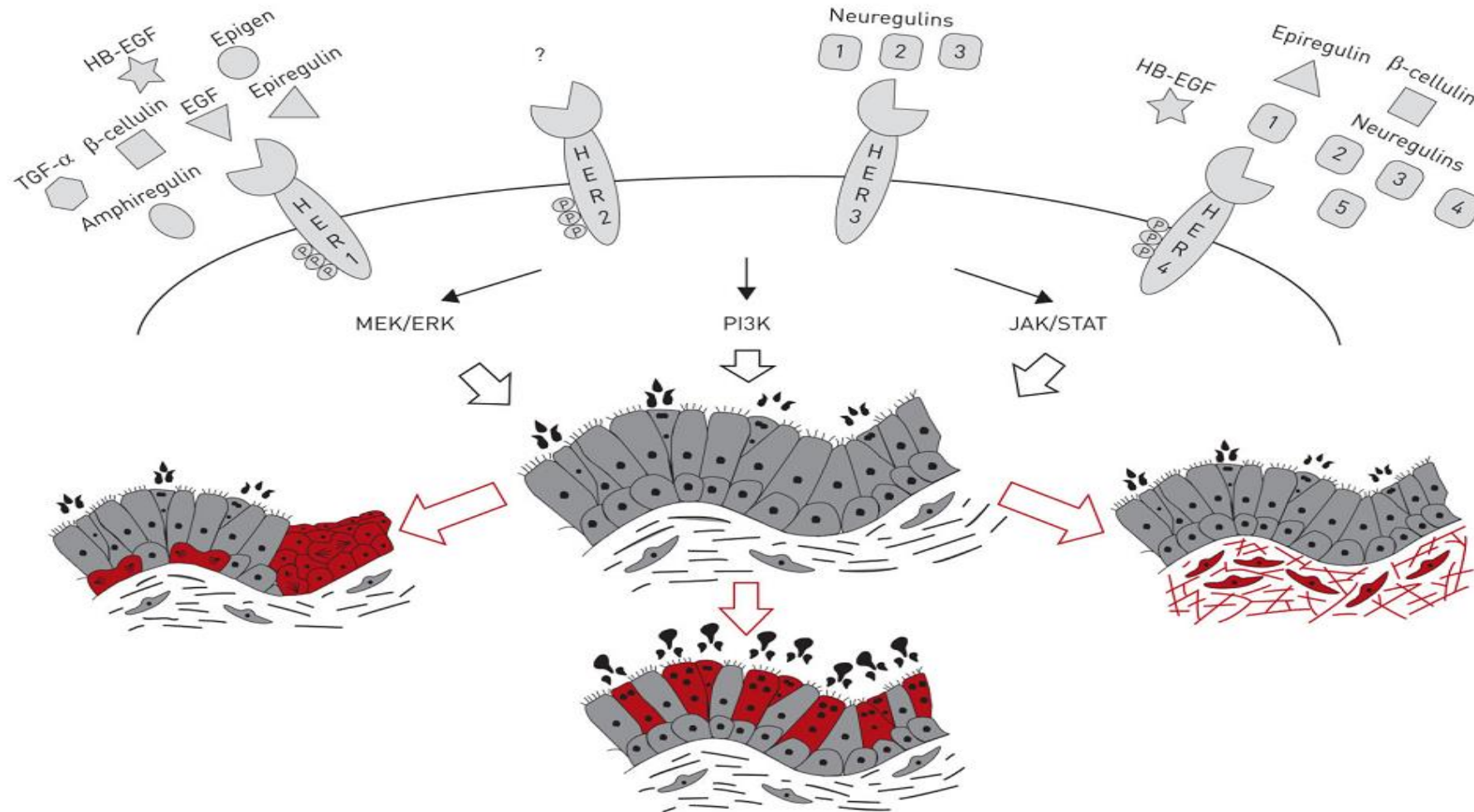
Table 3 Pulmonary function tests (PFT) interpretation by severity.

| PFT Interpretation      | Frija-Masson et al, 2020 <sup>h</sup> |                  | Huang et al, 2020                         |                                 | Mo et al, 2020                           |                                  | You et al, 2020                         |                   |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------|---|---------------------------------|--|----------------------------------|---|-------------------|
|                         | Non-severe                            | Severe           | Non-severe                                | Severe                          | Non-severe                               | Severe                           | Non-severe                              | Severe            |
| Restrictive, n (%)      | n = 29<br>5 (17.2)                    | n = 16<br>8 (50) | n = 40<br>2 (5) <sup>#</sup>              | n = 17<br>4 (23.5) <sup>#</sup> | n = 91<br>8 (8.8) <sup>#</sup>           | n = 19<br>2 (10.53) <sup>#</sup> | n = 12<br>1 (8.3)                       | n = 6<br>2 (33.3) |
| Obstructive, n (%)      | NR                                    | NR               | 3 (7.5) <sup>##</sup>                     | 4 (23.5) <sup>##</sup>          | 18 (19.8) <sup>##</sup>                  | 9 (47.37) <sup>##</sup>          | 3 (16.7)                                | 0 (0)             |
| Altered difusión, n (%) | 7 (24.2)                              | 5 (31.25)        | 17 (42.5) <sup>**</sup>                   | 13 (76.5) <sup>**</sup>         | 35 (38.5) <sup>**</sup>                  | 16 (84.21) <sup>**</sup>         | NR                                      | NR                |
| Time of assessment      | 30 days after symptoms onset          |                  | 30 days after discharge from the hospital |                                 | 27.9 ± 7 days after the onset of disease |                                  | 38 ± 13.4 days after hospital discharge |                   |

