



“Seguridad y efecto del ior[®]EPOCIM en pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2 con secuelas cardiovasculares, renales y/o respiratorias”.
(Ensayo Clínico Fase II)

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

Secuelas cardiovasculares post-COVID-19

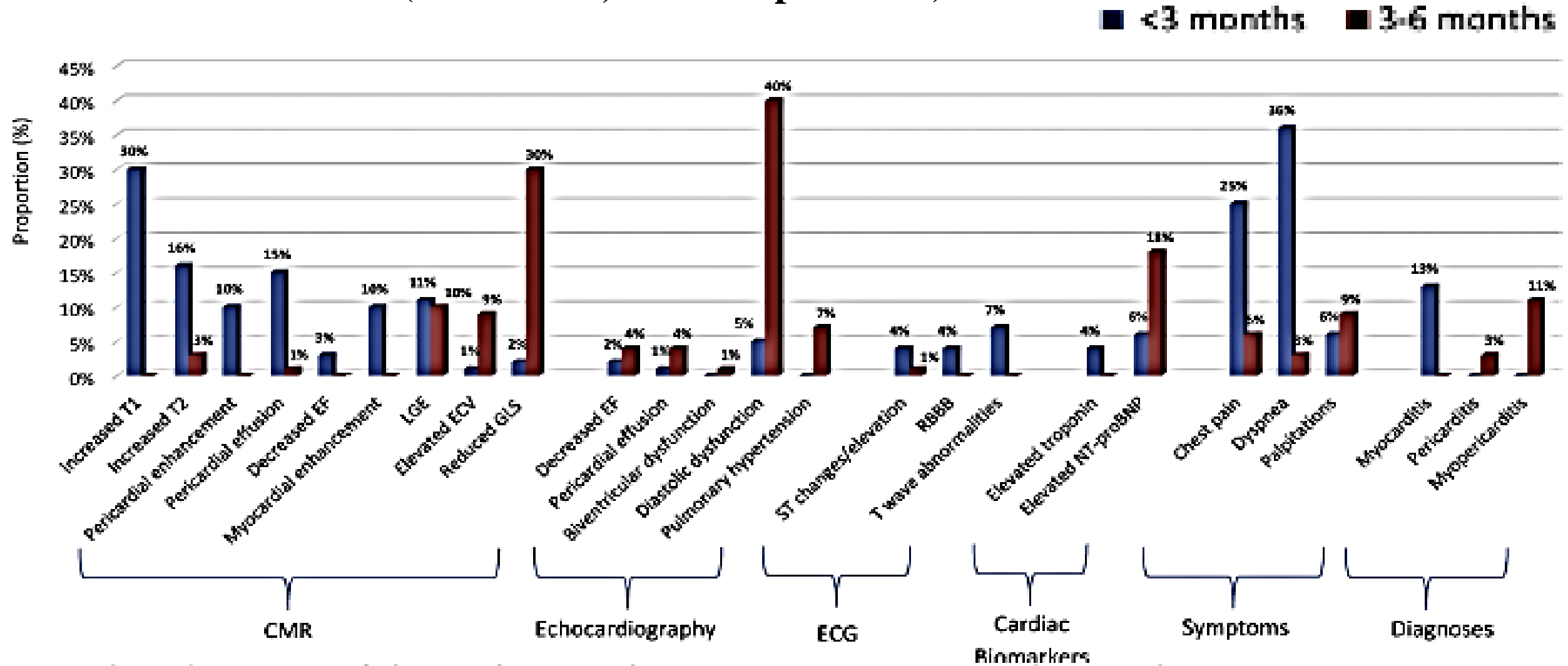
Evidencias de daño cardiovascular post-COVID-19

Revisión sistemática

- ✓ Complicaciones cardiovasculares entre un 20-30% de egresados, que contribuyen al 40% de las muertes.
- ✓ Endotelitis, Microtrombosis, Daño capilar, Hipercoagulabilidad, Microangiopatía, Miocarditis, Fibrilación atrial, Taquicardia supraventricular, Taquicardia ventricular, Tromboembolismo, etc

Afectaciones cardiovasculares más frecuentes a los 3 y 6 meses

Revisión sistemática (35 estudios, + 50 000 pacientes)

