

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes con COVID-19

Versión protocolo: 5.2, 19 de diciembre de 2020

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica H. La Paz (FIBHULP)

Código del Protocolo: PanCOVID

EudraCT: EudraCT2020-001156-18

CONFIDENCIAL

La información y los datos incluidos en este protocolo son propiedad del Promotor. Ninguna persona está autorizada a hacer pública dicha información sin el permiso por escrito del Promotor. Este material podrá ser divulgado y utilizado por su equipo y asociados, en la medida en que pueda ser necesario para el desarrollo del estudio clínico.

1. INDICE

1. INDICE	2
2. RESUMEN	4
3. INFORMACIÓN GENERAL.....	15
3.1 Investigador coordinador. Cohorte adultos	15
3.2 Investigador coordinador. Cohorte pediátrica	15
3.3 Comité Científico cohorte adultos	16
3.4 Comité Científico. Cohorte pediátrica.....	17
3.5 Centros participantes	17
3.6 Identificación del monitor.....	17
3.7 Comité de Ética evaluador	17
3.8 Duración prevista del ensayo	18
4. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	19
4.1 Introducción.....	19
4.2 Fuente de infección y transmisión.....	19
4.3 Enfermedad por SARS-CoV-2.....	20
4.4 Factores pronósticos en adultos.....	22
4.5 Enfermedad por SARS-CoV-2 en niños.....	22
4.6 Tratamiento actual	23
4.7 Justificación de los tratamientos evaluados en este ensayo clínico.....	24
5. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	29
5.1 Fase del ensayo	29
5.2 Ámbito del ensayo.....	29
5.3 Diseño de ensayo.	29
5.4 Objetivos del ensayo.	32
6. SELECCIÓN DE PACIENTES	33
6.1 Población estudio: Cohorte adultos:.....	33
6.2 Población estudio. Cohorte pediátrica.....	36
6.3 Tamaño de la muestra.	37
7. TRATAMIENTOS EN EVALUACIÓN.....	40
7.1 Grupos de tratamiento. Cohorte adultos	40
7.2 Grupos de tratamiento. Cohorte pediátrica	42
7.3 Tratamientos permitidos y prohibidos.	43
7.4 Criterios de retirada y abandono.....	43
8. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS.....	45
8.1 Desarrollo del estudio	45
8.2 Tabla 2: Evaluaciones y procedimientos del estudio	46
8.3 Visitas y procedimientos.....	47
9. DESARROLLO DE SUBESTUDIOS ANIDADOS EN EL ENSAYO CLINICO.	51

10. CRITERIOS DE EVALUACIÓN: VARIABLES EN EL ESTUDIO	53
10.1 Variable Principal.	53
10.1.1 Cohorte adultos.....	53
10.1.2 Cohorte pediátrica.....	53
10.2 Variables Secundarias.....	53
10.3 Variables de seguridad.....	54
11. SEGURIDAD DEL ESTUDIO.....	55
11.1 Información de seguridad de deferencia.....	55
11.2 Definiciones	55
11.3 Evaluación de la causalidad.....	57
11.4 Evaluación de la intensidad.....	57
11.5 Información sobre reacciones adversas (RAs).	57
11.6 Embarazos.....	58
11.7 Procedimiento para la notificación de los acontecimientos adversos graves.....	59
11.8 Procedimiento para la notificación de los acontecimientos adversos graves e inesperados (RAGI)	60
12. ASPECTOS ETICOS	61
12.1 Normas generales y particulares para los investigadores.	61
12.2 Consentimiento informado.	61
12.3 Dispositivos de seguridad y confidencialidad.	61
13. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	62
13.1 Responsabilidades de los participantes en el estudio.....	62
13.2 Monitorización, auditoría e inspección.....	62
13.3 Documentación del estudio	63
13.4 Manejo y archivo de datos.....	63
13.5 Condiciones de publicación.....	64
13.6 Procedimiento para las modificaciones del protocolo	64
13.7 Comité ético de investigación con medicamentos (CEIm).....	64
14. ANALISIS ESTADÍSTICO	66
ANEXO I: BIBLIOGRAFÍA.	69
ANEXO II. DECLARACIÓN DE HELSINKI	72

2. RESUMEN

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del H. La Paz (FIBHULP)

Código del Protocolo: PanCOVID

EudraCT: EudraCT2020-001156-18

2.1 Investigador coordinador cohorte adultos.

Dr. Jose Ramón Arribas

H. Universitario La Paz.

Servicio de Medicina Interna.

2.2 Investigador coordinador cohorte pediátrica

Dra. Ana Méndez

H. Universitario La Paz.

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales

A efectos de notificaciones:

Dr. Alberto M. Borobia

H. Universitario La Paz.

Servicio de Farmacología Clínica

Paseo de la Castellana, 261 CP 28046 Madrid

Teléfono +34912071466 /Fax +34912071466

2.3 Fase del ensayo clínico

Ensayo clínico fase III adaptativo.

2.4 Comité de Ética evaluador

El estudio será evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del H. Universitario La Paz acreditado por el Ministerio de Sanidad y por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid.

2.5 Duración prevista del ensayo

La duración total prevista del ensayo será la duración de la pandemia por COVID19.

2.6 Resumen de la justificación

Actualmente COVID-19 es una emergencia de salud pública internacional. La mayoría de pacientes con COVID-19 presentan enfermedad leve o sin complicaciones, pero aproximadamente un 14% desarrollan enfermedad grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia, y hasta un 5% de los pacientes requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

A pesar de que los primeros datos de China parecían indicar que esta infección no afectaba a niños, un 60% de los niños con COVID-19 confirmado fueron hospitalizados en las 2 primeras semanas de pandemia en Madrid y casi un 10% requirió ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Hasta la fecha, los únicos tratamientos que en el marco de un ensayo clínico han mostrado eficacia son remdesivir y dexametasona. Existe la necesidad de evaluar mediante ensayos clínicos los fármacos que según algunos estudios parecen tener mayor potencial de eficacia para COVID-19.

2.7 Enfermedad de estudio

Enfermedad por nuevo coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19.

2.8 Diseño

Ensayo clínico abierto, secuencial, doblemente aleatorizado, de fase III para evaluar la eficacia de diversas alternativas farmacológicas y estrategias en el tratamiento de COVID-19 sintomático.

2.8.1 Cohorte adultos

En la aleatorización principal los pacientes serán estratificados por:

- Según el ámbito
 - Hospital
 - Atención Primaria
 - Residencia de Ancianos
- Según el inicio de los síntomas
 - Menos de 5 días
 - Igual o más de 5 días

- Según grupo de edad y comorbilidades:
 - ≥ 60 años
 - < 60 años con ≥ 2 comorbilidades de las siguientes: HTA, obesidad, diabetes, cirrosis, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, EPOC
- Según el centro.

En la **aleatorización principal** los pacientes serán aleatorizados a una de las siguientes ramas:

- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Los pacientes con necesidad de oxígeno y SatO₂ $< 95\%$ podrán entrar en la **aleatorización de rescate**, en cualquier momento, siempre que presenten al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dímero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro. Estos pacientes recibirán una de siguientes estrategias terapéuticas:

- Dexametasona + Baricitinib
- Dexametasona

Dado que para entrar en la segunda aleatorización los pacientes deben tener necesidad de oxigenoterapia, en esta fase del estudio **los pacientes deben estar hospitalizados**.

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y la comisión permanente de Farmacia y siempre que esté disponible en el centro. El remdesivir se administrará concomitantemente con el resto de tratamientos del estudio.

2.8.2 Cohorte pediátrica

En la **primera aleatorización** los pacientes serán estratificados según el inicio de los síntomas:

- Menos de 5 días
- Igual o más de 5 días

Los pacientes serán aleatorizados a una de las siguientes ramas (en niños mayores de 2 años):

- Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Los pacientes con necesidad de oxígeno y SatO₂ < 95% entrarán en la **aleatorización de rescate**, en cualquier momento, y recibirán una de siguientes estrategias terapéuticas:

- Dexametasona
- No tratamiento

2.9 Población a estudio

2.9.1 Cohorte adultos

Primera aleatorización

Criterios de inclusión.

- Que acepte participar en el estudio firmando el consentimiento informado.
- Hombre y mujeres con edad ≥ 60 años.
- Hombre y mujeres con edad ≥ 18 años < 60 años con ≥ 2 comorbilidades de las siguientes: HTA, obesidad, diabetes, cirrosis, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, EPOC.
- Paciente con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o test de diagnóstico rápido previo a la aleatorización.
- Pacientes con síntomas y signos compatibles con infección activa.
- Los hombres y mujeres con capacidad reproductiva deben acceder a usar métodos anticonceptivos altamente eficaces (diafragma más espermicida o preservativo masculino más espermicida, anticonceptivo oral combinado con un segundo método de implante anticonceptivo, anticonceptivo inyectable, dispositivo intrauterino permanente, abstinencia sexual o vasectomía) durante su participación en el estudio y en los 30 días siguientes a la última visita.
- Además, las mujeres participantes en el estudio con capacidad reproductiva deben tener una prueba de embarazo negativa en el momento de la inclusión.

Criterios de exclusión.

- Pacientes participando en algún otro ensayo clínico con fármacos con potencial acción antiviral para SARS-CoV-2
- Tratamiento concomitante con otros fármacos diferentes a los tratamientos incluidos en este estudio con acción demostrada o potencial frente a SARS-CoV-2 en las 24 horas previas a la administración del tratamiento del estudio.
- Pacientes que estén recibiendo ya alguno de los medicamentos del estudio.
- Pacientes en tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresoras (15 mg/día en los 7 días previos al inicio de los síntomas).
- Evidencia de fallo multiorgánico.
- VIH positivo, confirmado por test rápido antes de la inclusión.
- Pacientes que requieran reservorio, ventilación mecánica o presenten criterios de distrés respiratorio agudo en el momento de inclusión.
- ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad durante el screening.
- Aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min durante el screening.
- Test de embarazo con resultado positivo durante el screening.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos de las ramas de tratamiento del estudio, sus metabolitos o excipientes.
- Pacientes que reciban medicación incompatible con los fármacos de estudio tras revisar posibles interacciones.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (Emtricitabina/Tenofovir disoproxil, y remdesivir) o cualquier otro que ha criterio del equipo investigador sea motivo para no ser incluido en el estudio.
- Sujetos que no sean capaces de comprender la hoja de información e incapaces de firmar el consentimiento informado.

Segunda aleatorización (de rescate)

Los pacientes ya incluidos en el estudio y aleatorizados inicialmente, podrán ser nuevamente aleatorizados en cualquier momento si presentan una SatO₂<95% (necesidad de oxigenoterapia) y al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dímero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro.

Esta aleatorización solo podrá realizarse en pacientes hospitalizados. Los pacientes recibirán una de las siguientes ramas de tratamiento:

- Baricitinib y dexametasona
- Dexametasona

Serán **criterios de exclusión** para entrar en la aleatorización de rescate:

- Paciente no hospitalizado
- Estar recibiendo tratamientos citotóxicos o biológicos (tales como inhibidores del TNF, anti interleukina 1, anti-interleukina 6 (tocilizumab o sarilumab,)), terapias dirigidas frente a células B o T (rituximab), interferón o inhibidores de las Janus kinasas.
- Haber recibido alguna vez plasma de convalecientes o inmunoglobulinas intravenosas.
- Sospecha de padecer otra infección grave bacteriana, fúngica o viral además de COVID-19 que en opinión del investigador podría ser un riesgo para recibir los productos de investigación.
- Han recibido una vacuna viva 4 semanas antes del screening
- Requerir ventilación mecánica o ECMO
- Paciente con antecedente de enfermedad tromboembólica: trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar durante las 12 semanas previas a la randomización o tienen una historia de enfermedad tromboembólica recurrente
- Neutropenia < 1000 células/ μ L
- Linfopenia < 200 células/ μ L
- GOT o GPT > 5 veces el límite superior de la normalidad
- MDRD < 30 mL/min
- Historia de hipersensibilidad a baricitinib o sus componentes.
- Embarazadas o planificando embarazo o lactantes durante el estudio
- Estar usando o van a usar un instrumento de purificación sanguínea para eliminar citoquinas proinflamatorias.
- En opinión del investigador tienen una esperanza de vida < 48 horas desde el screening.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (baricitinib y dexametasona) o cualquier otro que ha

criterio del equipo investigador sea motivo para no entrar en esta segunda aleatorización.

Medicación de rescate

Los pacientes con requerimientos de oxígeno podrán recibir remdesivir en cualquier momento si se cumplen los criterios de tratamientos que establezca la AEMPS y exista disponibilidad en los centros.