# Papel del receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) en los procesos respiratorios crónicos

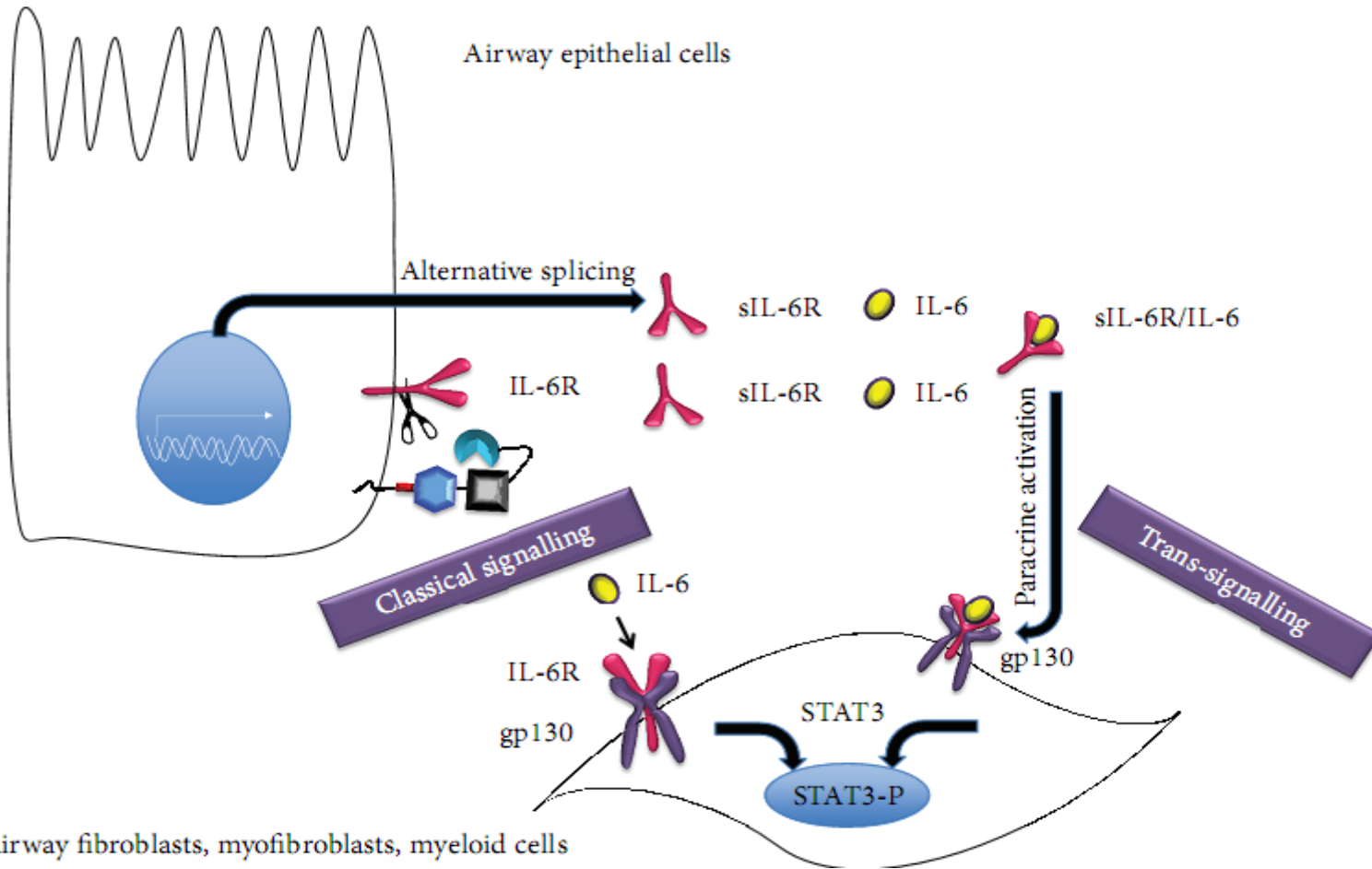


En la enfermedad respiratoria crónica, la señalización anómala del EGFR puede causar hiperproliferación de las vías respiratorias (en rojo, a la izquierda), aumentar la diferenciación de las células mucosas y la producción de moco (en rojo, al centro) y promover la fibrosis subepitelial y el depósito excesivo de colágeno (en rojo, a la derecha)



# The EGFR-ADAM17 Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cystic Fibrosis Lung Pathology

## Señalización clásica y trans IL-6 receptor



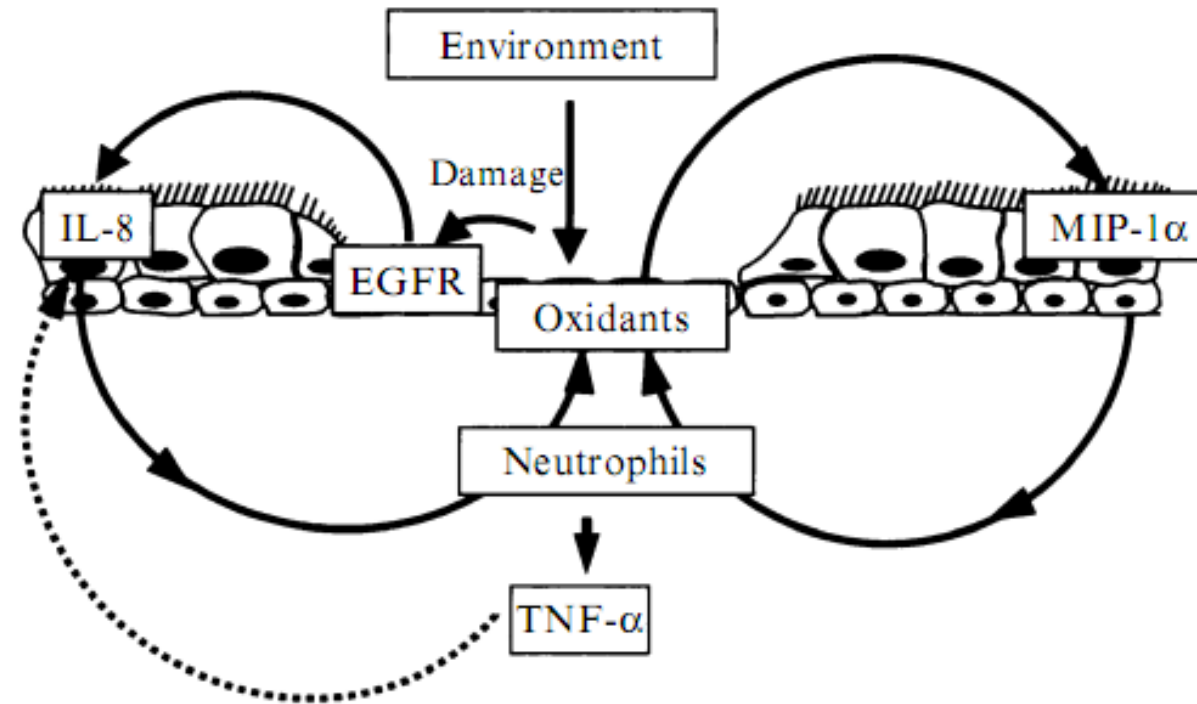
En la señalización "clásica", el IL-6R unido a la membrana estimulado por la IL-6 secretada se asocia con un homodímero de glicoproteína transductora de señales (gp130) para activar moléculas de señalización aguas abajo, incluida la transcripción ubicua factor STAT-3.