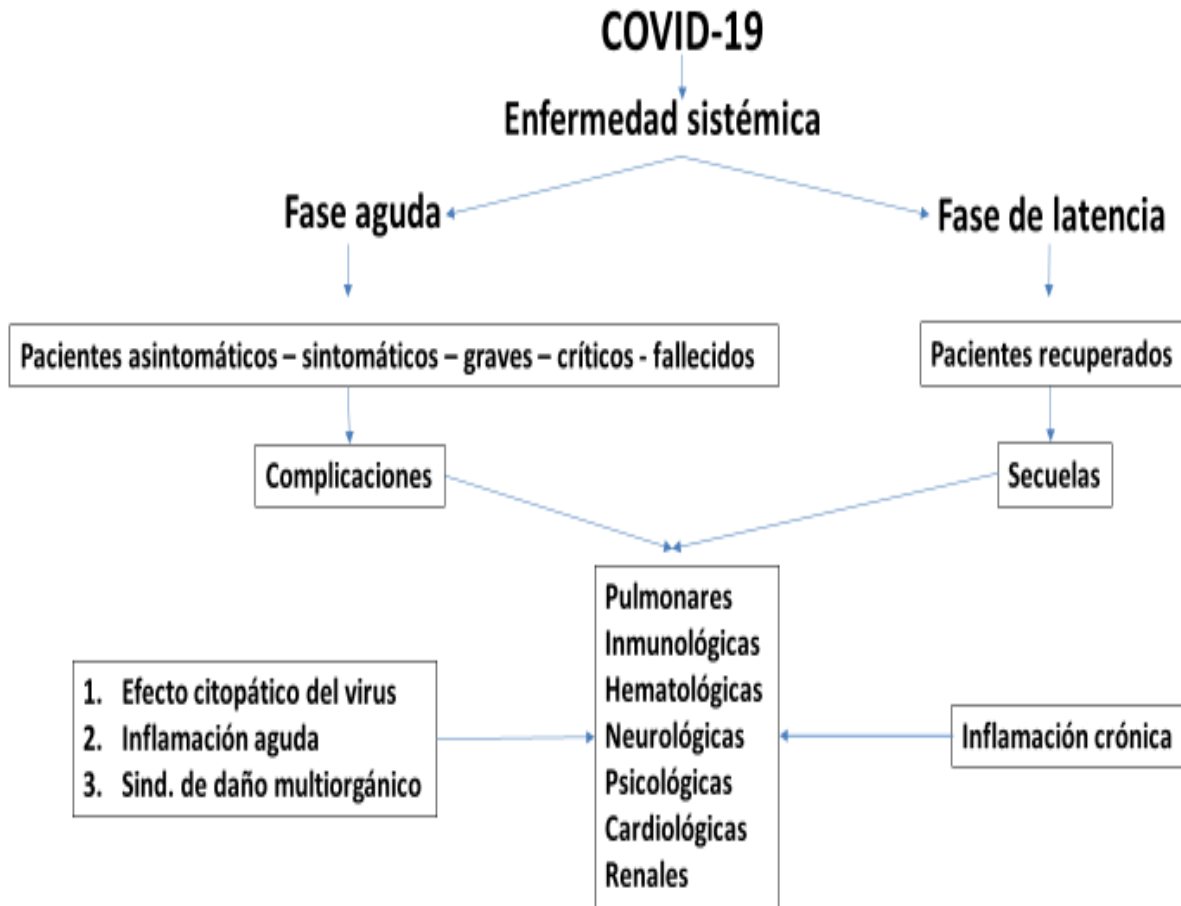


Abbreviations: CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiography; EF, ejection fraction; GLS, global longitudinal strain; LGE, late gadolinium enhancement; RBBB, right bundle branch block.

Secuelas renales post-COVID-19

La enfermedad renal crónica como posible secuela de la COVID-19

Dr. Raúl Herrera. INSTITUTO DE NEFROLOGÍA "DR. ABELARDO BUCH LÓPEZ", LA HABANA. CUBA. INFORME DE INVESTIGACIÓN: COVID-19: RIESGO, DAÑO Y SECUELAS



Universo de estudio: pacientes ingresados confirmados en el Hospital "Dr. Salvador Allende" (Trimestre Abril-Mayo-Junio 2020)

Ingresados	Egresados vivos	Fallecidos	Total
213	197	16	213 (100%)

Pacientes egresados vivos estudiados

92(46,7%)

Pacientes fallecidos con necropsia procedentes del Hospital "Dr. Salvador Allende" durante el año de estudio (Abril 2020-Junio 2021)

Total de riñones estudiados: 85

Secuelas renales post-COVID-19

Dr. Raúl Herrera. INSTITUTO DE NEFROLOGÍA "DR. ABELARDO BUCH LÓPEZ", LA HABANA. CUBA. INFORME DE INVESTIGACIÓN: COVID-19: RIESGO, DAÑO Y SECUELAS