2.9.2 Cohorte pediátrica

Los pacientes en el estudio deben cumplir todos los criterios de inclusión señalados a continuación y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión.

- Que los padres/tutores del niño acepten su participación en el estudio firmando el consentimiento informado. En el caso del menor maduro (edad superior a 12 años) se requerirá el asentimiento del menor para su participación, siempre que sea posible.
- Edad comprendida entre 28 días de vida y menores de 18 años (los niños menores de 2 años solo podrán entrar en la segunda aleatorización).
- Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o test de diagnóstico rápido previo a la aleatorización.
- Pacientes con síntomas y signos compatibles con infección activa.
- Todas las niñas mayores de 12 años, así como aquellas menores de 12 años con antecedente de menarquia o Tanner IV deben tener una prueba de embarazo negativa en el momento de la inclusión.

Criterios de exclusión.

- Pacientes participando en algún otro ensayo clínico con fármacos con potencial acción antiviral para SARS-CoV-2 .
- Tratamiento concomitante con otros fármacos diferentes a los tratamientos incluidos en este estudio con acción demostrada o potencial frente a SARS-CoV-2 en las 24 horas previas a la administración del tratamiento del estudio.

- VIH positivo, confirmado por test rápido antes de la inclusión.
- Reciben ya alguno de los medicamentos del estudio.
- Evidencia de fallo multiorgánico.
- Pacientes que presenten criterios de distrés respiratorio agudo en el momento de inclusión o requieran ventilación mecánica.
- ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad durante el screening.
- Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min durante el screening.
- Test de embarazo con resultado positivo durante el screening.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos de las ramas de tratamiento del estudio, sus metabolitos o excipientes.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (Tenofovir disoproxilo, dexametasona y remdesivir) o cualquier otro que ha criterio del equipo investigador sea motivo para no ser incluido en el estudio.
- Sujetos cuyos padres/tutores legales no sean capaces de comprender la hoja de información e incapaces de firmar el consentimiento informado.

2.10 Tratamiento en evaluación.

2.10.1 Cohorte adultos

Todos los pacientes serán aleatorizados a una de las dos siguientes ramas:

- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200/245 mg): 2 comprimidos el primer día, y 1 comprimido al día administrando durante un total de 14 días, vía oral.
- No tratamiento.

Los pacientes con necesidad de oxígeno, y que presenten al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dimero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro, podrán ser aleatorizados en cualquier momento a uno de las dos siguientes ramas:

- Dexametasona: 6 mg una vez al día durante 7-10 días oral o i.v. + Baricitinib: 4 mg una vez al día durante 10-14 días a criterio del investigador, vía oral*.
- Dexametasona: 6 mg una vez al día durante 7-10 días oral o i.v a criterio del investigador.

* Los pacientes mayores de 75 años recibirán una dosis de 2 mg de baricitinib, una vez al día durante 10-14 días a criterio del investigador, vía oral.

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y siempre que esté disponible en el centro. Las dosis autorizadas son las siguientes:

- Remdesivir: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 5.

2.10.2 Cohorte pediátrica

Los pacientes serán aleatorizados a una de las dos siguientes ramas (niños mayores de 2 años):

- Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Dosis de Tenofovir disoproxilo:

- Adolescentes de 12 años (inclusive) a 18 años y peso \geq 35 kg: 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral durante 14 días.
- Niños entre 2 y 12 años: 6,5 mg de tenofovir disoproxilo por kilogramo de peso corporal administrados una vez al día, durante 14 días.

Los pacientes con necesidad de oxígeno podrán ser aleatorizados en cualquier momento a una de las dos siguientes ramas (sin criterio de edad):

- Dexametasona: 0,15 mg/kg/día cada 24 horas, durante 5 días, IV y oral, durante 5 días
- No tratamiento.

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y siempre que esté disponible en el centro.

A partir de 60 kg o 14 años, se puede considerar el uso de la dosis de adultos tanto para tenofovir como para dexametasona.

2.11 Tamaño muestral.

Para la **cohorte de adultos** el total de pacientes a reclutar en toda España es de 2193.

Se establecen dos comparaciones de la variable principal entre Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo vs No tratamiento y Dexamentasona+Baricitib vs Dexametasona. Con el fin de corregir para estas dos comparaciones, el error alfa se establece en 0,025. En la tabla 1 se indican el número de pacientes por grupo necesarios para encontrar diferencias entre los tratamientos en ambas comparaciones, considerando la mortalidad en el grupo control de 20%. Se estima que el total de pacientes necesarios que entren en la segunda aleatorización es de 1482.

Estimando que el 80% de los pacientes se recluten en el ámbito hospitalario (pacientes con criterios de ingreso), que el 10% se recluten en el ámbito extrahospitalario (atención primaria) y otro 10% se recluten en residencias de mayores, en la tabla 2 se detalla el número necesario de pacientes a ser incluido. Por tanto, el tamaño muestral total es de 2193 pacientes. Para la **cohorte pediátrica**, de acuerdo a los datos hasta ahora disponibles de asistencia a pacientes pediátricos ingresados, se calcula que se podrán recoger aproximadamente 150 pacientes.

2.12 Visitas y seguimiento

Se realizará una visita de screening para verificar que el paciente cumple con los criterios de inclusión y exclusión y en la que se realizará la aleatorización principal e inicio de tratamiento. Posteriormente los pacientes serán seguidos desde su inclusión en el estudio hasta el día 28 o éxitus realizando los procedimientos en función del ámbito (hospitalario, atención primaria o residencia de ancianos). La visita correspondiente a la segunda aleatorización se podrá realizar en cualquier momento y se realizarán los mismo procedimientos de las visitas de seguimiento.

2.13 Objetivos

El objetivo principal es proporcionar estimaciones fiables sobre los efectos de diferentes estrategias de tratamiento en la evolución y mortalidad de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Los objetivos secundarios son evaluar los efectos de estas estrategias en la duración de la estancia hospitalaria y en la recepción de ventilación o cuidados intensivos.

2.14 Variables principales en el estudio

La variable principal en la cohorte de adultos es la mortalidad a los 28 días.

Para la cohorte pediátrica es el empeoramiento definido como:

- Necesidad de incrementar los requerimientos de oxígeno para mantener una oxigenación apropiada durante el ingreso (SatO2 mayor o igual a 93%).
- Progresión radiológica. La progresión radiológica será evaluada independientemente por un radiólogo y un pediatra; en caso de discrepancia se resolverá por consenso.
- Cambio de tratamiento por respuesta inadecuada.
- Necesidad de ingreso hospitalario (en pacientes ambulantes)
- Incremento en las necesidades de soporte ventilatorio y/o distrés respiratorio
- Necesidad de ingreso en UVI.
- Muerte.

3. INFORMACIÓN GENERAL

Promotor: Fundación para la Investigación del H. Universitario La Paz (FIBHULP)

Código del Protocolo: PanCOVID

EudraCT: EudraCT2020-001156-18

3.1 Investigador coordinador. Cohorte adultos

Dr. José Ramón Arribas

H. Universitario La Paz.

Servicio de Medicina Interna.

3.2 Investigador coordinador. Cohorte pediátrica

Dra. Ana Méndez

H. Universitario La Paz.

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales

A efectos de notificaciones:

Dr. Alberto M. Borobia

H. Universitario La Paz.

Servicio de Farmacología Clínica

Paseo de la Castellana, 261 CP 28046 Madrid

Teléfono +34912071466 /Fax +34912071466

3.3 Comité Científico cohorte adultos

Unidad de Enfermedades Infecciosas del H. Universitario La Paz

- Dr. José Ramón Arribas
- Dra. Marta Mora
- Dr. Ignacio Bernardino
- Dra. Rocío Montejano
- Dra. Carmen Busca
- Dr. Fernando de la Calle

Servicio de Farmacología Clínica del H. Universitario La Paz

- Dr. Alberto M. Borobia
- Dr. Antonio J. Carcas
- Dra. Elena Ramírez
- Dra. Irene García García

Servicio de Urgencias del H. Universitario La Paz

- Dr. Alejandro Martín Quirós
- Dra. Angélica Rivera
- Dra. Rosario M^a Torres

Servicio de Geriatría del H. Universitario La Paz

- Dra. Francesca Argentina
- Dra. Ana Merello de Miguel
- Dra. Montserrat Barcons Marqués
- Dr. Juan Ignacio González Montalvo
- Dra. Rocío Menéndez Colino

Gerencia Asistencial Atención Primaria (GAAP) Comunidad de Madrid:

- Pedro Medina Cuenca. Director Asistencial Médico. Dirección Asistencial Norte. GAAP
- Rosa Arnal Solfa. Directora Asistencial Enfermera. Dirección Asistencial Norte. GAAP
- Rafael Aguilera Vizcaino. Farmacéutico AP. Dirección Asistencial Norte. GAAP
- Javier Calatrava Sánchez. Técnico Unidad Docente Atención Familiar y comunitaria Norte.
- Teresa Sanz Cuesta. Unidad de Investigación. GAAP

- Isabel del Cura González. Unidad de Investigación. GAAP.

Fundación SEIMC-GESIDA

- Dr. Juan Berenguer
- Dr. Pablo Ryan
- Dr. Antonio Lalueza
- Dr. Vicente Estrada
- Dr. Antonio Ramos
- Dr. Jesús Sanz

3.4 Comité Científico. Cohorte pediátrica.

Unidad de Enfermedades Infecciosas del H. Universitario La Paz

- Dra. María José Mellado Peña
- Dra. Cristina Calvo Rey
- Dra. Ana Méndez-Echevarría
- Dra. Talía Sainz Costa
- Dra. Teresa del Rosal Rabes
- Dr. Fernando Baquero Artigao

Servicio de Farmacología Clínica del H. Universitario La Paz

- Dr. Alberto M. Borobia
- Dr. Antonio J. Carcas
- Dra. Elena Ramírez

3.5 Centros participantes

Participan 50 centros en la cohorte de adultos y 10 centros en la cohorte pediátrica.

3.6 Identificación del monitor.

Fundación para la Investigación Biomédica del H. Universitario La Paz (FIBHULP)

3.7 Comité de Ética evaluador

El estudio será evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del H. Universitario La Paz, acreditado por el Ministerio de Sanidad y por las

autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid.

3.8 Duración prevista del ensayo

La duración total prevista del ensayo será la de la duración de la pandemia por COVID19.

4. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

4.1 Introducción

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El agente causante de esta neumonía fue identificado como un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se ha denominado SARS-CoV-2 ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)). El cuadro clínico asociado a este virus se ha denominado COVID-19.

El primer caso en España fue reportado el día 31 de Enero de 2020 y el primer fallecido a causa de COVID-19, tras haber viajado a Nepal, se reportó el 13 de febrero de 2020, cuando el total de casos en España era aún de 3 casos confirmados. Desde el día 1 de Marzo el crecimiento de los casos confirmados ha sido exponencial, hasta declararse el estado de Alarma el día 14 de Marzo de 2020, con una cifra que ascendía a 6.332 casos de los cuales 517 se habían recuperado pero 193 habían fallecido. La comunidad autónoma más afectadas ha sido la comunidad de Madrid, con un total de 72.168 casos confirmados a fecha 3 de Julio y 8.439 fallecidos, seguida de Cataluña con 62.057 casos confirmados y 5.673 fallecidos ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)). A fecha 5 de Julio de 2020 se han detectado 11.304.534 casos, y el número de fallecidos a nivel global asciende a 531.659 ([WHO, 2020](#)).

Actualmente COVID-19 es una emergencia de salud pública internacional. La emergencia de un nuevo virus, hasta el momento desconocido, obliga a tomar medidas teniendo en cuenta el conocimiento científico existente con virus y situaciones similares previas. La comunidad científica mundial ha generado gran cantidad de información que se irá modificando a medida que se obtengan nuevas evidencias.

4.2 Fuente de infección y transmisión

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y ciertos animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Al tratarse de una enfermedad zoonótica, pueden transmitirse de los animales a los humanos ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)).

Entre humanos, la vía de transmisión se produce a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias, que pueden transmitirse a distancias de hasta 2 metros, y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. Se desconoce el tiempo de supervivencia de SARS-CoV-2 en el medio ambiente, pero se estima que es de varios días a una temperatura ambiente promedio (20°C) en diferentes superficies. Aunque el genoma del virus ha sido detectado en heces de personas enfermas, hasta la fecha no existe evidencia de transmisión a través de las heces ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)).

4.3 Enfermedad por SARS-CoV-2

El cuadro clínico producido por los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) va desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) ([Paules, 2020](#)).