En la señalización trans, la forma soluble de IL-6R (sIL-6R) generada por ADAM17 o por empalme de ARNm alternativo, se une a IL-6 y este complejo IL-6/IL-6R activa gp130 en las células epiteliales de las vías respiratorias (señalización transautocrina de IL-6R) o fibroblastos subyacentes, mioblastos o células de músculo liso que no expresan IL-6R (señalización trans paracrina de IL-6R), pero expresan gp130 para evocar activación de la señalización STAT-3.

## El EGFR detectado en varias enfermedades pulmonares fibróticas humanas respalda el concepto de inhibición específica del EGFR para la enfermedad fibrótica progresiva

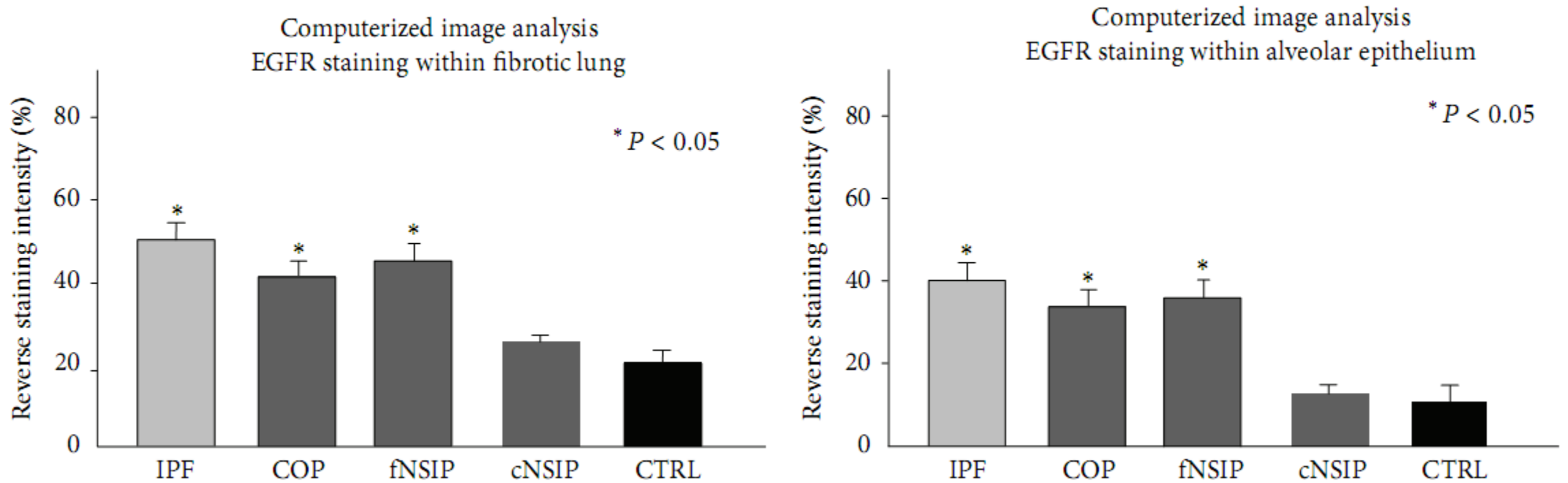
12. **Hardie WD, Bejarano PA, Miller MA, Yankaskas JR, Ritter JH, Whitsett JA, Korfhagen TR.** Immunolocalization of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in lungs of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Dev Pathol* 2: 415–423, 1999.
35. **Madtes DK, Rubenfeld G, Klima LD, Milberg JA, Steinberg KP, Martin TR, Raghu G, Hudson LD, Clark JG.** Elevated transforming growth factor-alpha levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 424–430, 1998.
39. **Polosa R, Puddicombe SM, Krishna MT, Tuck AB, Howarth PH, Holgate ST, Davies DE.** Expression of c-erbB receptors and ligands in the bronchial epithelium of asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 109: 75–81, 2002.
40. **Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, Krishna MT, Howarth PH, Holgate ST, Davies DE.** Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J* 14: 1362–1374, 2000.
47. **Stahlman MT, Orth DN, Gray ME.** Immunocytochemical localization of epidermal growth factor in the developing human respiratory system and in acute and chronic lung disease in the neonate. *Lab Invest* 60: 539–547, 1989.
48. **Strandjord TP, Clark JG, Guralnick DE, Madtes DK.** Immunolocalization of transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor (EGF), and EGF-receptor in normal and injured developing human lung. *Pediatr Res* 38: 851–856, 1995.
51. **Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA.** Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 511–516, 2001.
58. **Voynow JA, Fischer BM, Roberts BC, Proia AD.** Basal-like cells constitute the proliferating cell population in cystic fibrosis airways. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1013–1018, 2005.