Marcadores de inflamación en pacientes convalecientes de COVID-19

Marcadores de inflamación	A los 6 meses (n=92)		A los 12 meses (n=90)	
	No	(%)	No	(%)
Ferritina (M: > 150 mg/L H: >400 mg/L)	14	15,2	2	2,2
Proteína C reactiva (> 5mg/L)	23	25,0	20	22,0
Índice neutrófilos /linfocitos				
(1.5-2)	21	22,8	18	20,0
(2.1-3)	21	22,8	26	28,9
(> 3)	0	0	19	21,0 ↓
Índice plaquetas/linfocitos (>132)	22	23,9	56 →	62,2
Cistatina C (> 0.95mg/L)	59	64,1	58	64,4

Marcadores de daño renal en pacientes convalecientes de COVID-19

Marcadores de daño	A los 6 meses (n=92)		A los 12 meses (n=90)	
	No	%	No	%
Relación proteína/creatinina (>0.2g/g)	15	16,3	7	7,8
Índice albúmina /creatinina (≥ 30mg/g)	3	3,3	8	8,9
Creatinina (> 1.17mg/dL)	2	2,2	4	4,4
Cistatina C (> 0.95mg/L)	59	64,1	58	64,4

CONCLUSIONES

- Es probable que las lesiones renales adquiridas durante la fase aguda de la enfermedad, potencializadas por la inflamación crónica persistente puedan progresar de forma lenta y asintomática hacia estadios avanzados de la ERC.
- La enfermedad renal crónica tiene una evolución silente y es imprescindible su pesquiasaje

Daño renal en autopsias

Enfermedad renal crónica subyacente en los casos fallecidos

Dr. Raúl Herrera. INSTITUTO DE NEFROLOGÍA "DR. ABELARDO BUCH LÓPEZ", LA HABANA. CUBA. INFORME DE INVESTIGACIÓN: COVID-19: RIESGO, DAÑO Y SECUELAS

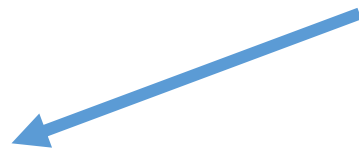
Casos con lesiones agudas y crónicas	N= 85	%
Daño renal agudo con lesión tubular	78	91,76 (IC:85,3-98,19)
Daño renal crónico con fibrosis y atrofia tubular de moderadas a severas	31	36,47 (IC:25.64-47,29)

De los pacientes crónicos 7 (8,2%) tenían el antecedente de ERC que fueron pacientes en diálisis previa

90,8% de pacientes con ERC sin diagnóstico previo

46% asintomáticos

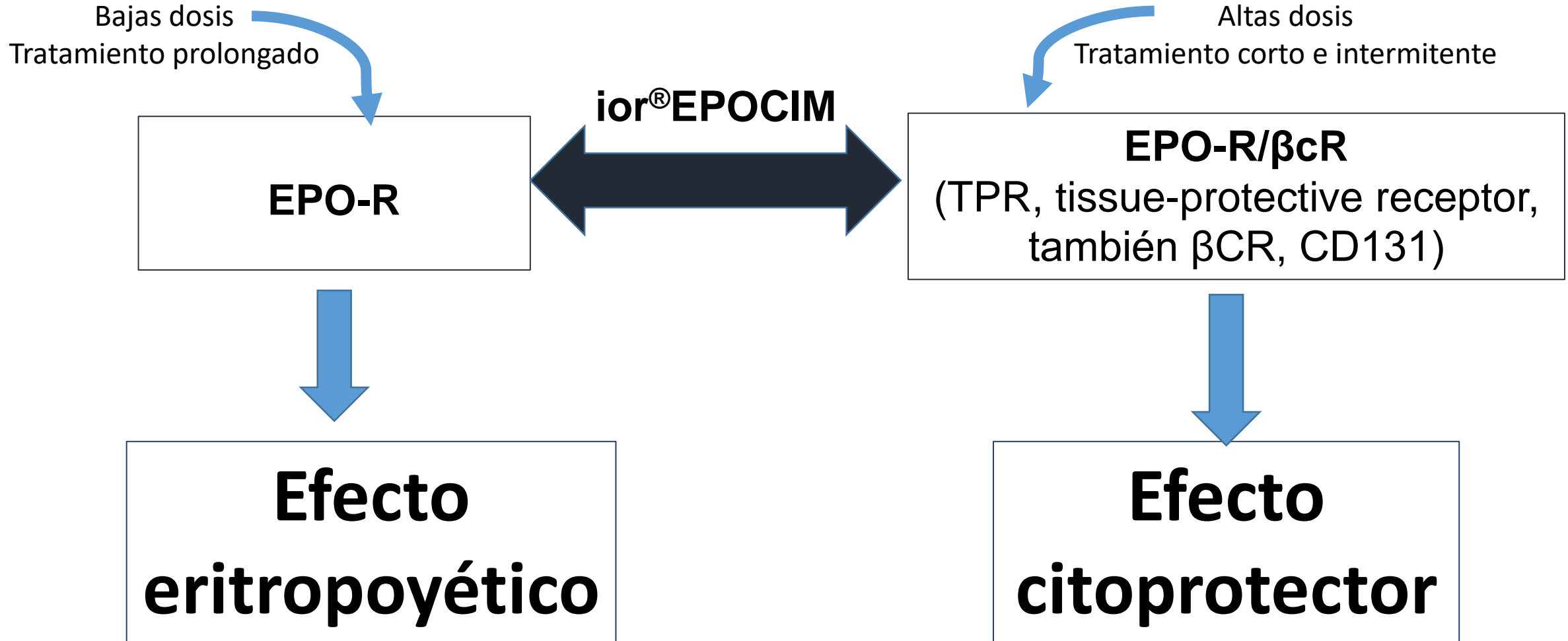
Hay que intensificar la pesquisa con las mediciones adecuadas