La mayoría de pacientes con COVID-19 presentan enfermedad leve o sin complicaciones, pero aproximadamente un 14% desarrollan enfermedad grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia, y hasta un 5% de los pacientes requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

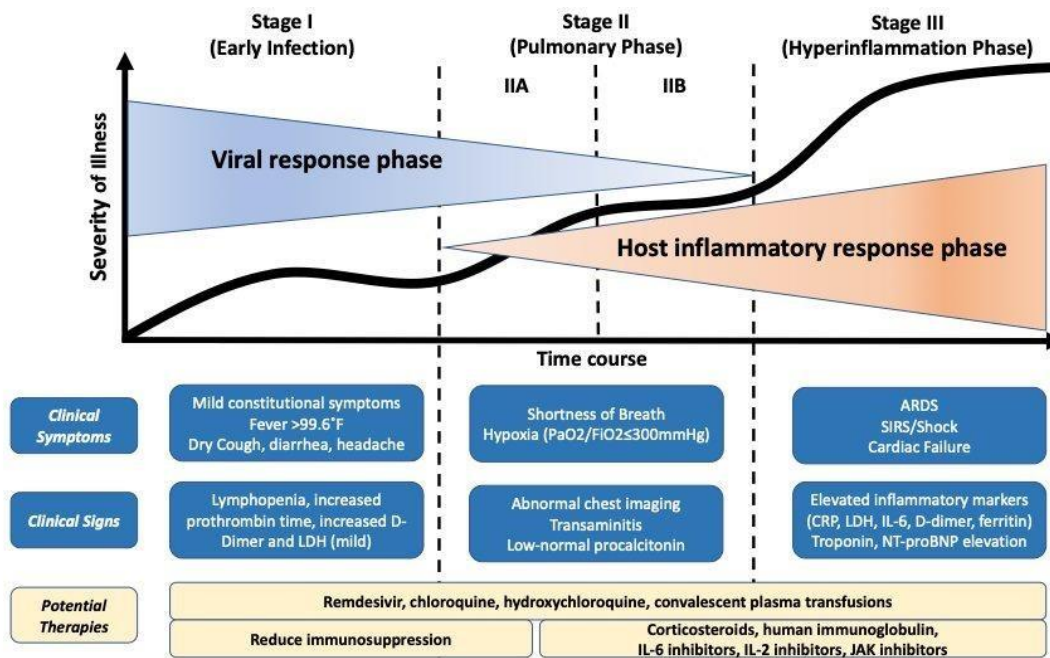
En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes, basados en 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5,0%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)).

Se han publicado siete series clínicas de casos hospitalizados en China, con 5, 41, 52, 99, 138, 1.099 y 72.314 casos. Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso en todas las series fueron fiebre, astenia y tos. El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar. La presencia de comorbilidades en estas series publicadas osciló entre un 23,2% y 51,0%; las más frecuentes entre los hospitalizados fueron la enfermedad cardiovascular (en concreto la hipertensión arterial) y la diabetes, si bien estas series incluyen casos de distinta gravedad y no son claramente interpretables.

La duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea fue de 5 días, para precisar hospitalización fue 7 días y desde el inicio de la enfermedad hasta presentar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue 8 días. El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. En los casos severos, COVID-19 puede presentar complicaciones como distrés respiratorio, sepsis y shock séptico o fallo multiorgánico, incluyendo fracaso renal agudo y fallo cardíaco. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades son factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad ([Ministerio de Sanidad, 2020](#)).

Todos estos datos son concordantes con los datos publicados de la cohorte del Hospital Universitario La Paz (COVID@HULP) (Borobia, 2020).

Esta evolución a un cuadro grave se ha relacionado con el desarrollo de un cuadro de respuesta inmune exagerada que desencadena el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con “tormenta de citoquinas” que desencadena el distrés respiratorio y otros daños orgánicos (ver gráfico).



El principal marcador de inflamación fue la proteína C reactiva. Las alteraciones en la coagulación, especialmente del dímero D y del tiempo de protrombina fueron más frecuentes en pacientes con mayor gravedad. Alrededor de un tercio de los casos también tuvieron marcadores positivos de citolisis hepática. La linfopenia grave fue el hallazgo hematológico más frecuente en los pacientes críticos (mediana 630/mm³).

Como se puede ver, para el control de esta fase de respuesta inflamatoria se ha propuesto el tratamiento con diversos fármacos inmunoreguladores.

4.4 Factores pronósticos en adultos.

Los principales factores pronósticos para ingreso hospitalario y enfermedad crítica son la edad, sexo masculino, la presencia de comorbilidades como HTA, diabetes, obesidad, enfermedad cardíaca y la insuficiencia renal, troponina >1, proteína C reactiva > 200 y D-Dímero > 2500 (Petrilli, 2020). En la cohorte de pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario La Paz (COVID@HULP) los factores que se han asociado a un incremento del riesgo de mortalidad son la edad, sexo masculino, saturación de oxígeno inferior a 90%, linfopenia y PCR elevada al ingreso (Borobia, 2020).

4.5 Enfermedad por SARS-CoV-2 en niños

En adultos, la mayoría de pacientes con COVID-19 presentan enfermedad leve o sin complicaciones, pero aproximadamente un 14% desarrollan enfermedad grave que requiere hospitalización y oxigenoterapia, y hasta un 5% de los pacientes requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (Xia, 2020).

En los primeros días del brote de infección por COVID-19, los pacientes pediátricos eran excepcionales, y se llegó a pensar que los niños no eran susceptibles de padecer esta infección. Sin embargo, los niños con enfermedad por COVID-19 comenzaron a aparecer gradualmente. Los niños en general suelen ser una población especialmente susceptible de padecer infección de vías respiratorias debido a la inmadurez de su sistema inmune. Una primera publicación de una pequeña cohorte de niños infectados en Hubei comunicó la presencia de fiebre y tos en 60% de ellos. La elevación de procalcitonina se observó hasta en un 80%, en comparación con adultos (40%). Un 50% de los niños presentó enfermedad pulmonar bilateral y opacidades en vidrio deslustrado en un 60% (Xia, 2020).

Recientemente se ha publicado una serie amplia de más de 2000 niños en China. La edad media de los niños incluidos fue de 7 años, y la mayoría presentó una infección leve y

oligosintomática. Sin embargo, hasta un 10% de los niños menores de 1 año presentaron infección grave o moderada, por lo que el factor edad también influye en la población pediátrica, aunque de forma inversa a lo que ocurre en adultos, siendo los lactantes y recién nacidos la población más susceptible. Los niños, además, parecen presentar cargas virales muy elevadas, incluso en infecciones oligosintomáticas y leves (Kam, 2020), por lo que pueden ser un foco de transmisión de la infección en la comunidad. Un tratamiento que disminuya la carga viral podría no solo ser beneficioso para el niño, desde el punto de vista terapéutico, sino también ofrecer un beneficio para prevenir la diseminación del virus en su entorno (Dong, 2020).

En adultos, se han reportado casos severos de COVID-19 que pueden presentar complicaciones como distrés respiratorio, sepsis y shock séptico o fallo multiorgánico, incluyendo fracaso renal agudo y fallo cardiaco, siendo la edad avanzada y la presencia de comorbilidades factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad. Aunque la literatura respecto a casos graves pediátricos es escasa, recientemente hemos atendido en el H. La Paz a un niño con múltiples comorbilidades, siendo el primer caso pediátrico fallecido en el contexto de infección por SARS-CoV-2 (Climent, 2020).

Desde el 2 de Marzo y en las siguientes primeras 2 semanas de la epidemia en Madrid, 365 niños fueron examinados en 30 hospitales de la Comunidad de Madrid, siendo positivos el 11%, con una mediana de edad de los niños evaluados de 3 años, y de los pacientes positivos de 1 año (Tagarro, 2020). A pesar de que los primeros datos de China parecían indicar que esta infección no afectaba a niños, un 60% de los niños con COVID-19 confirmado fueron hospitalizados en estas 2 semanas y casi un 10% requirió ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Esto resulta curioso, dado que menos del 3% de los niños con COVID-19 confirmado en China presentaron enfermedad pulmonar con hipoxemia, aunque esto puede deberse a un sesgo de selección, dado que la pruebas se han realizado a pacientes más graves que en otras regiones como China, que testó niños con síntomas leves, a diferencia de Madrid.

4.6 Tratamiento actual

Hasta la fecha, los únicos tratamientos que en el marco de un ensayo clínico han mostrado eficacia son remdesivir y esteroides. Remdesivir ha demostrado ser superior a placebo reduciendo en 4 días la mediana de recuperación (Beigel, 2020), y la OMS tras realizar un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados recomienda el uso de esteroides en casos graves o críticos de COVID-19 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO->

[2019-nCoV-Corticosteroids-2020](#)) siendo el esteroide que se ha utilizado en un mayor número de enfermos la dexametasona.

4.7 Justificación de los tratamientos evaluados en este ensayo clínico

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y **Emtricitabina (FTC)** son antirretrovirales eficaces para el tratamiento y la profilaxis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ambos son también activos frente al virus de la hepatitis B. TDF es un nucleótido análogo de la adenosina y FTC es un nucleósido análogo de la citosina. Los dos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH y actúan como terminadores de cadena incorporándose a la cadena de ADN en crecimiento en lugar del nucleótido natural. TDF y FTC están disponibles en presentaciones únicas y coformuladas como fármacos genéricos. La dosis recomendada de TDF/FTC es de 200 mg/245 mg (1 comprimido) al día para el tratamiento del VIH. Para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 245 mg de TDF (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral. Tenofovir también está disponible en otra formulación comercial denominada Tenofovir alafenamida (TAF) que se caracteriza por presentar menores niveles sanguíneos y mayores niveles intracelulares que TDF.

Evidencias que justifican el uso de TDF/FTC en la infección por SARS-CoV-2

- 1) Un estudio de acoplamiento molecular sugiere que tenofovir podría ser eficaz porque predice una unión estrecha a la RdRp (RNA polimerasa dependiente de RNA) de SARS-CoV-2 ([Elfiky, 2020](#)).
- 2) Estudios de actividad antiviral in vitro
 - a. Un estudio sobre el efecto antiviral de tenofovir frente a SARS-CoV-2 en células Vero E6 no demostró que tenofovir fuera capaz de inhibir la replicación viral por debajo de 100 μ M. Los autores no descartan que, debido a las diferencias entre las quinasas celulares tenofovir, pudiera ser activo en células epiteliales de la vía aérea ([Choy K-T, 2020](#)).
 - b. Un estudio in vitro evaluó el efecto de tenofovir y de TDF en células Vero CCL-81. El tratamiento con TDF a dosis entre 3 y 90 μ M redujo la liberación del genoma viral aproximadamente 15 veces. En contraste, el tratamiento con tenofovir a las mismas dosis no inhibió la producción de genomas virales ([Clososki, 2020](#)).
- 3) Experimento de extensión de polimerasa

- a. Un estudio ha demostrado que el tenofovir difosfato es un terminador permanente de la RdRp de SARS-Cov-2 ([Chien, 2020](#))
 - b. Otro estudio ha demostrado que los trifosfatos de emtricitabina y tenofovir actúan como terminadores de la reacción catalizada por la RdRp de SARS-Cov-2 ([Jockusch, 2020](#))
- 4) Modelo animal
- a. Un modelo animal con hurones infectados por SARS-Cov-2 ha demostrado que el tratamiento con TDF/FTC mejora moderadamente los scores clínicos de los animales infectados y disminuyó la cantidad de virus en los lavados nasales a los 8 días postinfección ([Chien, 2020](#))
- 5) Efectos inmunomoduladores de Tenofovir
- a. En un estudio in vitro tenofovir disminuyó la producción de citoquinas inflamatorias IL-8, IL-10 y MCP-1 en monocitos y PBMCs y alteró el balance de citoquinas hacia IL-12 que promueve respuesta Th1 e induce la producción de IFN γ por células T y NK. En pacientes con COVID-19 grave, IL-6, IL-8, IL-10 y MCP-1 están aumentadas. En este contexto de respuesta inmune aumentada y disregulada los efectos inmunomoduladores de TDF podrían ser beneficiosos ([Melchjorsen, 2011](#))
 - b. En personas VIH negativas el tratamiento con TDF/FTC disminuye la inmunoactivación, lo que pudiera mediar también su efecto protector en la profilaxis pre-exposición ([Castillo-Mancilla, 2015](#))
 - c. Un modelo animal en macacos sugiere que TDF podría tener efecto inmunopreservador o inmunomodulador independiente de su efecto antiviral. Los efectos inmunomoduladores de tenofovir y compuestos relacionados han sido demostrados en modelos murinos, incluyendo el incremento de la actividad NK. De nuevo estos efectos inmunomoduladores podría ser beneficiosos para COVID-19 ([Van Rompay, 2004](#))
- 6) Evidencia epidemiológica sobre un posible efecto protector de TDF/FTC frente a COVID-19:
- a. Un estudio reciente realizado en España que ha incluido a 77.590 personas VIH positivas que recibían tratamiento antirretroviral ha comunicado que el riesgo de hospitalización fue del 20,3 (95% CI, 15,2 a 26,7) entre los pacientes tratados con TAF/FTC; 10,5 (CI, 5,6 a 17,9) entre los tratados con TDF/FTC; 23,4 (CI, 17.2 a 31.1) entre los tratados con ABC/3TC; y 20,0 (CI 14,2 a 27,3) entre los que recibían otros