## The role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma



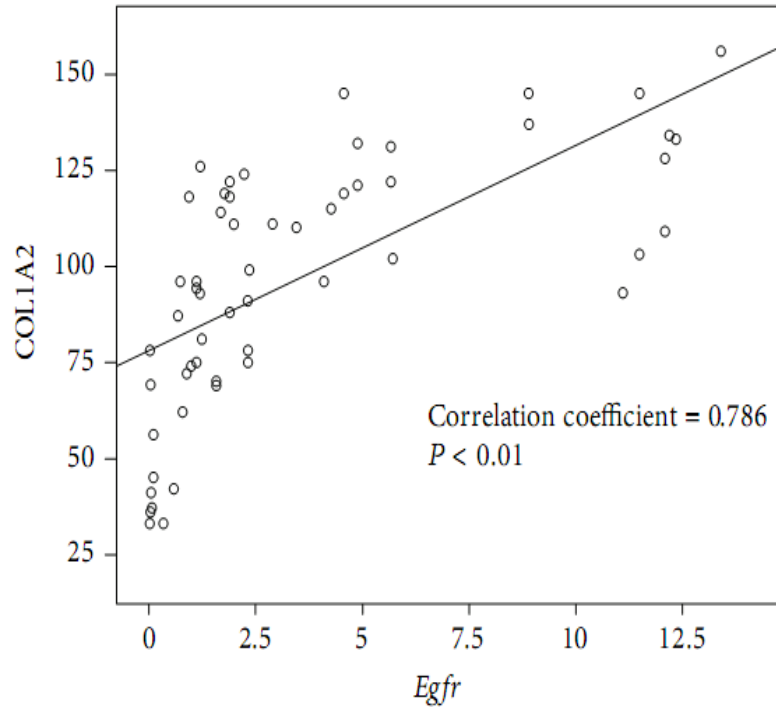
**Fig. 7.** Schematic representation showing how self-perpetuating cycles of chronic inflammation, tissue injury and sustained neutrophilic inflammation are established in the bronchial mucosa of severe asthmatics.

El análisis de imágenes computarizado verificó los resultados del análisis de inmunohistoquímica que demostró un aumento estadísticamente significativo de la expresión de EGFR

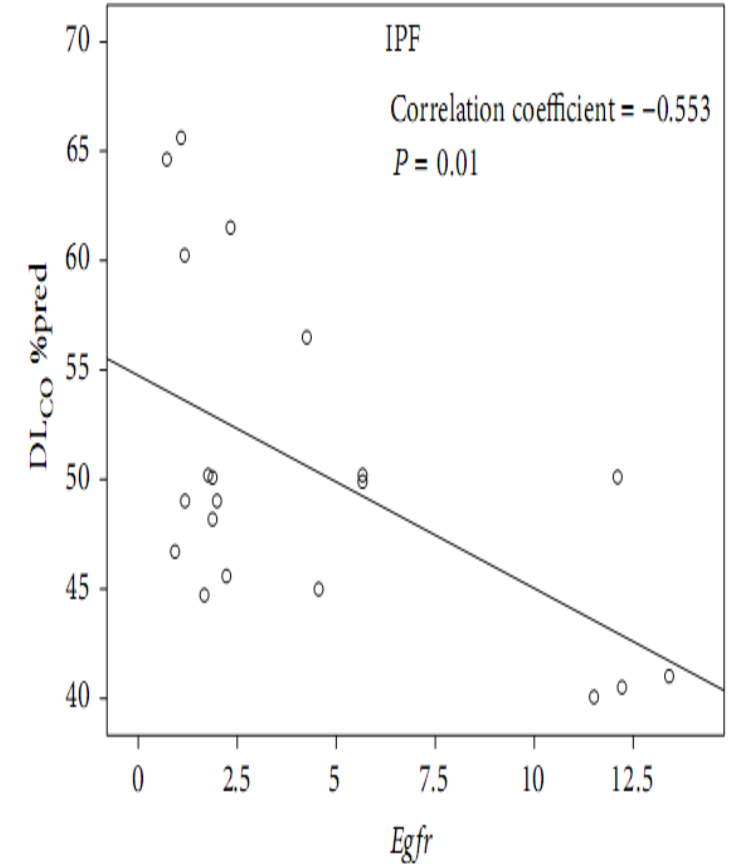
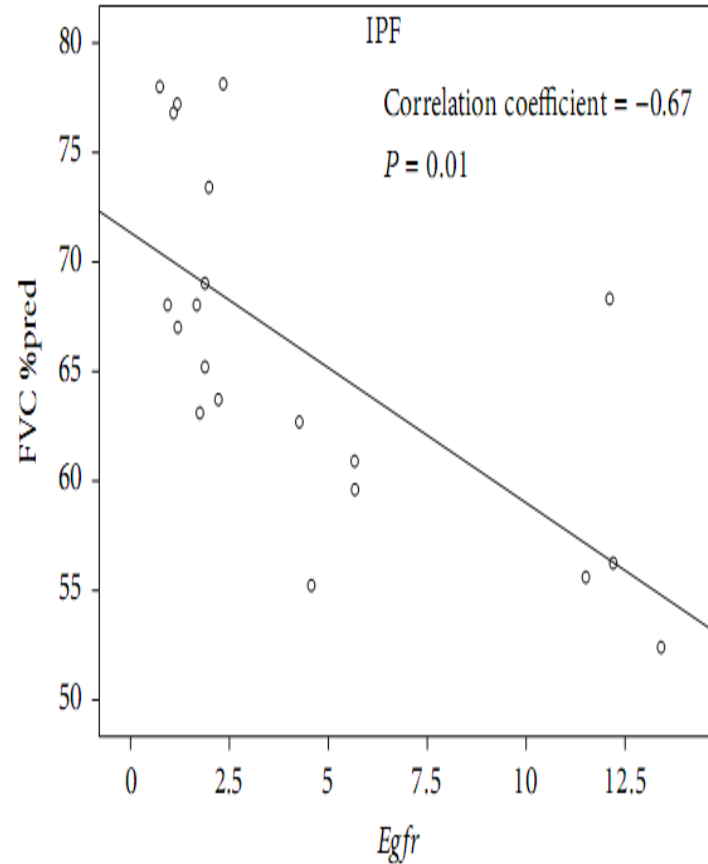


cNSIP: cellular nonspecific interstitial pneumonia, COP: cryptogenic organizing pneumonia,  $DL_{CO}$ : diffuse lung capacity for carbon monoxide, fNSIP: fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, FVC: forced vital capacity, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, TLC: total lung capacity.