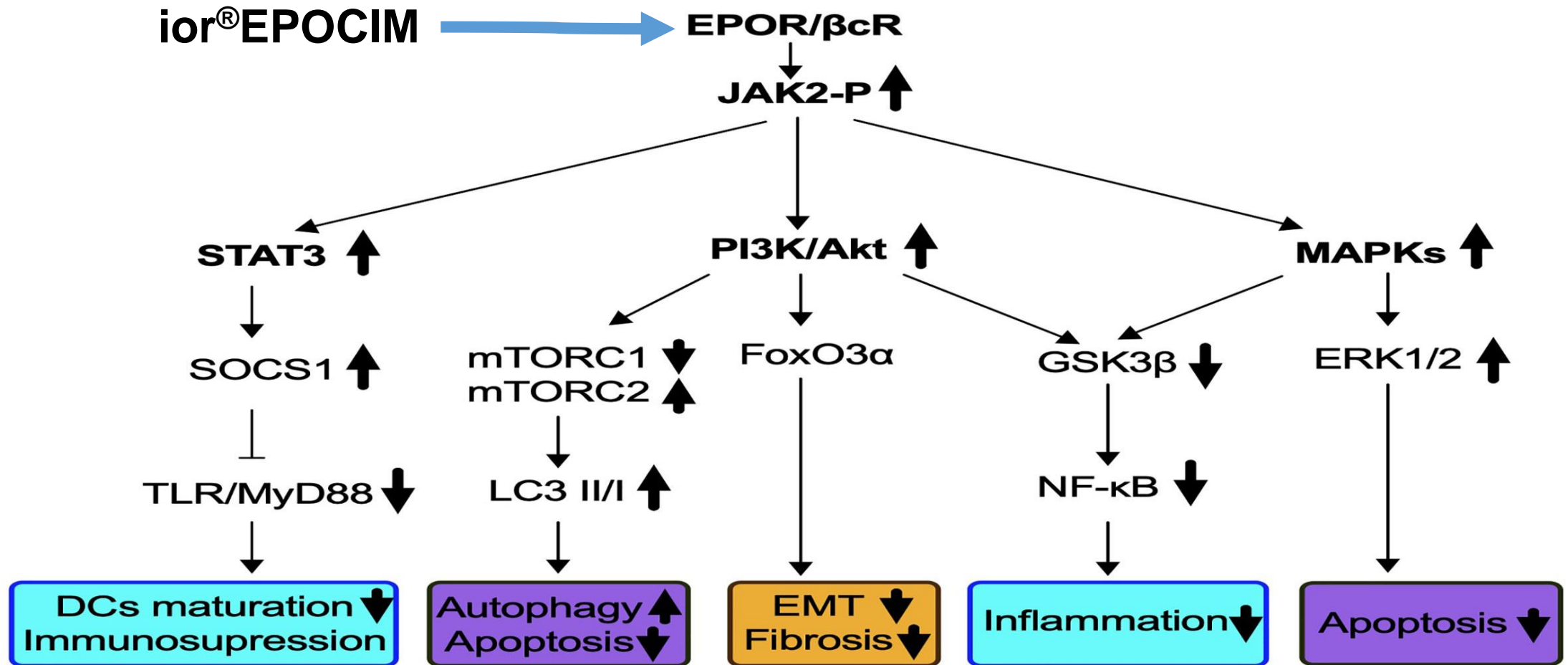
El **36%** de los fallecidos tenía una **lesión crónica de moderada a severa** (fibrosis, atrofia del intersticio, engrosamiento vascular, esclerosis glomerular, todas son lesiones crónicas avanzadas), expresión de un daño renal crónico **previo a la Covid**, lo que es equivalente a una disminución de la función renal de moderada a grave.

No es posible que estos hallazgos hayan aparecido durante la fase activa!!!