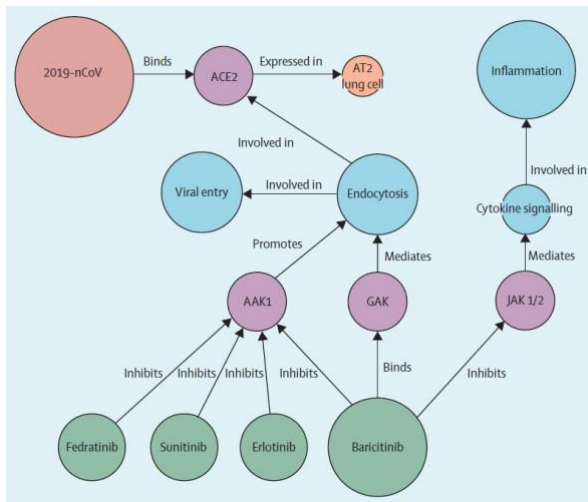
regímenes. Los riesgos para diagnóstico de COVID-19 fueron 39,1 (CI, 31,8 a 47,6); 16,9 (CI, 10,5 a 25,9); 28,3 (CI, 21,5 a 36,7); y 29,7 (CI, 22,6 a 38,4), respectivamente. Ningún paciente tratado con TDF/FTC ingresó en la UCI o falleció (del Amo, 2020).

- b. Un estudio poblacional realizado en Sudáfrica con un número de pacientes de 3.460.932 pertenecientes al sector público (<https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>) ha comunicado que en los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral la mortalidad fue menor en los tratados con TDF que en los tratados con abacavir o zidovudina (aHR: 0,42; 95%CI: 0,22;0,78) en un análisis ajustado por enfermedad renal y supresión virológica.

Se conoce muy poco de la penetración de TDF en la mucosa respiratoria. Si se sabe que el tratamiento antirretroviral es capaz de disminuir la carga viral en el lavado broncoalveolar y que tenofovir puede ser detectado en lavado broncoalveolar (Twigg, 2008; Twigg, 2010). Se desconoce cual es la dosis óptima de TDF para alcanzar niveles en mucosa respiratoria. En el escenario de la profilaxis pre-exposición a demanda se utiliza una dosis inicial de dos comprimidos de TDF/FTC para alcanzar rápidamente niveles en mucosa rectal (Molina, 2015). Esta estrategia podría ser también potencialmente útil para alcanzar niveles en mucosa respiratoria y es la pauta que proponemos.

Baricitinib es un inhibidor de JAK1/JAK2 utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se ha sugerido que baricitinib podría ser una estrategia para el tratamiento de esta fase de la enfermedad (Phelan, 2020). Esta hipótesis se sustenta en dos hechos:

1. Uno de los reguladores de la endocitosis (mecanismo de entrada del virus en las células epiteliales pulmonares AT2) es la kinasa AAK1. Entre los fármacos que pueden inhibir esta protein-kinasa se encuentran sunitinib, erlotinib (ya propuestos para el tratamiento de la enfermedad grave por Covid-19 pero con efectos adversos importantes) y baricitinib. Baricitinib, por su parte, se une a la ciclina G-asociada, otro de los reguladores de la endocitosis.



2. Como se ha comentado previamente, en los pacientes con enfermedad moderada que requieren atención hospitalaria, el pico de carga viral de SARS-CoV-2 ocurre aproximadamente antes de los 5 días del inicio de síntomas, y más tarde, a medida que el título viral disminuye, algunos pacientes sufren un estado de hiperinflamación que desencadena la fase grave de la enfermedad, lo que se ha asociado a una “tormenta de citoquinas”.

Estos pacientes presentan, entre otras alteraciones de biomarcadores, una elevación de $\text{INF-}\alpha$, $\text{INF-}\beta$ e IL-6 , ambas en la vía de señalización JAK-STAT. Se ha sugerido, por tanto, que la inhibición de esta vía JAK-STAT podría ser beneficiosa para el tratamiento durante la fase inflamatoria de la enfermedad. Hay experiencias preliminares sobre el tratamiento con baricitinib de pacientes con COVID-19. En una cohorte retrospectiva de 19 pacientes con COVID moderado/grave el uso de baricitinib con hidroxicloroquina se asoció con recuperación clínica en 11 de 15 pacientes (Titanji, 2019). En otros dos estudios no controlados la terapia con baricitinib se asoció con menor requerimiento de cuidados críticos que en los pacientes controles (Cantini, 2020; Cantini, 2020).

Corticoides: La OMS (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>), tras realizar un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados recomienda el uso de esteroides en casos graves o críticos de COVID-19. El principio activo recomendado de forma preferente es la dexametasona a dosis de 6 mg durante 7-10 días. Como alternativas se pueden utilizar 150 mg de hidrocortisona (50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de prednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas). El beneficio en términos de reducción de mortalidad es máximo en pacientes críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica: OR 0,66 [IC 95%, 0,53-0,82]. En los pacientes que precisan oxígeno suplementario pero no están sometidos a ventilación mecánica, aunque menor, también se ha observado un beneficio de mortalidad: RR 0,82 [IC 95% 0,72-0,94].

En pacientes con formas menos graves de Covid-19 que no precisan oxigenoterapia suplementaria no se puede descartar un efecto perjudicial en términos de supervivencia: RR 1.19 [IC 95% 0,91-1,55].

Las pautas de corticoides con las que se ha observado beneficio clínico tienen una duración de 7 10 y 14 días, esta última en régimen descendente.

5. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

5.1 Fase del ensayo

Ensayo clínico fase III adaptativo.

5.2 Ámbito del ensayo

Pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios atendidos en Atención Primaria y pacientes institucionalizados en residencia de ancianos.

5.3 Diseño de ensayo.

Ensayo clínico abierto, secuencial, doblemente aleatorizado, de fase III para evaluar la eficacia de diversas alternativas farmacológicas y estrategias en el tratamiento de COVID-19 sintomático.

5.3.1 Cohorte adultos

En la aleatorización principal los pacientes serán estratificados por:

- Según el ámbito
 - Hospital
 - Atención Primaria
 - Residencia de Ancianos
- Según el inicio de los síntomas
 - Menos de 5 días
 - Igual o más de 5 días
- Según grupo de edad y comorbilidades:
 - ≥ 60 años
 - < 60 años con ≥ 2 comorbilidades de las siguientes: HTA, obesidad, diabetes, cirrosis, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, EPOC
- Según el centro

En la **aleatorización principal** los pacientes serán aleatorizados a una de las siguientes ramas:

- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Los pacientes con necesidad de oxígeno y SatO₂ < 95% podrán entrar en la **aleatorización de rescate**, en cualquier momento, siempre que presenten al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dimero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro. Estos pacientes recibirán una de siguientes estrategias terapéuticas:

- Dexametasona + Baricitinib
- Dexametasona

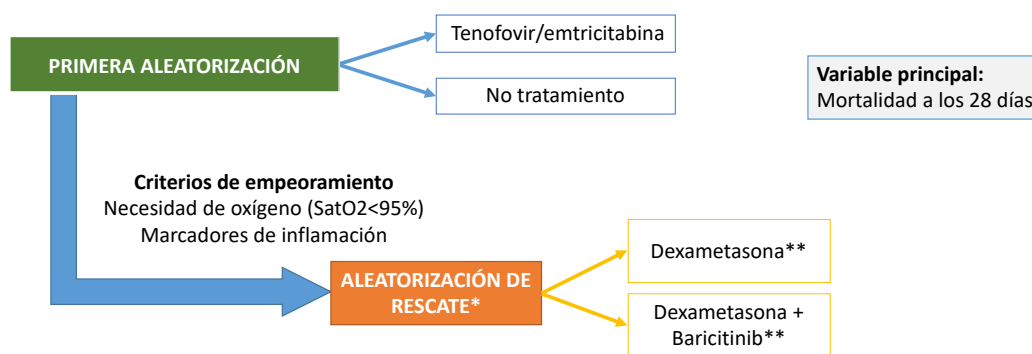
Dado que para entrar en la segunda aleatorización los pacientes deben tener necesidad de oxigenoterapia, en esta fase del estudio **los pacientes deben estar hospitalizados**.

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y la comisión permanente de Farmacia y siempre que esté disponible en el centro. El remdesivir se administrará concomitantemente con el resto de tratamientos del estudio.

PanCOVID (cohorte adultos) – Versión 5.1

Crterios de Inclusión:

- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 (PCR o test serológico rápido) con signos y síntomas compatibles con infección activa
- ≥ 60 años
- < 60 años con ≥ 2 comorbilidades de las siguientes: HTA, obesidad, diabetes, cirrosis, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, EPOC



* Puede ser inmediata tras 1ª aleatorización si se cumplen criterios
 ** Podrán recibir remdesivir si se cumplen criterios y disponibilidad

5.3.2 Cohorte pediátrica

En la **primera aleatorización** los pacientes serán estratificados según el inicio de los síntomas:

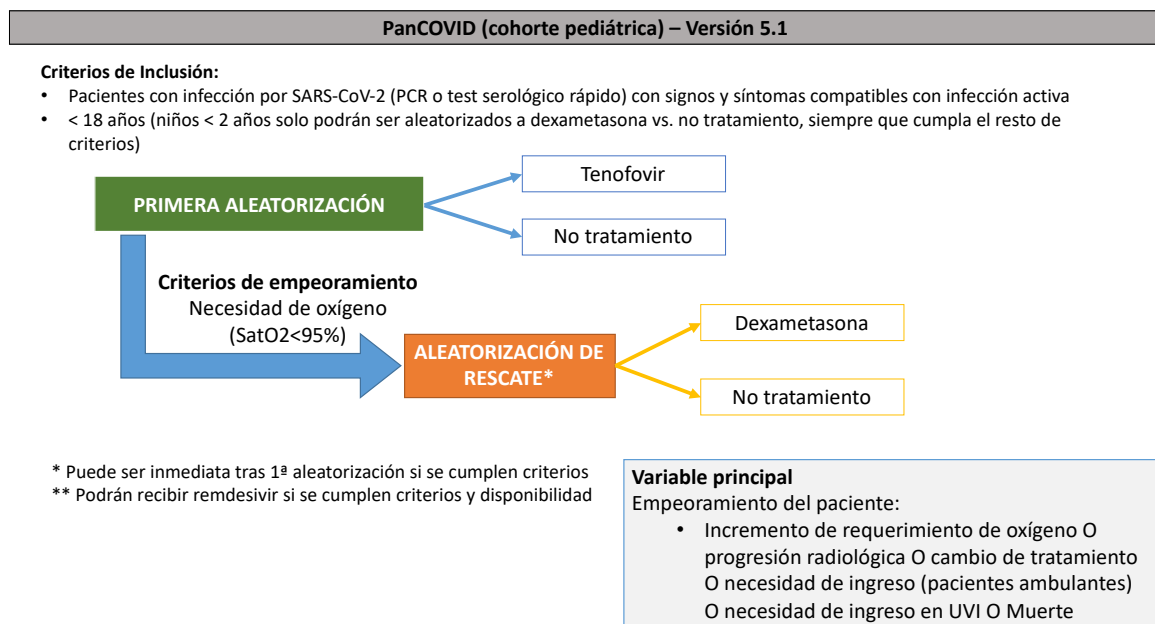
- Menos de 5 días
- Igual o más de 5 días

Los pacientes serán aleatorizados a una de las siguientes ramas (en niños mayores de 2 años):

- Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Los pacientes con necesidad de oxígeno y SatO₂ < 95% entrarán en la **aleatorización de rescate**, en cualquier momento, y recibirán una de siguientes estrategias terapéuticas:

- Dexametasona
- No tratamiento



5.4 Objetivos del ensayo.

El **objetivo principal** de este ensayo aleatorizado, multicéntrico y adaptativo es proporcionar estimaciones fiables sobre los efectos de diferentes estrategias de tratamiento en la evolución y mortalidad de los pacientes con infección asociada a SARS-CoV-2.