**EGFR se correlaciona positivamente con marcadores de fibrosis pulmonar: colágeno tipo 1 (Col1A2)**



**Los niveles de expresión de ARNm cuantitativos de EGFR fueron negativos. Se correlacionó activamente con los parámetros de la función pulmonar en pacientes con FPI.**



# **Evidencias de infección viral o bacteriana previas en pacientes con fibrosis pulmonar**

# Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection

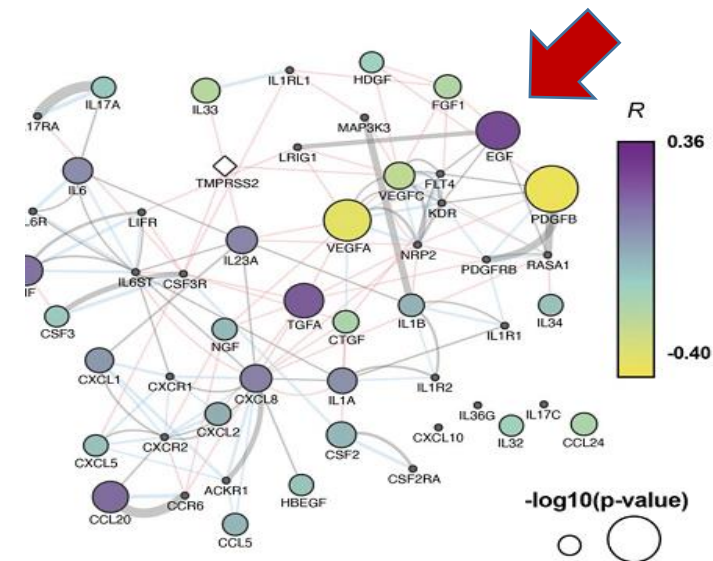
Thiagarajan Venkataraman, Christopher M. Coleman, Matthew B. Frieman

Department of Microbiology and Immunology, The University of Maryland at Baltimore, Baltimore, Maryland, USA

- La activación constitutiva de EGFR da como resultado una patología pulmonar más grave, independientemente de los títulos del virus y los signos clínicos, durante la infección por SARS-CoV.
- El nódulo principal a la cabeza de esta vía es el EGFR, que controla muchas cascadas posteriores que conducen a la proliferación celular, la secreción de moco, la respuesta inflamatoria y la reparación tisular, lo que finalmente da como resultado fibrosis.
- En conjunto, nuestros datos muestran que la señalización de EGFR es un regulador clave del daño pulmonar inducido por el SARS-CoV que conduce a la fibrosis.

## Viral fibrotic scoring and drug screen based on MAPK activity uncovers EGFR as a key regulator of COVID-19 fibrosis

Elmira R. Vagapova<sup>1,3</sup>, Timofey D. Lebedev<sup>1,2,3</sup> & Vladimir S. Prassolov<sup>1,2</sup>



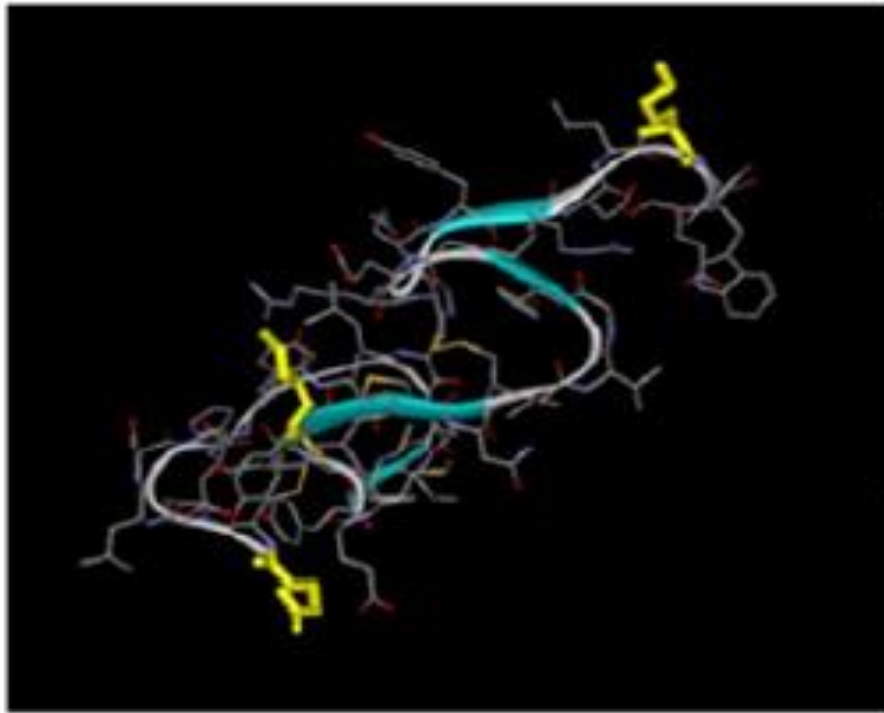
En general, nuestro estudio proporciona información novedosa sobre la dependencia del SARS-CoV-2 de la señalización de EGFR/ERK y demuestra la utilidad de los inhibidores de EGFR/ErbB para el tratamiento de COVID-19.