Racionalidad del uso de ior[®]EPOCIM en pacientes convalecientes de covid-19



Mecanismo de acción propuesto de ior[®]EPOCIM sobre EPO-R/ β cR



La expresión de EPO-R/ β se eleva instantáneamente tras la aparición del daño.

Insuficiente evidencia en ensayos clínicos!!!

Peng et al. Cell Death and Disease (2020) 11:79

<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2276-8>

Racionalidad del uso de ior[®]EPOCIM en pacientes convalecientes de covid-19

ior[®]EPOCIM



Bloqueo del
EPO-R/ β cR

Antinflamatorio

Se ha demostrado que la EPO produce inmunomodulación en células innatas (principalmente monocitos y macrófagos) y células T. Los efectos inmunorreguladores incluyen la inhibición de la producción de IL-1 β , IL-6 e IL-8 por los monocitos y de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), supresión de las células T de memoria y promoción de la respuesta y supervivencia de las células T reguladoras. dos por un receptor heterodímero EPO-R/ β .

Antiapoptótico

(mecanismo cardioprotector fundamental): Existen diferentes vías de transducción de señales asociadas con la apoptosis; las vías principales están mediadas por apoptosis de mitocondrias, apoptosis mediada por retículo endoplásmico y muerte apoptótica mediada por receptores. Estas vías se han descrito ampliamente a nivel del cerebro y el corazón.

Racionalidad del uso de ior[®]EPOCIM en pacientes convalecientes de covid-19

ior[®]EPOCIM



**Bloqueo del
EPO-R/ β**

Antioxidante


El estrés oxidativo se señala con frecuencia como una causa importante de daño celular. En estudio realizado por Maltaneri y colaboradores, concluyeron que la EPO previene la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO) frente a diferentes tratamientos prooxidantes en cultivos de células endoteliales. Por otro lado, a tiempos breves de exposición, EPO es capaz de inducir el aumento de los niveles de ERO intracelulares.

Proangiogénico

La EPO constituye un factor proangiogénico, al ser capaz de activar y proteger la funcionalidad del endotelio vascular (migración y proliferación de células endoteliales, secreción de matriz extracelular, arresto del ciclo celular y remodelación del citoesqueleto, secreción de quimiocinas y factores de crecimiento como el TGF alfa).

Propósito del estudio

Obtener **evidencias del efecto citoprotector** de ior[®] EPOCIM

Protección del tejido y

regulación inmunológica

Lograr el control o reversión del daño cardiovascular, renal o respiratorio pos-infección por SARS-CoV-2

Evaluar el estado de inmunocompetencia de los pacientes afectados



Caracterizar a los pacientes susceptibles de esta estrategia terapéutica

Evaluar la seguridad de uso del producto en esta indicación y a la dosis seleccionada

Evidencias de la dosis empleada

Dosis elevada para lograr citoprotección

- ✓ En modelos experimentales (1000-5000 U/kg)
- ✓ En neonatos con encefalopatía isquémica hipóxica (100-1000 veces más alta)

Dosis de 40 000 UI de EPO

EC Fase II

Reducción de la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)

Esquema de 5 administraciones SC de rhuEPO, cada una semanal.

No eventos tromboticos importantes.

Corwin HL, 2002

JAMA 2002;288:2827-35.

Ensayo clínico fase IIb

Efecto en el mejoramiento clínico de pacientes con COVID-19 gravemente afectados.

Atención estándar más una dosis total de 200 000 UI de EPO IV, fraccionada en 5 administraciones de 40 000 UI los días 1, 2, 4, 7 y 14, a partir del primer día de indicada la ventilación pulmonar.

Ehrenreich H, 2020. (En reclutamiento)

<https://doi.org/10.1186/s10020-020-00186-y>

Ensayo Fase II, multicéntrico, controlado, abierto y aleatorizado, en pacientes convalecientes de covid-19 con secuelas cardiovasculares, renales y/o respiratorias.

Objetivos

1. Evaluar el efecto del tratamiento en la función cardiovascular, renal y/o respiratoria de estos pacientes.
2. Determinar posibles marcadores de respuesta humoral y celular.
3. Evaluar la seguridad del tratamiento con ior[®]EPOCIM en los pacientes del estudio.
4. Evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con ior[®]EPOCIM.

Universo de estudio

Pacientes cubanos de cualquier sexo, con edades mayores de 18 años, egresados de cualquier servicio de atención a pacientes con COVID-19, o remitidos de las consultas especializadas para el tratamiento de estos pacientes en las provincias donde se realiza el estudio.