Los **objetivos secundarios** son evaluar los efectos de estas estrategias en la duración de la estancia hospitalaria y en la recepción de ventilación o cuidados intensivos.

6. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes en el estudio deben cumplir todos los criterios de inclusión señalados a continuación y ninguno de los criterios de exclusión.

6.1 Población estudio: Cohorte adultos:

6.1.1 Primera aleatorización

Criterios de inclusión.

- Que acepte participar en el estudio firmando el consentimiento informado.
- Hombre y mujeres con edad ≥ 60 años.
- Hombre y mujeres con edad ≥ 18 años < 60 años con ≥ 2 comorbilidades de las siguientes: HTA, obesidad, diabetes, cirrosis, enfermedad neurológica crónica, cáncer activo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, EPOC.
- Paciente con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o test de diagnóstico rápido previo a la aleatorización.
- Pacientes con síntomas y signos compatibles con infección activa.
- Los hombres y mujeres con capacidad reproductiva deben acceder a usar métodos anticonceptivos altamente eficaces (diafragma más espermicida o preservativo masculino más espermicida, anticonceptivo oral combinado con un segundo método de implante anticonceptivo, anticonceptivo inyectable, dispositivo intrauterino permanente, abstinencia sexual o vasectomía) durante su participación en el estudio y en los 30 días siguientes a la última visita.
- Además, las mujeres participantes en el estudio con capacidad reproductiva deben tener una prueba de embarazo negativa en el momento de la inclusión.

Criterios de exclusión.

- Pacientes participando en algún otro ensayo clínico con fármacos con potencial acción antiviral para SARS-CoV-2
- Tratamiento concomitante con otros fármacos diferentes a los tratamientos incluidos en este estudio con acción demostrada o potencial frente a SARS-CoV-2 en las 24 horas previas a la administración del tratamiento del estudio.
- Pacientes que estén recibiendo ya alguno de los medicamentos del estudio.
- Pacientes en tratamiento con corticoides a dosis inmunosupresoras (15 mg/día en los 7 días previos al inicio de los síntomas).

- Evidencia de fallo multiorgánico.
- VIH positivo, confirmado por test rápido antes de la inclusión.
- Pacientes que requieran reservorio, ventilación mecánica o presenten criterios de distrés respiratorio agudo en el momento de inclusión.
- ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad durante el screening.
- Aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min durante el screening.
- Test de embarazo con resultado positivo durante el screening.
- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos de las ramas de tratamiento del estudio, sus metabolitos o excipientes.
- Pacientes que reciban medicación incompatible con los fármacos de estudio tras revisar posibles interacciones.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (Emtricitabina/Tenofovir disoproxil, y remdesivir) o cualquier otro que ha criterio del equipo investigador sea motivo para no ser incluido en el estudio.
- Sujetos que no sean capaces de comprender la hoja de información e incapaces de firmar el consentimiento informado.

6.1.2 Segunda aleatorización (de rescate)

Los pacientes ya incluidos en el estudio y aleatorizados inicialmente, podrán ser nuevamente aleatorizados en cualquier momento si presentan una SatO₂<95% (necesidad de oxigenoterapia) y al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dimero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro. Esta aleatorización solo podrá realizarse en pacientes hospitalizados. Los pacientes recibirán una de las siguientes ramas de tratamiento:

- Baricitinib y dexametasona
- Dexametasona
-

Serán **criterios de exclusión** para entrar en la aleatorización de rescate:

- Paciente no hospitalizado.

- Estar recibiendo tratamientos citotóxicos o biológicos (tales como inhibidores del TNF, anti interleukina 1, anti-interleukina 6 (tocilizumab o sarilumab,)), terapias dirigidas frente a células B o T (rituximab), interferón o inhibidores de las Janus kinasas.
- Haber recibido alguna vez plasma de convalecientes o inmunoglobulinas intravenosas
- Sospecha de padecer otra infección grave bacteriana, fúngica o viral además de COVID-19 que en opinión del investigador podría ser un riesgo para recibir los productos de investigación.
- Han recibido una vacuna viva 4 semanas antes del screening
- Requerir ventilación mecánica o ECMO
- Paciente con antecedente de enfermedad tromboembólica: trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar durante las 12 semanas previas a la randomización o tienen una historia de enfermedad tromboembólica recurrente
- Neutropenia < 1000 células/ μ L
- Linfopenia < 200 células/ μ L
- GOT o GPT > 5 veces el límite superior de la normalidad
- MDRD < 30 mL/min
- Historia de hipersensibilidad a baricitinib o sus componentes.
- Embarazadas o planificando embarazo o lactantes durante el estudio
- Estar usando o van a usar un instrumento de purificación sanguínea para eliminar citoquinas proinflamatorias.
- En opinión del investigador tienen una esperanza de vida < 48 horas desde el screening
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (baricitinib y dexametasona) o cualquier otro que ha criterio del equipo investigador sea motivo para no entrar en esta segunda aleatorización.

6.1.3 Medicación de rescate

Los pacientes con requerimientos de oxígeno podrán recibir remdesivir en cualquier momento si se cumplen los criterios de tratamientos que establezca la AEMPS y exista disponibilidad en los centros.

6.1.4 Progresión de la enfermedad

Si tras la 2ª aleatorización, un paciente requiere, a criterio del investigador, intensificación del tratamiento ya instaurado, o se instaura un nuevo tratamiento con potencial efecto frente a SARS-CoV-2, se considerará una progresión de la enfermedad. Se recogerá el tiempo hasta esta progresión y se realizarán el resto de visitas establecidas en el protocolo.

6.2 Población estudio. Cohorte pediátrica

Niños con diagnóstico confirmado en laboratorio de infección sintomática por SARS-CoV-2.

Los pacientes en el estudio deben cumplir todos los criterios de inclusión señalados a continuación y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión.

- Que los padres/tutores del niño acepten su participación en el estudio firmando el consentimiento informado. En el caso del menor maduro (edad superior a 12 años) se requerirá el asentimiento del menor para su participación, siempre que sea posible.
- Edad comprendida entre 28 días de vida y menores de 18 años (los niños menores de 2 años solo podrán entrar en la segunda aleatorización).
- Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o test de diagnóstico rápido previo a la aleatorización.
- Pacientes con síntomas y signos compatibles con infección activa.
- Todas las niñas mayores de 12 años, así como aquellas menores de 12 años con antecedente de menarquia o Tanner IV deben tener una prueba de embarazo negativa en el momento de la inclusión.

Criterios de exclusión.

- Pacientes participando en algún otro ensayo clínico con fármacos con potencial acción antiviral para SARS-CoV-2.
- Tratamiento concomitante con otros fármacos diferentes a los tratamientos incluidos en este estudio con acción demostrada o potencial frente a SARS-CoV-2 en las 24 horas previas a la administración del tratamiento del estudio.
- VIH positivo, confirmado por test rápido antes de la inclusión.

- Reciben ya alguno de los medicamentos del estudio.
- Evidencia de fallo multiorgánico.
- Pacientes que presenten criterios de distrés respiratorio agudo en el momento de inclusión o requieran ventilación mecánica.
- ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad durante el screening.
- Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min durante el screening.
- Test de embarazo con resultado positivo durante el screening.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos de las ramas de tratamiento del estudio, sus metabolitos o excipientes.
- Pacientes que presenten alguna contraindicación o condición que se recoja en el apartado de advertencias y precauciones especiales de uso de las fichas técnicas de los fármacos en estudio (Tenofovir disoproxilo, dexametasona y remdesivir) o cualquier otro que ha criterio del equipo investigador sea motivo para no ser incluido en el estudio.
- Sujetos cuyos padres/tutores legales no sean capaces de comprender la hoja de información e incapaces de firmar el consentimiento informado.

6.3 Tamaño de la muestra.

6.3.1 Cohorte adultos.

Los datos obtenidos durante la pasada fase aguda de la pandemia en el Hospital Universitario La Paz nos indican que:

- Aproximadamente el 23% de los pacientes ingresados tenían menos de 60 años y al menos dos comorbilidades. La mortalidad en este grupo es del 5%.
- La mortalidad en mayores de 60 años es de aproximadamente del 36%, con cifras superiores al 50% en mayores de 70 años.
- La mortalidad global en la Comunidad de Madrid, en pacientes hospitalizados, es del 30% (datos no publicados).
- Aproximadamente la mitad de los pacientes ingresan con SatO₂ por debajo de 95% (datos de la cohorte Covid@HULP). De los demás pacientes, el porcentaje de pacientes que tras su ingreso presentan SatO₂<95% se estima que es del 50-60%. Esto significa que aproximadamente el 75% de los pacientes pueden transitar a la 2ª aleatorización.

En cuanto a los pacientes vistos en Atención Primaria, datos del área sanitaria norte de Madrid indican que aproximadamente el 25% de los pacientes vistos con diagnóstico relacionado con COVID-19 fueron ingresados (aproximadamente el 30% de los pacientes con al menos una comorbilidad ingresan en un hospital (datos no publicados).

En la primera oleada, de 2000 personas en residencia en nuestra área sanitaria han ingresado en La Paz el 35%. Actualmente, de los casos detectados en residencia se calcula que el 70% tendrían criterios de ingreso (datos no publicados).

De acuerdo a los datos del estudio Recovery, los pacientes que recibían oxígeno, pero no estaban en ventilación mecánica presentaron una mortalidad del 21,5% en pacientes en terapia con dexametasona vs el 25% en pacientes en terapia estándar.

De acuerdo a estos datos, asumimos que la mortalidad global esperada es de aproximadamente el 29% en pacientes no tratados. Asumiendo que en la primera aleatorización se pueda reducir la mortalidad en un 20% (RR=0,8) y con el tratamiento con dexametasona un 14% (RR=0,86), la mortalidad final puede estimarse en el 20% si en la primera aleatorización se encuentra beneficio y del 25% si no se encuentra dicho beneficio. La tabla 1 muestra los tamaños estimados para mortalidades en el grupo control en la 2ª aleatorización (Dexametasona) de entre el 20 y el 25% y reducciones del 30% (riesgo relativo de 0,7).

De esta manera, se establecen dos comparaciones de la variable principal entre Emtricitabina/Tenofovir disoproxil vs No tratamiento y Dexametasona+Baricitib vs Dexametasona. Con el fin de corregir para estas dos comparaciones, el error alfa se establece en 0,025. En la tabla 1 se indican el número de pacientes por grupo necesarios para encontrar diferencias entre los tratamientos en ambas comparaciones, considerando la mortalidad en el grupo control de 20%. Se estima que el total de pacientes necesarios que entren en la segunda aleatorización es de 1482.

Tabla 1. Tamaño muestral para comparaciones entre grupos asumiendo mortalidades del 20 y 25% en el grupo control y riesgo relativo de 0,7.

Mortalidad en experimental	Mortalidad en control	RAR	N x grupo
17,5	25	-7,5	561
14	20	-6	741

Estimando que el 80% de los pacientes se recluten en el ámbito hospitalario (pacientes con criterios de ingreso), que el 10% se recluten en el ámbito extrahospitalario (atención primaria) y otro 10% se recluten en residencias de mayores, en la tabla 2 se detalla el número necesario de pacientes a ser incluido. Por tanto, el tamaño muestral total es de 2193 pacientes.

Tabla 2. Estimación de pacientes que pasan a 2ª aleatorización

	1ª aleatorización	2ª aleatorización
Hospital	1756 (0.8)	1317 (0.75)
At. Primaria	220 (0.1)	49 (0.225)
Residencia	220 (0.1)	115 (0.525)
Total	2196	1482

En cualquier caso, se intentará incluir tantos pacientes como sea posible con tres fines primordiales:

- Dar cabida a la introducción de otras ramas de tratamiento cuyas expectativas de eficacia sean adecuadas y su inclusión puedan aportar conocimientos relevantes no aportados por otros estudios en marcha.
- Obtener un número de pacientes que permita un poder suficiente para evaluar las interacciones entre tratamientos

Identificar subgrupos de pacientes (edad, sexo, tiempo de evolución, biomarcadores específicos, etc.) que puedan responder de manera diferente a diferentes alternativas/estrategias.