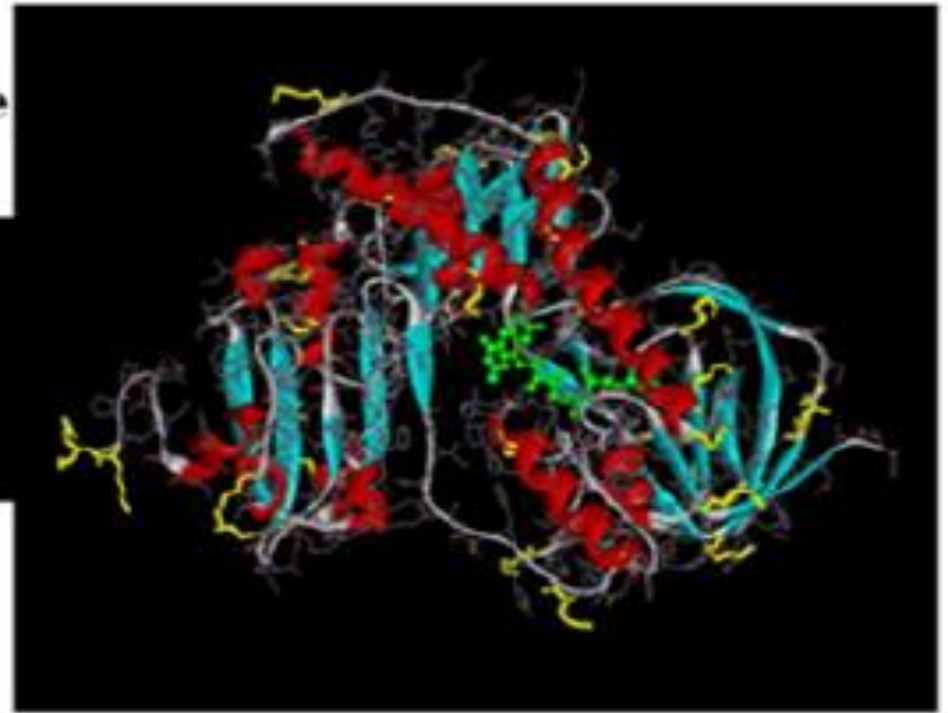
Vacuna terapéutica **CIMAvax-EGF<sup>®</sup>**

# Composición

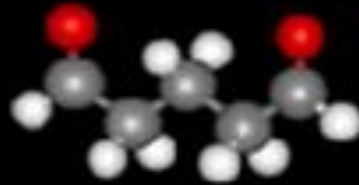
**Human Epidermal Growth Factor**



**P64K Recombinant Protein from  
*Neisseria Meningitidis***



**Glutaraldehyde**



Conjugado químico formado por el Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante y la proteína recombinante P64 derivada de *Neisseria Meningitidis* adyuvada en Montanide.

## Mecanismo de acción de CIMAvax-EGF:

- Inhibición de la señalización de proliferación celular mediada por el receptor del EGF (EGFR) mediante la depleción del factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- La inmunización con CIMAvax-EGF induce una respuesta inmune humoral activa contra el EGF que reduce considerablemente los niveles circulantes de EGF
- La reducción de los niveles de EGF inhibe la activación del EGFR mediada por la unión del ligando al receptor reduciendo la fosforilación del receptor inhibiendo los procesos de crecimiento y proliferación celular asociados con el crecimiento tumoral

# ¿Que esperamos con este estudio?

**Efecto de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF<sup>®</sup> sobre el receptor de EGF**

**Inhibición de las vías de señalización implicadas en el proceso patogénico**



**Reducción de la inflamación pulmonar residual y mejora de la capacidad de difusión alterada de los pulmones**



**Control en cierto grado de la patología respiratoria persistente y prevención de una respuesta fibrótica excesiva**

**Medición de los niveles basales de EGF sérico y estado de inmunocompetencia**



**Determinación y caracterización de pacientes susceptibles de esta estrategia terapéutica**

## **Objetivo general**

**Evaluar la seguridad y efecto de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® en pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2 con trastornos respiratorios.**

## **Objetivos específicos**

1. Determinar el efecto de la administración de CIMAvax-EGF® en la función pulmonar.
2. Evaluar posibles marcadores de inmunidad humoral y celular asociados a la respuesta.
3. Evaluar el papel de CIMAvax-EGF® en la prevención de la fibrosis pulmonar pos-COVID-19.
4. Evaluar la seguridad de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® en los pacientes tratados.
5. Determinar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con la vacuna.

# Hipótesis de trabajo

Se espera lograr una proporción de éxito (respuesta favorable al tratamiento) 30% superior en el grupo tratado con CIMAvax-EGF<sup>®</sup> a los 6 meses, considerando que la proporción de éxito en el grupo control es de 35%.

# **Ensayo Fase II multicéntrico, controlado, abierto**

## **Universo de estudio**

Pacientes cubanos de cualquier sexo, mayores de 18 años, convalecientes con trastornos respiratorios post COVID-19 asociados a infección por SARS-CoV-2, que egresen de cualquier servicio o consulta de atención a pacientes con COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba.

## **Criterios diagnósticos**

- Diagnóstico positivo al SARS-CoV-2 confirmado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa post-transcripcional (PCR-TR),
- Posterior seroconversión (PCR (-)),
- Trastorno respiratorio con confirmación clínica y/o imagenológica, y no atribuible a diagnóstico alternativo.

**Tamaño de muestra necesario**  
**135 pacientes**



**Grupo estudio (108 pacientes):**  
CIMAvax-EGF<sup>®</sup> + mejor tratamiento de soporte

**Grupo control (27 pacientes):** mejor tratamiento de soporte

**Cada grupo balanceado según presencia o no de fibrosis pulmonar**



## **Mejor terapia soporte disponible**

Esteroides (según tipo de trastorno respiratorio y criterio médico, sin exceder una dosis diaria total de 60 mg/día durante 14 días y/o reducción gradual semanal), broncodilatadores, antibióticos en caso de infección, hipotensores en caso de hipertensión pulmonar, medicamentos para la insuficiencia cardíaca, oxigenoterapia y/o rehabilitación pulmonar.