Hospital Saturnino Lora, Santiago de Cuba

Hospital Abel Santamaría, Pinar del Río

Hospital Manuel Ascunce, Camagüey

Hospital Agostinho Neto, Guantánamo

Hospital Gustavo Aldereguía, Cienfuegos

Hospital Arnaldo Milian, Villa Clara

Hospital 10 de Octubre, La Habana

Criterios diagnósticos

Pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2, con diagnóstico positivo al SARS-CoV-2 confirmado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa postranscripcional (PCR-TR), y posterior seroconversión PCR (-), con secuelas cardiovasculares, renales o y/o respiratorias, con confirmación clínica o imagenológica, y no atribuible a diagnóstico alternativo.

Criterios de inclusión

1. Voluntariedad del paciente mediante la firma del consentimiento informado.
2. Sujetos de cualquier sexo con 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. Sujetos que en el chequeo preinclusión tengan hematocrito ≤ 40 y hemoglobina mayor ≥ 9 g/L y ≤ 14 g/L.
5. Sujetos que en el chequeo preinclusión mantengan pruebas de función hepática en rangos normales o fuera de rango sin compromiso inminente para la vida (signos clínicos de encefalopatía hepática y/o coma urémico).
6. Pacientes **con secuelas cardiovasculares**, clasificados de clases II-III según la escala funcional de la New York Health Association (NYHA, anexo 4a).
7. Pacientes **con secuelas renales** con daño leve a moderado, según escala funcional de la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO, anexo 4b).
8. Pacientes **con manifestaciones clínicas respiratorias** y deterioro de la función respiratoria por patrón funcional espirométrico o radiológico.
9. Sujetos en edad fértil que estén usando un método de anticoncepción adecuado previo a su inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
2. Pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica en los últimos de 3 a 6 meses.
3. Paciente con **enfermedades cardiovasculares preexistentes**.
4. Pacientes con **insuficiencia renal preexistente**, o sometidos a tratamiento con métodos de depuración extracorpórea previo a la infección por SARS-CoV-2.
5. Pacientes con **trastornos pulmonares preexistentes** (incluida fibrosis pulmonar, EPOC, asma grave, cáncer de pulmón, etc).
6. Pacientes con confirmación de enfermedad crónica grave o que limita la vida.
7. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación objeto de estudio.
8. Sujeto que se encuentren recibiendo otro producto en investigación.
9. Pacientes con incapacidad mental evidente para emitir el consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.

Asignación a los grupos de tratamiento

135 pacientes

(3:1)

Grupo estudio (108 pacientes):

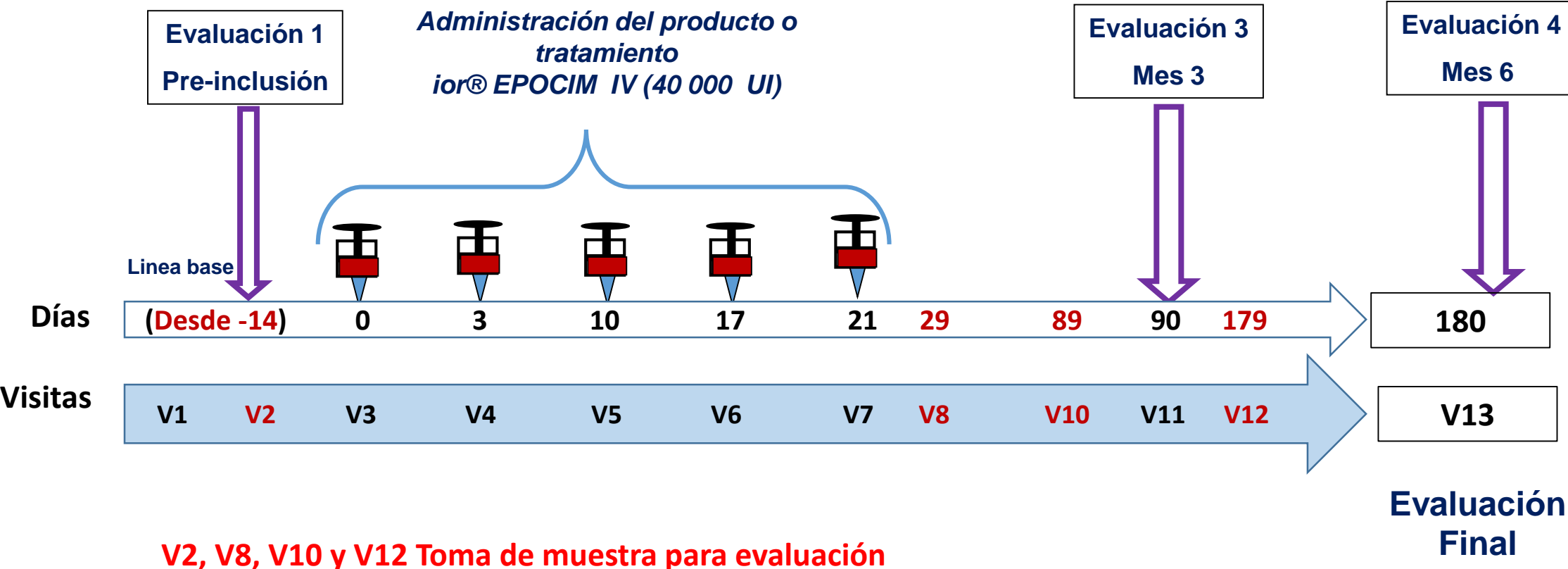
ior®EPOCIM + mejor tratamiento de soporte