6.3.2 Cohorte pediátrica

Actualmente es difícil hacer una estimación de los pacientes disponibles y de los necesarios para determinar diferencias entre las alternativas estudiadas, lo que justifica que se haya optado por una variable de progresión clínica (o fracaso terapéutico) con el fin de conseguir una mayor sensibilidad. Datos disponibles procedentes de la Comunidad de Madrid indican que se han ingresado unos 45 pacientes pediátricos en el plazo de 2 semanas; de estos han necesitado oxigenoterapia aproximadamente el 60% y que aproximadamente un 30% empeora en el transcurso del ingreso. De acuerdo a los datos hasta ahora disponibles de asistencia a pacientes pediátricos ingresados, se calcula que se podrán recoger aproximadamente 150 pacientes.

7. TRATAMIENTOS EN EVALUACIÓN.

7.1 Grupos de tratamiento. Cohorte adultos

7.1.1 Aleatorización principal:

Todos los pacientes serán aleatorizados a una de las dos siguientes ramas:

- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200/245 mg): 2 comprimidos el primer día, y 1 comprimido al día administrando durante un total de 14 días, vía oral.
- No tratamiento.

7.1.2 Aleatorización de rescate (si SatO₂<95%, necesidad de oxígeno y marcadores de inflamación)

Los pacientes con necesidad de oxígeno, y que presenten al menos 1 marcador de inflamación de los siguientes: IL-6, PCR, d-Dimero, LDH o ferritina por encima del límite superior del rango normal en cada centro, podrán ser aleatorizados en cualquier momento a uno de las dos siguientes ramas:

- Dexametasona: 6 mg una vez al día durante 7-10 días oral o i.v. + Baricitinib: 4 mg una vez al día durante 10-14 días a criterio del investigador, vía oral*.
- Dexametasona: 6 mg una vez al día durante 7-10 días oral o i.v a criterio del investigador

* Los pacientes mayores de 75 años recibirán una dosis de 2 mg de baricitinib, una vez al día durante 10-14 días a criterio del investigador, vía oral.

Los pacientes con enfermedad moderada/grave recibirán quimioprofilaxis de acuerdo a las recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf).

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y siempre que esté disponible en el centro. Las dosis autorizadas son las siguientes:

- Remdesivir: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 5.

En pacientes que sean incapaces de ingerir los comprimidos de baricitinib, se puede considerar de manera alternativa las siguientes vías de administración:

- Dispersión oral
- Sonda de gastrostomía
- Sonda nasogástrica

Administración oral de comprimidos dispersos en agua

Los comprimidos de 2 mg. de baricitinib, o la combinación de dos comprimidos para llegar a la dosis de 4 mg, puede prepararse en un volumen de 10 mL (mínimo de 5 mL) de agua a temperatura ambiente, agitando suavemente los comprimidos y se toma inmediatamente por vía oral. El recipiente debe enjuagarse con 10 ml adicionales (5 ml mínimo) de agua a temperatura ambiente y el paciente debe tragar todo el contenido.

Administración por sonda de gastrostomía

Los comprimidos de 2 mg. de baricitinib, o la combinación de dos comprimidos para llegar a la dosis de 4 mg, puede prepararse en un volumen de 15 mL (mínimo de 10 mL) de agua a temperatura ambiente, agitando suavemente los comprimidos. Hay que asegurarse que los comprimidos están suficientemente dispersos para permitir el paso a través de la jeringa. Extraiga todo el contenido del recipiente en una jeringa adecuada y administre inmediatamente a través de la sonda de alimentación gástrica. Enjuague el recipiente con aproximadamente 15 ml (10 ml mínimo) de agua a temperatura ambiente, extraiga el contenido con la jeringa y administre a través del tubo.

Administración por sonda nasogástrica

Los comprimidos de 2 mg. de baricitinib, o la combinación de dos comprimidos para llegar a la dosis de 4 mg, puede prepararse en un volumen de 30 mL de agua a temperatura ambiente, agitando suavemente los comprimidos. Hay que asegurarse que los comprimidos están suficientemente dispersos para permitir el paso a través de la jeringa. Extraiga todo el contenido del recipiente en una jeringa adecuada y administre inmediatamente a través de la sonda. Para evitar la obstrucción de los tubos de diámetro pequeño (menos de 12 Fr), la jeringa se puede sostener horizontalmente y agitar durante

la administración. Enjuague el recipiente con una cantidad suficiente (mínimo de 15 ml) de agua a temperatura ambiente, extraiga el contenido en la jeringa y administre a través del tubo.

Los comprimidos dispersos en agua son estables hasta 4 horas.

Nota: Los comprimidos intactos no son peligrosas. Cuando los comprimidos se trituran para facilitar su dispersión, no se sabe si el polvo de estos comprimidos triturados puede constituir un riesgo reproductivo para el preparador. Utilice las medidas de control adecuadas (por ejemplo, recinto ventilado) o equipo de protección personal (por ejemplo, mascarillas N95).

7.2 Grupos de tratamiento. Cohorte pediátrica

7.2.1 Primera aleatorización:

Los pacientes serán aleatorizados a una de las dos siguientes ramas (niños mayores de 2 años):

- Tenofovir disoproxil fumarato
- No tratamiento

Dosis de Tenofovir disoproxilo:

- Adolescentes de 12 años (inclusive) a 18 años y peso ≥ 35 kg: 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral durante 14 días.
- Niños entre 2 y 12 años: 6,5 mg de tenofovir disoproxilo por kilogramo de peso corporal administrados una vez al día, durante 14 días

7.2.2 Aleatorización de rescate (si SatO₂<95% y necesidad de oxígeno)

Los pacientes con necesidad de oxígeno podrán ser aleatorizados en cualquier momento a una de las dos siguientes ramas (sin criterio de edad):

- Dexametasona: 0,15 mg/kg/día cada 24 horas, durante 5 días, IV y oral, durante 5 días.
- No tratamiento.

En cualquier caso, se podrá administrar remdesivir en las condiciones que autorice la AEMPS y siempre que esté disponible en el centro.

A partir de 60 kg o 14 años, se puede considerar el uso de la dosis de adultos tanto para tenofovir como para dexametasona.

7.3 Tratamientos permitidos y prohibidos.

En el momento de iniciar el estudio, los pacientes continuarán recibiendo todas las medicaciones concomitantes que les hayan prescrito sus médicos siempre que se considere adecuado a criterio médico y que no figuren dentro de los criterios de exclusión. El tratamiento concomitante debe recogerse en el Cuaderno de Recogida de Datos.

Además, se deberán registrar todos los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o quirúrgicos realizados durante el periodo del estudio, incluyendo la fecha, indicación, descripción del procedimiento y todos los hallazgos clínicos. Se proporcionará a todos los pacientes las medidas de soporte que sean necesarias para el tratamiento de los síntomas relacionados con las enfermedades que se diagnostiquen durante el seguimiento del estudio.

El equipo médico del paciente sigue siendo en todo momento responsable de las decisiones sobre la atención y seguridad de cada paciente. Por lo tanto, la administración de fármacos de estudio debe detenerse si el equipo sospecha cualquier reacción grave inesperada relacionada con los tratamientos en estudio.

7.4 Criterios de retirada y abandono.

De acuerdo con la revisión actual de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre 2013), y con la normativa aplicable, un paciente tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin que ello le suponga perjuicio en la atención médica por parte de su médico y/o centro de referencia en el futuro.

Los pacientes son libres de retirarse del tratamiento del estudio en cualquier momento, pero todavía podrían permanecer en el estudio, y el hospital reportar el resultado final al estudio al fallecer o dar de alta al paciente.

Los pacientes también son libres de retirarse de todo el estudio en cualquier momento sin ninguna consecuencia, y se le seguiría ofreciendo el tratamiento convencional que se le viene dando a todos los pacientes con COVID19.

Un paciente podrá ser retirado del estudio en los siguientes casos:

- El paciente retira su consentimiento.
- Por razones de seguridad: si aparecen acontecimientos adversos que por su tipo o gravedad hagan que el paciente no deba permanecer en el estudio.

En cualquier caso, las causas que hayan motivado el abandono o retirada del paciente del estudio serán detalladamente registradas en el CRD. Tanto si el paciente abandona el estudio como si se le retira a criterio del investigador, su evolución se recogerá en el CRD, así como la fecha de suspensión y la nueva terapia pautada. Por lo demás, una vez que el paciente no esté dentro del estudio, será atendido por el médico correspondiente según la práctica clínica habitual.

Los pacientes que hayan sido asignados a la rama baricitinib en la segunda aleatorización y presenten enfermedad tromboembólica deberán dejar de recibir tratamiento con este fármaco, será retirado del ensayo y tratado según la práctica clínica habitual.

8. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS.

8.1 Desarrollo del estudio

8.1.1 Cohorte adultos

El diseño del ensayo prevé la posibilidad de realizar una aleatorización principal, y una aleatorización de rescate. La aleatorización principal se realiza tras comprobar el cumplimiento de los criterios de selección y obtener el consentimiento del paciente para su inclusión. Tras su inclusión, se obtiene, mediante un proceso de aleatorización centralizada (RedCAP), el grupo al que el paciente es asignado.

En cualquier momento, incluso en el momento de la inclusión, el paciente puede entrar en la aleatorización de rescate si tiene necesidad de oxígeno ($\text{SatO}_2 < 95\%$) y al menos un marcador de inflamación (previamente descrito).

8.1.2 Cohorte pediátrica

El diseño del ensayo prevé la posibilidad de realizar una primera aleatorización, y una aleatorización de rescate. La primera aleatorización se realiza tras comprobar el cumplimiento de los criterios de selección y obtener el consentimiento del tutor legal (y asentimiento del paciente cuando proceda) para su inclusión. Tras su inclusión, se obtiene, mediante un proceso de aleatorización centralizada (RedCAP), el grupo al que el paciente es asignado.

En cualquier momento, incluso en el momento de la inclusión, el paciente puede entrar en la aleatorización de rescate si tiene necesidad de oxígeno ($\text{SatO}_2 < 95\%$).

El desarrollo y evaluaciones del ensayo se pretende que se realicen de manera pragmática, ajustándose lo más posible a la práctica clínica en una situación de emergencia como la actual. Todas las evaluaciones se consideran de rutina y siempre que sea posible se obtendrán de la Historia Clínica Electrónica de los hospitales y serán transferidas al Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos.

8.2 Tabla 2: Evaluaciones y procedimientos del estudio

Calendario de evaluaciones	Visita de Screening^a	Visita Seguimiento	Visita 2^a aleatorización	Visita Día 7 post 2^a aleatorización	Visita Variable Principal	Visita Fin de Estudio
	Día 1	Día 7 y 14 (+/- 3)	Si necesidad de O ₂ (SatO ₂ < 95%)	Día 7 post 2 ^a aleatorización (+/-3)	Día 28 o éxitus	Hasta éxitus o alta
Criterios de selección	X		X			
Consentimiento informado	X					
Historia Clínica	X					
Confirmación síntomas	X					
Exploración física ^b	X	X	X	X	X	X
Signos vitales (TA, FC, T ^a , RPM)	X	X	X	X	X	X
Test VIH rápido	X					
Analítica sanguínea	X	X	X	X	X	X
Marcadores de inflamación			X	X		
Test de embarazo ^c	X					
Documentación del estatus respiratorio SatO ₂	X	X	X	X	X	X
Hallazgos radiológicos	X	X*	X*	X*	X*	X*
Registro de PCR para SARS-CoV-2 y/o test diagnóstico rápido.	X	X*	X*	X*	X*	X*
Aleatorización	X		X			
Inicio de Medicación de estudio	X		X			
Registro de acontecimientos adversos		----- Continuo -----				
Registro de la medicación concomitante		----- Continuo -----				

^a Se contempla realizar los procedimientos de screening un día (p.e. por la noche) e iniciar el tratamiento al día siguiente.

^b En población pediátrica incluye peso y talla en el screening.

^c En mujeres en edad fértil. En sangre o en orina.

* Documentar en caso de que los datos estén disponibles.

8.3 Visitas y procedimientos.

Las visitas y procedimientos a seguir durante el estudio se describen en la tabla 2 y se detallan a continuación.