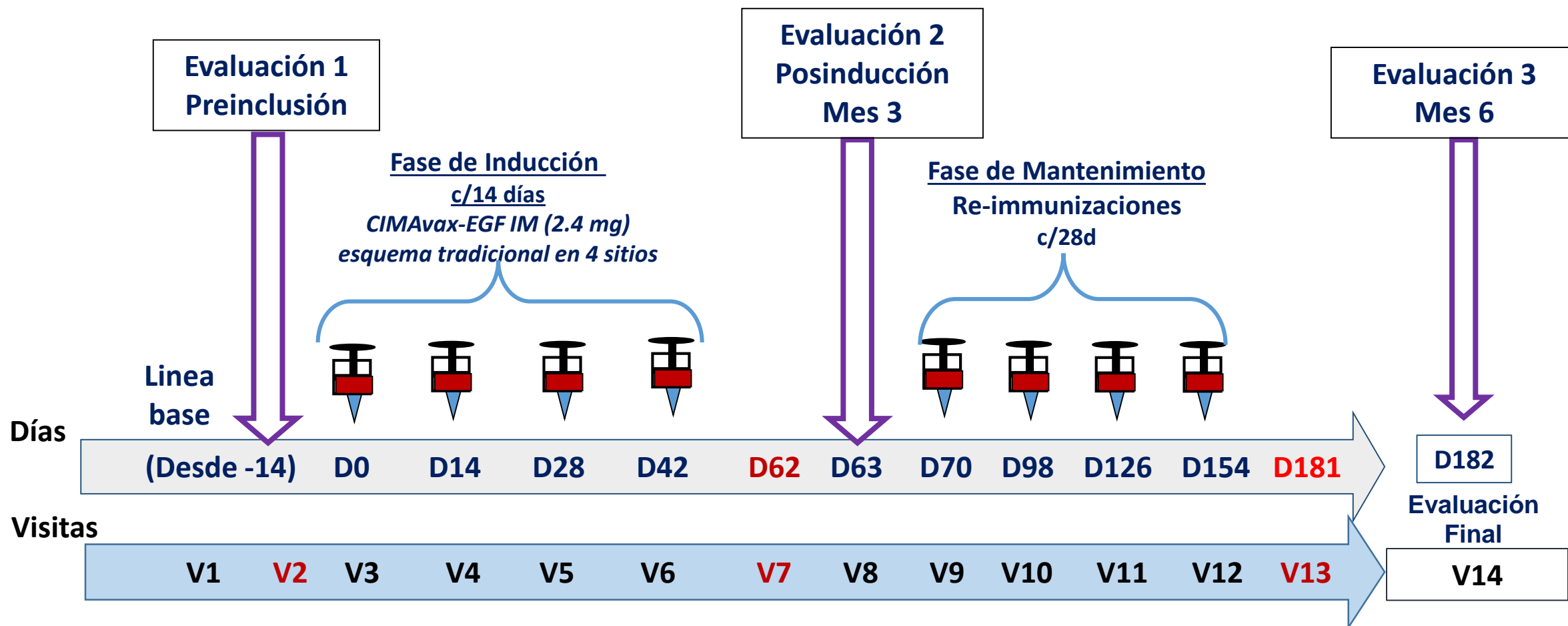
## Criterios de inclusión

1. Voluntariedad del paciente mediante la firma del consentimiento informado.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Sujetos para los que haya transcurrido **al menos 2 meses entre el PCR + y el diagnóstico del trastorno post-covid-19.**
4. Pacientes con manifestaciones clínicas respiratorias y deterioro de la función respiratoria por patrón funcional espirométrico o radiológico.
5. Sujetos que en el chequeo pre-inclusión tengan: hemoglobina  $\geq 9$  g/L, leucocitos  $\geq 3,4 \times 10^9$  L, conteo absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9$  L.
6. Pruebas de función hepáticas y función renal en rangos normales.

## **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con trastornos pulmonares preexistentes (incluida fibrosis pulmonar, EPOC, asma grave, cáncer de pulmón, etc).
2. Pacientes con confirmación de enfermedad crónica grave o que limita la vida, o antecedentes de angioedema previo a la infección por COVID-19.
3. Embarazo o período de lactancia.
4. Sujeto en edad fértil que no estén usando un método de anticoncepción adecuado previo a su inclusión en el estudio.
5. Sujeto que se encuentren recibiendo otro producto en investigación.
6. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación objeto de estudio.
7. Incapacidad mental evidente para emitir el consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.

# Ruta crítica de tratamiento y evaluación de los pacientes



**V2, V7 y V13** -toma de muestras para hemograma, química sanguínea e inmunohistoquímica, exámenes requeridos para evaluaciones (Rx, TAC, espirometría)



## **Variable principal: Respuesta al tratamiento**

Medida a través de la modificación **de las secuelas radiológicas** o de la función respiratoria. Se considerará:

### **Respuesta favorable:**

- en pacientes con fibrosis pulmonar post-covid-19: cuando mejoran las lesiones pulmonares (se reducen o no varían), y/o cuando la capacidad vital forzada (CVF) no varía o se reduce menos de 10% con respecto a la medición inicial,
- en pacientes con otro trastorno respiratorio post-covid-19: cuando mejoran las lesiones pulmonares (no varían o se reducen), y/o cuando la CVF no varía o se reduce menos de 5% con respecto a la medición inicial.

### **Respuesta desfavorable:**

- en pacientes con fibrosis pulmonar post-covid-19: cuando empeoran las lesiones pulmonares, y/o la capacidad vital forzada (CVF) se reduce más de 10% con respecto a la medición inicial,
- en pacientes con otro trastorno respiratorio post-covid-19: cuando no mejoran las lesiones pulmonares, o la capacidad vital forzada se reduce más de 5% con respecto a la medición inicial.