200 000 UI de ior®EPOCIM por vía endovenosa (EV), fraccionadas en 5 administraciones de 40 000 UI, diluidas en 100 ml de solución salina fisiológica, a pasar en infusión durante 1 hora

Grupo control (27 pacientes): mejor tratamiento de soporte

Cada grupo balanceado según tipo de secuela
(4 subgrupos: 1. cardiovascular, 2. renal, 3. respiratoria o 4. mixta)

Ruta crítica de tratamiento y evaluación de los pacientes



Variable principal: Respuesta al tratamiento

Para estrato de secuelas cardiovasculares

Medida por el cambio de categoría según escala de valoración funcional de insuficiencia cardíaca.

Respuesta favorable al tratamiento: cuando el paciente cambia de una clase superior a una inferior de acuerdo con la prueba ergométrica evaluativa.

Respuesta desfavorable: cuando el paciente cambia de una clase inferior a una superior o se mantengan en la misma clase de acuerdo con la prueba ergométrica.



Anexo 4a. Escala de valoración funcional de Insuficiencia Cardíaca de la New York Health Association (NYHA)

Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos.

Clase I No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase II Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase III Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

Clase IV Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Otras variables para estrato de secuelas cardiovasculares

- ✓ **Alteraciones del espesor parietal de paredes ventriculares:** normal de 8 a 11 mm o anormal: aumentado igual o mayor de 12 mm.
- ✓ **Tensión pulmonar:** normal < 35 mmHg o hipertensión pulmonar \geq 35 mmHg.
- ✓ **Presencia de masas intracardiacas:** Trombos, Tumores, Quistes, Vegetaciones, u otras.
- ✓ **Alteraciones de los volúmenes de cavidades:** volúmenes normales o aumentados.
- ✓ **Alteraciones valvulares:** estenosis o insuficiencia en Aórtica, Mitral, Tricúspide o Pulmonar
- ✓ **Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI):** Disfunción leve: FEVI 45% a 55%
Disfunción moderada: FEVI 35% a 45% Disfunción severa: FEVI menor al 35%
Normal: FEVI mayor de 55%
- ✓ **Contractibilidad segmentaria:** Hipocinecia o Acinecia Normocinesia
- ✓ **Presencia de trastornos funcionales, estructurales o mixtos:**
 - trastornos funcionales (disfunción sistólica o diastólica o ambas)
 - trastornos estructurales (alteraciones anatómicas de pared, tabiques y válvulas)
 - trastornos mixtos

Variable principal: Respuesta al tratamiento

Para estrato de secuelas renales

Medida a través de la escala para clasificación funcional de la enfermedad renal crónica

Respuesta favorable

Pacientes que alcancen mejoría clínica dada por el paso de una categoría de mayor a menor daño renal.

Respuesta desfavorable

Pacientes que no cambien de categoría o pasen a una categoría superior al concluir el estudio.



Descripción e intervalos de las categorías de albuminuria persistente		
A1	A2	A3
Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g > mg/mmol

Descripción y rango de las categorías de filtración glomerular	G1	Normal o alta	≥ 90	Normal	Leve	Moderado
	G2	Disminución leve	60-89	Normal	Leve	Moderado
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59	Leve	Moderado	Severo
	G3b	Disminución moderada a grave	30-44	Moderado	Severo	Severo
	G4	Disminución grave	15-29	Severo	Severo	Severo
	G5	Insuficiencia renal	<15	Severo	Severo	Severo

Fuente: (KDIGO, por el acrónimo en inglés de *Kidney Disease Improving Global Outcome*) Reproducido por Harrison Volumen 2, 19ª edición, 2015, con autorización de *Kidney Int Suppl* 3:5-14, 2013

Otras variables secundarias relacionadas con el efecto

Para estrato de secuelas renales

- ✓ ***Creatinina***
- ✓ ***Cistatina***
- ✓ **Microalbuminuria**
- ✓ **Proteinuria**
- ✓ ***Tamaño renal***: normal aumentado o disminuido, respecto al valor inicial.
- ✓ ***Parénquima renal***: normal aumentado o disminuido, respecto al valor inicial.
- ✓ ***Ecogenicidad***: normal aumentado o disminuido, respecto al valor inicial.
- ✓ ***Ecotextura***: Homogénea o heterogénea
- ✓ ***Relación seno-parénquima***: normal aumentado o disminuido, respecto al valor inicial.
- ✓ ***Presencia de lesión focal***
- ✓ ***Número de lesiones***
- ✓ ***Localización de las lesiones***
- ✓ ***Extensión de la lesión*** (para cada una, en mm)
- ✓ ***Otras posibles alteraciones***: dilatación del sistema excretor, alteraciones de la localización, presencia de litiasis o malformación congénita.