8.2.1 VISITA DE SCREENING

Todos los centros dispondrán de kits rápidos de detección de VIH y kits rápidos serológicos IgG e IgM de SARS-CoV-2 para los casos en los que sea necesario para verificar los criterios de selección. Tras comprobar los criterios de selección, informar al paciente y firmar el consentimiento informado se llevarán a cabo los siguientes procedimientos, en la medida que sea posible, o se recogerán de la historia clínica del mismo día:

- Historia clínica detallada recogiendo información sobre el inicio de la sintomatología, fuente probable de exposición, datos demográficos, características basales, alergias y antecedentes médicos y quirúrgicos.
- En la cohorte pediátrica se realizará anamnesis que incluya la existencia previa de posibles trastornos visuales así como antecedentes familiares de síncope o muerte súbita.
- Revisión y registro de la medicación concomitante.
- Exploración física incluyendo signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura). En la cohorte pediátrica se recogerán el peso (kg) y altura (cm).
- Documentación del estatus respiratorio:
 - Frecuencia respiratoria.
 - SatO2.
- Se extraerá una muestra de sangre para realizar los análisis de laboratorio descritos a continuación (no será necesario si se ha realizado una en las 48 horas previas al screening). Se realizarán los siguientes análisis de laboratorio:
 - Hematología: Hemograma, recuento diferencial y plaquetas,
 - Bioquímica: Función renal (creatinina, urea, y electrolitos), función hepática (AST, ALT, bilirrubina total y fraccionada, GGT, LDH), dímero-D, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), LDH, ferritina, IL-6 (si está disponible), troponina, albúmina y glucosa.
- En las mujeres en edad fértil se realizará un test de embarazo.
- Radiografía de tórax o la prueba de imagen que se considere a criterio del investigador para evaluar la afectación pulmonar, siempre que sea posible.

Una vez realizados todos los procedimientos de la visita de screening y obtenidos los resultados, aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán inmediatamente aleatorizados.

Se administrará la medicación asignada por el sistema de aleatorización (RedCAP).

Inicialmente se realizará la aleatorización principal. La segunda aleatorización se puede realizar en cualquier momento, incluido en esta primera visita.

La aleatorización de la cohorte pediátrica será independiente de la que se lleve a cabo en la cohorte de adultos.

8.2.2 VISITAS DE SEGUIMIENTO

Los siguientes procedimientos se realizarán el Día 7 (+/-3 días) y Día 14 (+/-3 días):

- Signos vitales [tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y peso (este último sólo si está disponible)].
- Exploración física dirigida orientada a detectar y evaluar posibles acontecimientos adversos.
- Documentación del estatus respiratorio:
 - Frecuencia respiratoria.
 - SatO₂.
 - Soporte ventilatorio: cánula nasal, ventilación no invasiva, ventilación mecánica, ECMO...
- Hallazgos radiológicos (si disponibles)
- Se extraerá una muestra de sangre para realizar los análisis de laboratorio descritos a continuación:
 - Hematología: Hemograma, recuento diferencial y plaquetas,
 - Bioquímica: Función renal (creatinina, urea, y electrolitos), función hepática (AST, ALT, bilirrubina total y fraccionada, GGT, LDH), dímero-D, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), LDH, ferritina, IL-6 (si está disponible), troponina, albúmina y glucosa.
 - Inmunología: según protocolos de cada centro
- Documentación de los resultados de los tests para SARS-COV-2 si están disponibles.
- Revisión de la medicación concomitante.

- Revisión y documentación de acontecimientos adversos.

8.2.3 VISITA 2ª aleatorización.

En cualquier momento de la evolución del paciente, el paciente puede entrar en la segunda aleatorización (de rescate). En esta visita se realizarán los mismos procedimientos de las visitas de seguimiento, incluido los parámetros de inflamación que serán utilizados para la decisión de entrar en esta segunda aleatorización: PCR, LDH, d-Dimero, Ferritina y IL-6.

8.2.4 VISITA DE SEGUIMIENTO POST 2ª aleatorización

Los siguientes procedimientos se realizarán el Día 7 (+/-3 días) tras la segunda aleatorización:

- Signos vitales [tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y peso (este último sólo si está disponible)].
- Exploración física dirigida orientada a detectar y evaluar posibles acontecimientos adversos.
- Documentación del estatus respiratorio:
 - Frecuencia respiratoria.
 - SatO2.
 - Soporte ventilatorio: cánula nasal, ventilación no invasiva, ventilación mecánica, ECMO...
- Hallazgos radiológicos (si disponibles)
- Se extraerá una muestra de sangre para realizar los análisis de laboratorio descritos a continuación:
 - Hematología: Hemograma, recuento diferencial y plaquetas,
 - Bioquímica: Función renal (creatinina, urea, y electrolitos), función hepática (AST, ALT, bilirrubina total y fraccionada, GGT, LDH), dímero-D, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), LDH, ferritina, IL-6 (si está disponible), troponina, albúmina y glucosa.
 - Inmunología: según protocolos de cada centro
- Documentación de los resultados de los tests para SARS-COV-2 si están disponibles.
- Revisión de la medicación concomitante.

- Revisión y documentación de acontecimientos adversos.

Nota: Esta visita de seguimiento se realizará en cualquier caso, independientemente de si se ha realizado la visita de la “Variable Principal” (día 28 tras la primera aleatorización).

8.2.5 VISITA Variable Principal

Se realizará el día 28 tras la primera aleatorización o si el paciente fallece antes de este día. En el caso de que esta visita no sea por éxitus del paciente, se realizarán los mismos procedimientos de las visitas diarias.

8.2.6 VISITA Fin de Estudio

Si pasado el día 28 tras la primera aleatorización el paciente sigue ingresado, se realizará seguimiento hasta que el paciente sea dado de alta (o esté en situación de ser altable), o hasta que fallezca. En el caso de que esta visita no sea por éxitus del paciente, se realizarán los mismos procedimientos de las visitas diarias.

9. DESARROLLO DE SUBESTUDIOS ANIDADOS EN EL ENSAYO CLINICO.

Con el fin de optimizar y acelerar la obtención de información relevante de la enfermedad CoVid-19, se prevé la realización de diversos subestudios anidados en el presente ensayo clínico. Una vez que los protocolos estén redactados estos sub-estudios serán remitidos posteriormente para evaluación por el CEIm. Para la cohorte de adultos se contemplará la extracción de una muestra adicional de sangre (para lo que en cada subestudio se redactará un consentimiento informado adicional). En población pediátrica solo se podrán realizar estos subestudios siempre que no suponga la extracción de una muestra adicional de sangre y se pueda utilizar una alícuota de una muestra asistencial.

Actualmente se prevén los siguientes subestudios:

1. Estudio exploratorio sistemático de la competencia en la respuesta linfocitaria al SARS-CoV-2, en diversas situaciones del huésped y según severidad de la CoVid-19

Investigador: Eduardo López Granados. Jefe de Servicio de Inmunología. H. Universitario La Paz

El objetivo es caracterizar la respuesta de linfocitos T, B y NK al SARS-CoV-2, en un grupo reducido pero representativo de las diferencias clínicas basales y evolutivas más relevantes en pacientes CoVid-19. Desarrollaremos herramientas y aplicaremos una metodología sistemática, basada en nuestra experiencia en Inmunología clínica (HULP) y molecular (CNB), aplicada recientemente en nuevas inmunodeficiencias primarias de la repuesta antiviral. Una identificación preliminar, pero de alta resolución, de factores clave del control inmunológico del virus es clave para posteriores desarrollos diagnósticos y terapéuticos urgentemente necesarios.

2. Estudio de la respuesta inmune para evaluar el efecto de los retrovirales y otros factores en la evolución de la infección por el coronavirus SARS-COV-2.

Investigador: Carolina Cubillos. Investigadora Miguel Servet. IdiPAZ. H. Universitario La Paz

Objetivo Principal:

Este proyecto tiene como objetivo principal estudiar el impacto de los medicamentos antivirales que recogen este ensayo clínico CT2020-001156-18 en pacientes con CoVid-19, en la respuesta inmune frente a CoVid-19. Estos datos asociados con la evolución del paciente son determinantes para clasificar pacientes respondedores y mecanismos de evasión viral.

Objetivos secundarios:

- Estudiar los efectos del tratamiento en la funcionalidad del inflammasoma.
- Evaluar el efecto del inflammasoma en la piroptosis y producción de citoquinas IFN tipo I.
- Evaluar como la condición inflamatoria del paciente modula la respuesta inmune T específica.
- Estudiar la modulación de inmunocheckpoints como PD-L1/PD-1
- Estudio estadístico de los parámetros demográficos, comorbilidades y datos clínicos asociados con la respuesta inmune y la evolución del paciente.

10. CRITERIOS DE EVALUACIÓN: VARIABLES EN EL ESTUDIO

10.1 Variable Principal.

10.1.1 Cohorte adultos.

La variable principal del estudio es la mortalidad a los 28 días.

10.1.2 Cohorte pediátrica.

Empeoramiento definido por **uno o varios** de los siguientes criterios:

- Necesidad de incrementar los requerimientos de oxígeno para mantener una oxigenación apropiada durante el ingreso (SatO2 mayor o igual a 93%).
- Progresión radiológica. La progresión radiológica será evaluada independientemente por un radiólogo y un pediatra; en caso de discrepancia se resolverá por consenso.
- Cambio de tratamiento por respuesta inadecuada.
- Necesidad de ingreso hospitalario (en pacientes ambulatorios)
- Incremento en las necesidades de soporte ventilatorio y/o distrés respiratorio
- Necesidad de ingreso en UVI.
- Muerte.

10.2 Variables Secundarias.

- Progresión de la enfermedad + necesidad de ingreso en UVI + éxitus hasta fin de seguimiento
- Tiempo hasta la muerte
- Tiempos hasta el ingreso hospitalario (solo para pacientes extrahospitalarios)
- Tiempo en días hasta el ingreso en UCI.
- Tiempo hasta necesidad de segunda aleatorización
- Tiempo en días hasta la primera obtención de un resultado negativo en la PCR para SARS-CoV-2.
- Tiempo hasta el alta o hasta situación altable (en pacientes hospitalizados)
- Tiempo hasta progresión de la enfermedad (intensificación del tratamiento o necesidad de nuevo tratamiento con potencial efecto frente a SARS-CoV-2, a criterio del investigador).

10.3 Variables de seguridad.

- Porcentaje de pacientes que presentan acontecimientos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento.
- Porcentaje de pacientes que presentan acontecimientos adversos.

11. SEGURIDAD DEL ESTUDIO

11.1 Información de seguridad de deferencia

En este estudio la información de seguridad de referencia serán las fichas técnicas de los tratamientos del estudio.

11.2 Definiciones

11.2.1 ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA)

Es cualquier suceso médico adverso que pueda presentar un paciente o sujeto de investigación clínica al que se ha administrado un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente que tener una relación causal con dicho tratamiento.

Se registrará como acontecimiento adverso:

- Empeoramiento significativo o inesperado de la condición a tratar durante el estudio.
- Exacerbación de enfermedades crónicas, intermitentes o episódicas pre-existentes, incluyendo un aumento en la frecuencia y/o la severidad de las mismas.
- Una nueva condición detectada o diagnosticada después de la administración del producto en investigación, incluso si pudiera haber estado presente antes de iniciar el estudio.
- Signos clínicos, síntomas o secuelas sospechosas.
- Signos clínicos, síntomas o secuelas de una sospecha de sobredosis del producto medicinal en investigación o de la medicación concomitantes (la sobredosis en sí misma no debe reportarse como un AA/AAG).
- Fallo obvio del efecto biológico o farmacológico esperado.
- Cualquier reacción médica antes, durante o después del tratamiento resultado de algunos de los procedimientos especificados en el protocolo como por ejemplo derivadas de la toma de muestras.

No se registrará como acontecimiento adverso:

- Procedimientos médicos o quirúrgicos debidos al curso de la enfermedad permitidos en el ensayo clínico.
- Situaciones para evitar una experiencia médica no deseada como por ejemplo la admisión en el hospital por razones sociales o de conveniencia.

- Signos clínicos, síntomas o secuelas propios de la enfermedad de estudio o la progresión esperada de la misma.

11.2.2 ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG)

Un acontecimiento (experiencia) adverso grave es aquel suceso médico etiquetado como tal que, independientemente de la dosis:

- Produce la muerte.
- Pone en peligro la vida.
- Precisa de ingreso hospitalario o lo prolonga.
- Produce una discapacidad/incapacidad persistente o importante, o resulta en una anomalía o defecto congénito.
- Sucesos no incluidos en los párrafos anteriores pero que puedan poner en peligro al paciente o requerir intervención para prevenir cualquiera de los resultados anteriormente mencionados. Ejemplos de tales acontecimientos son el tratamiento intensivo en un servicio de urgencias o en domicilio por un broncoespasmo alérgico; las discrasias sanguíneas o convulsiones que no den lugar a ingreso hospitalario, o el desarrollo de dependencia o de abuso de fármacos.

11.2.3 REACCIÓN ADVERSA (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Se registrará como Reacción adversa grave (RAG): Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Así mismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Se registrará como Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI): Cualquier reacción adversa grave cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la

información disponible del producto (“ficha técnica” de los medicamentos).