## Variables secundarias relacionadas con el efecto

- ✓ *Capacidad vital forzada: Normal/alterado*
- ✓ *Volumen expiratorio máximo (VEM): Normal/alterado*
- ✓ *Distancia recorrida en 6 minutos*
- ✓ *Severidad de la disnea:* Mide el grado de intensidad de la disnea a partir de la escala modificada del Consejo de Investigación Médica (MMRC, por sus siglas en inglés), que tiene cinco categorías:
  - Grado 0 (No disnea): ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
  - Grado 1 (Leve): disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada
  - Grado 2 (Moderada): incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
  - Grado 3 (Severa): tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
  - Grado 4 (Muy severa): la disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

## Variables secundarias relacionadas con el efecto

✓ *Número de lesiones*

✓ *Tipo de patrón radiológico:* (1. Nodular, 2. Reticular, 3. Retículo-nodular, 4. Alveolar, 5. Consolidaciones pulmonares, 6. Bronquiectasias y 7. Otro (especificar)).

✓ *Localización de la lesión:*

Pulmón derecho (Lóbulo superior: anterior, posterior o apical, Lóbulo medio: medial o lateral, o Lóbulo inferior: apical, anterior, posterior, interno, externo)

Pulmón izquierdo (Lóbulo superior: ápico posterior, anterior, lingular superior, lingular inferior, Lóbulo inferior: apical, anterior, posterior, externo).

✓ *Modificación de la lesión medible según extensión:* incremento, no variación o reducción

✓ *Variación de la lesión no medible:* incremento, no variación o reducción

✓ **Evolución de la fibrosis pulmonar:** incremento, persistencia o reducción de los signos tomográficos



- ✓ ***Extensión de las lesiones:*** Área de la lesión expresada en cm<sup>2</sup>. **Cortes a 1 mm.** Para su medición se aplicará el siguiente algoritmo (validado y empleado en EC previo):
- a. Sin lesiones (0 puntos),
  - b. Lesión unilateral con menos de tres lesiones de cualquier tipo o sin expresión de las lesiones en todos los lóbulos pulmonares a+b (1 punto),
  - c. Lesión unilateral con más de tres lesiones de cualquier tipo o afectación de todos los lóbulos pulmonares (2 puntos),
  - d. Lesiones pulmonares bilateral b+b (2 puntos) b+c (4 puntos) y c+c (6 puntos),
  - e. Añadir un punto más si entre ambos pulmones existen lesiones en todos los lóbulos y
  - f. Añadir un punto adicional si existiera consolidación pulmonar (neumonía bacteriana o congestión) adenopatías o derrame pleural.

El valor final va desde 0 (normal) hasta 8 (máxima afectación posible). La escala permitirá cuantificar en porcentaje los resultados de la mejora o no de las lesiones pulmonares, en mejoría, estabilización o empeoramiento).

## **Variables secundarias relacionadas con la respuesta inmunológica**

- ✓ **Concentración sérica de EGF**
- ✓ **Títulos de anticuerpos anti-EGF**
- ✓ **Concentración de Proteína C reactiva**
- ✓ **Relación neutrófilos/linfocitos**
- ✓ **Relación plaquetas/linfocitos**
- ✓ **Conteo absoluto y frecuencia de células T CD4+**
- ✓ **Conteo absoluto y frecuencia de células T CD8+**
- ✓ **Frecuencia de células T CD28+**
- ✓ **Cuantificación de IL-6, IL8 y otros marcadores inmunológicos**

\*Solo en sitios de La Habana y Santiago de Cuba

## **Variables descriptivas**

- ✓ **Edad**
- ✓ **Sexo**
- ✓ **Peso**
- ✓ **Talla**
- ✓ **IMC**
- ✓ **Color de piel**
- ✓ **Síntomas de la enfermedad**
- ✓ **Comorbilidades asociadas**
- ✓ **Medicamentos concomitantes previos**
- ✓ **Exámenes de laboratorio**
- ✓ **Examen físico**

## Variables de control

- ✓ **Tipo de trastorno respiratorio pos-COVID-19:** obstructivo, parenquimatoso, pleural o intersticial.
- ✓ **Severidad de la COVID-19:** leve, moderada o severa según clasificación del protocolo de actuación cubano.
- ✓ **Tratamiento de base para la COVID-19**
- ✓ ***Tiempo transcurrido desde el diagnóstico:*** Tiempo transcurrido desde el (*PCR +*) hasta la inclusión en el estudio Se clasificará en: 1. De 2 a 5 meses, 2. Más de 6 meses.
- ✓ **Estado actual del hábito de fumar** (Recogerá la información de si el paciente es fumador actual (Sí o No), exfumador (tiempo que llevó fumando en años) o si ha tenido exposición secundaria al humo del cigarro (Sí o No).
- ✓ **Índice paquetes de cigarrillos al año** (menos de 50, 50 o más al año).

# Variable relacionadas con la seguridad

**Ocurrencia de algún EA:** sí/no.

**Tipo de EA:** según nomenclatura de la CTC versión 5.0.

**Sistema de órgano afectado:** según nomenclatura de la CTC versión 5.0.

**Duración del EA:** fechas de inicio y fin del evento adverso.

**Intensidad del EA:** ligera, moderada, severa, grave que amenaza o incapacita o grave que produce la muerte según la CTC versión 5.0.

**Causalidad del EA:** Se evaluará la relación de causalidad existente entre el EA y el tratamiento en estudio como definitiva, muy probable, probable, posible, no relacionado y desconocido.

**Gravedad del EA:** si/no. En caso de gravedad se clasificará según las categorías de: produce la muerte del paciente, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente, produce una incapacidad, invalidez significativa o persistente, produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

**Actitud frente al tratamiento en estudio:** Se evaluará según las categorías sin cambios, modificación de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o interrupción definitiva del tratamiento, según la actitud que decida el investigador clínico.

**Resultado del EA:** Se evaluará según las categorías recuperado, mejorado, persiste o secuelas.

# Sitios participantes e incluidos por sitio

- Hospital Saturnino Lora, Santiago de Cuba (6)
- Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana (10)
- Hospital Agostinho Neto, Guantánamo (2)
- Hospital Manuel Ascunce Domenech, Camaguey (2)
- Hospital Clínico 10 de Octubre, La Habana
- Hospital Faustino Pérez, Matanzas
- Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara
- Instituto de Neumología, Habana



**MUCHAS GRACIAS**