Variable principal: Respuesta al tratamiento

Para estrato de pacientes con secuelas respiratorias

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

✓ *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 cm². **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 confesión) 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).

Variable principal: Respuesta al tratamiento

Para estrato de pacientes con secuelas mixtas

Respuesta global: (favorable/desfavorable)

Respuesta favorable: cuando alcanza el criterio de favorable para ambos trastornos

Respuesta desfavorable: cuando ocurre lo contrario

Variables secundarias relacionadas con la respuesta inmunológica

- ✓ 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

* Para pacientes de hospitales de La Habana y Santiago de Cuba

Variables de seguridad

- ✓ Ocurrencia del EA
- ✓ Tipo de EA
- ✓ Duración del EA
- ✓ Intensidad del EA
- ✓ Causalidad del EA
- ✓ Gravedad del EA
- ✓ Actitud frente al tratamiento en estudio
- ✓ Resultado del EA

Eventos serios: que producen la muerte del paciente, amenazan la vida, requieren hospitalización o prolongan una hospitalización existente, producen una incapacidad, invalidez significativa o persistente, producen un defecto de nacimiento o una anomalía congénita)

Eventos atribuibles: Relación de causalidad con la administración del producto: definitiva, muy probable, probable, posible

Variables de control

✓ *Tipo de secuela pos-covid-19*

Cardiovascular: los que clasifiquen como clases II-III según la escala funcional de la New York Health Association (NYHA, anexo 4a). Pueden incluir: Arritmias (secuela del ritmo, bloqueo atrioventricular, arritmia ventricular), secuelas de la coagulación (disfunción plaquetaria, estados protrombóticos e hipertensión pulmonar), disfunción ventricular y vascular (insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial), afectación del miocardiocito y el pericardio (miocarditis, derrame pericárdico), fibrosis intersticial miocárdica, etc.

Renal: Cualquiera que implique daño renal leve a moderado según escala funcional de la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). Puede incluir glomerulonefritis, glomerulopatías, nefropatías, nefritis, etc

Respiratoria: Fibrosis pulmonar o cualquier otra que implique 'la aparición de lesiones pulmonares o reducción significativa de la capacidad vital forzada.

Variables de control

- ✓ **Severidad de la COVID-19:** leve, moderada o severa según clasificación del protocolo de actuación cubano.
- ✓ **Tiempo de evolución del trastorno cardiovascular/renal/respiratorio previo:** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del trastorno cardiovascular/renal previo hasta la inclusión.
- ✓ **Tratamiento de base para la COVID-19:** se especificarán los medicamentos recibidos durante el tratamiento de la infección previa por SARS-CoV-2.
- ✓ **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 cigarrillos al año** (menos de 50, 50 o más al año).
- ✓ **Tratamiento de base para la COVID-19:** se especificarán los medicamentos recibidos durante el tratamiento de la infección previa por SARS-CoV-2.
- ✓ **Tiempo en que se alcanza la respuesta favorable:** tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento hasta que se alcanza la respuesta al tratamiento.

Consideraciones prácticas

Exámenes a realizar durante el estudio

Exámenes	Momento	Objetivo
Exámenes de laboratorio (Hematología y Química)	Previo a la inclusión, al mes, al mes 3 y al mes 6. *Previo a cada administración de tratamiento (solo hemograma, hematocrito y eritrosedimentación),	Confirmación de criterios de inclusión, evolución de la enfermedad y seguridad
ECG (para todos los subgrupos)	Previo a la inclusión, previo a cada administración de tratamiento, al mes, al mes 3 y al mes 6.	
Ergometría (para subgrupo TC)		
ECOG (para subgrupo TC)		
Espirometría, PC6M y evaluación de la disnea (para subgrupo de Tresp)	Previo a la inclusión, al mes, al mes 3 y al mes 6.	Confirmación de criterios de inclusión, evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento
TAC multicorte (para subgrupo de Tresp, cortes a 1mm)		
Marcadores inmunológicos		Evaluación de respuesta

Ver cronograma de evaluación en Anexo 4 del protocolo



cim

Centro de Inmunología
Molecular

MUCHAS GRACIAS