11.3 Evaluación de la causalidad.

La **evaluación de causalidad** de cada acontecimiento adverso con la medicación del ensayo lo realizará los investigadores clínicos del estudio de acuerdo a las siguientes definiciones:

- **AA relacionado:** La relación temporal del AA con la medicación en estudio indica una relación causal posible y no puede ser explicado por factores tales como el estado clínico del paciente o intervenciones terapéuticas.
- **AA no relacionado:** La relación temporal del AA con la medicación del estudio indica una relación causal improbable, o bien otros factores (medicación o condiciones concomitantes), otras intervenciones terapéuticas proporcionan una explicación satisfactoria para el AA.
- **AA inesperado:** Cualquier Acontecimiento Adverso que no ha sido previamente observado ni reportado en la ficha técnica del medicamento.

11.4 Evaluación de la intensidad.

La **intensidad** de los acontecimientos adversos se clasificará en grados, en una escala de tres puntos (leve, moderada, grave) y se registrará detalladamente de la manera indicada en el CRD.

- **Leve:** Se observa molestias, pero éstas no alteran la actividad diaria normal.
- **Moderada:** Molestias suficientes para reducir o afectar la actividad diaria normal.
- **Grave o severa:** Incapacidad para trabajar o desempeñar la actividad diaria normal.

11.5 Información sobre reacciones adversas (RAs).

El equipo investigador hará el seguimiento y recogerá sistemáticamente las posibles RAs desde la firma del consentimiento informado y hasta la visita final de seguimiento de cada paciente. Los AA que aparezcan en el período de seguimiento a largo plazo serán publicados y vinculados al ensayo clínico.

Todas las RA que ocurran durante el estudio, hasta finalizar el período de seguimiento, sean atribuidos o no a la medicación del estudio, serán evaluados por el investigador y registrados con detalle en el CRD. Se registrarán datos de descripción del AA, fecha de

inicio y fin, gravedad/intensidad, evaluación de causalidad con el medicamento de investigación, la evolución, el desenlace del AA y las medidas adoptadas (tratamientos, exploraciones complementarias adicionales) incluidas las adoptadas con respecto al medicamento en investigación (ej: suspensión). Todos los AA independientemente de la relación de causalidad, serán seguidos hasta su resolución o hasta que se considere estable. Se dejará a criterio del investigador si considera que el AA sea de suficiente gravedad como para requerir la retirada del paciente del tratamiento. Los pacientes también podrán retirarse voluntariamente si perciben como AA no tolerable. Se entregará a todos los pacientes una tarjeta de participación en el estudio, con un número de teléfono para contactar con los investigadores en caso de producirse algún AA.

El desenlace de las RAs, será evaluado de la siguiente forma:

- Resuelto
- Mejoría
- Sin cambios
- Empeoramiento
- Muerte

Y la actitud tomada con respecto a la medicación de estudio:

- Ninguna;
- Abandono;
- Interrupción;

11.6 Embarazos

Todas las niñas mayores de 12 años, así como aquellas menores de 12 años con antecedente de menarquia o Tanner IV deben tener una prueba de embarazo negativa en el momento de la inclusión.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado mientras dure el estudio y hasta 30 días después. Se indicará que a las mujeres que participan en el estudio o la pareja del hombre que participa en el estudio, en caso de quedar embarazada, deben informar inmediatamente de ello al investigador. En tal caso, se suspenderá de inmediato la medicación.

Cada embarazo que ocurra deberá ser notificado al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor en un plazo de 24 horas desde su conocimiento. El embarazo deberá seguirse para determinar el resultado, incluyendo finalización

espontánea o voluntaria, detalles del nacimiento, y la presencia o ausencia de cualquier defecto como anomalía congénita o complicaciones para la madre y/o recién nacido. Los resultados del embarazo deben registrarse también para las mujeres parejas de un paciente hombre que esté participando en el estudio. Si el desenlace del embarazo cumple criterios de AAG o si el recién nacido presenta un AAG se seguirán los procedimientos descritos para la notificación de AAG.

11.7 Procedimiento para la notificación de los acontecimientos adversos graves

En caso de que se produzca un AAG, el investigador lo comunicará al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor en un plazo máximo de 24 horas a partir del momento en que tenga conocimiento de él.

Así mismo, el investigador cumplimentará y firmará el formulario de notificación de AAG que se enviará por fax o correo electrónico a:

<p style="text-align: center;">Responsable de Farmacovigilancia</p> <p style="text-align: center;">Dra. Irene García García</p> <p style="text-align: center;">Unidad de Ensayos Clínicos</p> <p style="text-align: center;">H. Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid</p> <p style="text-align: center;">irene.ucicec@gmail.com</p> <p style="text-align: center;">Teléfono +34912071466 /Fax +34912071466</p>

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor revisará el formulario recibido y, si procede, solicitará información adicional al investigador. El investigador proporcionará información al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor siempre que se le solicite y, en cualquier caso, cuando cambie su evaluación inicial en cuanto a gravedad o causalidad. Para comunicar la información de seguimiento se seguirá el procedimiento de notificación descrito previamente.

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor llevará un registro detallado de todos los AAG que le sean comunicados por los investigadores.

11.8 Procedimiento para la notificación de los acontecimientos adversos graves e inesperados (RAGI)

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor, notificará todas las sospechas de RAGI de acuerdo a la normativa vigente sobre ensayos clínicos a la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a los comités éticos (CEIm) y a las autoridades sanitarias de las respectivas Comunidades Autónomas en un plazo máximo de quince (15) días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de las mismas. Cuando la RAGI haya ocasionado la muerte del paciente o puesto en peligro su vida, la notificación se realizará en un plazo máximo de siete (7) días naturales a partir del momento en el que se tenga conocimiento de la misma. Se complementará la información pertinente relativa a los hechos posteriores en un plazo de ocho (8) días.

La información mínima inicial para la notificación de un acontecimiento adverso debe incluir lo siguiente:

- Acontecimiento adverso y fecha de comienzo del mismo.
- Iniciales, sexo y edad (o fecha de nacimiento) del paciente.
- Información sobre el tratamiento recibido.
- Nombre y dirección del médico que realiza la notificación.
- Relación de causalidad con la medicación en estudio

12. ASPECTOS ETICOS

12.1 Normas generales y particulares para los investigadores.

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas del cuaderno de recogida de datos.

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para Estudios Clínicos y evaluación de fármacos en humanos, que figuran en la última versión de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil Octubre 2013, Anexo 2), revisada en las sucesivas asambleas mundiales, y la actual Legislación Española en materia de Estudios Clínicos (Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

12.2 Consentimiento informado.

Todos los pacientes adultos, así como los pacientes mayores de 12 años y los padres/tutores legales de los menores de 12 años, serán informados antes de iniciar el estudio de los objetivos, procedimientos e incomodidades relacionadas con los mismos, así como de los riesgos del estudio según una hoja de información.

En cualquier momento, el paciente podrá revocar el consentimiento informado para el tratamiento de sus datos personales, dirigiéndose directamente al investigador.

12.3 Dispositivos de seguridad y confidencialidad.

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal.

La confidencialidad de los datos personales obtenidos estará amparada, respetando en todo momento los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas, y lo establecido por la legislación aplicable, básicamente Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), la Ley 41/2002 reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria y la Ley 14/1986 General de Sanidad.

13. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

13.1 Responsabilidades de los participantes en el estudio

13.1.1 Normas para los sujetos participantes

El sujeto participante deberá seguir las indicaciones de los investigadores y comunicar cualquier eventualidad a los mismos.

El sujeto será debidamente informado de las prohibiciones o restricciones a las que deberá atenerse durante la realización del ensayo. El incumplimiento de estas recomendaciones implicará el abandono del estudio.

Todos los sujetos participantes en el estudio tienen derecho a abandonar el estudio en cualquier momento, retirando su consentimiento, sin tener que justificar esta decisión y sin que ello le suponga detrimento alguno en su seguimiento clínico. Si esto ocurre, el investigador intentará que el sujeto realice todas las evaluaciones necesarias para asegurar que no se presentan acontecimientos adversos y para garantizar un seguimiento apropiado en el caso de que se haya presentado algún tipo de problema.

13.1.2 Normas para el personal investigador

El investigador se compromete a cumplir con las normas establecidas en la legislación vigente en materia de ensayos clínicos.

13.1.3 Cumplimiento del protocolo

Se deberán evitar las desviaciones del protocolo. Si éstas ocurren, el investigador deberá informar al monitor y las implicaciones de dichas desviaciones serán revisadas y discutidas entre el equipo investigador. Las desviaciones del protocolo serán documentadas especificando los motivos, fecha, acción tomada, y el impacto en el paciente y en el ensayo. La documentación relativa a las desviaciones del protocolo será guardada en el Archivo del investigador.

13.2 Monitorización, auditoría e inspección

El estudio será monitorizado por la Fundación SEIMC-GESIDA, quien elaborará un plan de monitorización adecuado para el estudio. Se realizarán visitas regulares y llamadas

telefónicas a los investigadores. Durante las visitas, el monitor deberá revisar los registros originales de los pacientes, los registros de existencia de medicación y la conservación de los documentos. Además, el monitor deberá evaluar los procedimientos del estudio y discutir los eventuales problemas con el investigador. Durante el curso del estudio, se podrán llevar a cabo visitas de auditoría en los centros participantes. El investigador permitirá el acceso directo a los datos/documentos fuente para las tareas de monitorización, auditoría, revisión por el CEIm e inspección por las Autoridades Sanitarias.

13.3 Documentación del estudio

La documentación relativa al estudio (protocolo, CRD, CI, IB, autorizaciones, ...) será archivada en la Unidad de Ensayos Clínicos del H. Universitario La Paz durante el estudio en un lugar seguro y fácilmente accesible por el equipo investigador. Toda la información contenida en informes clínicos, histológicos, bioquímicos y moleculares, observaciones u otras actividades es necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. El monitor archivará estos documentos originales/ fuentes. Ejemplos de estos documentos son historial hospitalario, notas de laboratorio, memorándums, diario del paciente, listas de comprobaciones de evaluación, registro de dispensación del medicamento u otros documentos de farmacia, registro de los datos obtenidos de aparatos automatizados, archivos digitalizados de las fotografías, radiografías, etc.

13.4 Manejo y archivo de datos

Se diseñará y creará un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe).

Únicamente los investigadores conocerán los datos (iniciales del paciente y número de historia) que puedan identificar a los pacientes. Las iniciales y el número de historia del paciente se separarán del resto del cuaderno, y no serán introducidos en la base de datos del estudio. El paciente será identificado mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). La colección y el manejo de muestras seguirá las indicaciones establecidas en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Es responsabilidad de los investigadores la preparación de un manuscrito en un plazo máximo de 6 meses a contar desde que se cierre la base de datos del estudio para su publicación en una revista de la especialidad. Los datos globales serán utilizados en publicaciones en congresos o revistas científicas/médicas, en las que se hará referencia

al estudio y al grupo investigador.

En el momento de su registro se asignará a cada paciente un Número de Paciente. Este Número de Paciente y las iniciales del paciente (primera letra del nombre, primer apellido y segundo apellido) se anotarán en el CRD.

El investigador será responsable de conservar la información adecuada acerca de cada paciente de forma que las autoridades sanitarias puedan tener acceso a dicha información si así fuera preciso. Estos registros deberán conservarse de manera confidencial durante el período de tiempo legalmente ordenado por la normativa vigente.

13.5 Condiciones de publicación

Toda la información procedente del estudio será considerada confidencial. El Investigador Principal asume el conjunto de responsabilidades ligado a esta función, y a la propiedad exclusiva de los resultados del estudio, que podrá explotar libremente, comprometiéndose a publicar los resultados del estudio en una revista científica o a ponerlos a disposición del público tal y como establece la Declaración de Helsinki en el punto 27: "Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación"

13.6 Procedimiento para las modificaciones del protocolo

Cualquier modificación al protocolo debe documentarse por escrito en forma de enmienda. Las enmiendas estarán debidamente identificadas por su número de orden cronológico, fechadas y firmadas por el promotor y el investigador. Si las modificaciones son relevantes, el Promotor deberá solicitar autorización al CEIC de Referencia y a la AEMPS, según establece la normativa vigente.

13.7 Comité ético de investigación con medicamentos (CEIm)

El protocolo y los documentos de consentimiento informado serán evaluados por el

CEIm del H. Universitario La Paz cuya composición es ya conocida y acreditada por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid (<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/ceicsacreditadoses.pdf>). La decisión del CEIC referente al desarrollo del estudio se le facilitará por escrito al investigador; una copia de dicha decisión deberá ser remitida al promotor.

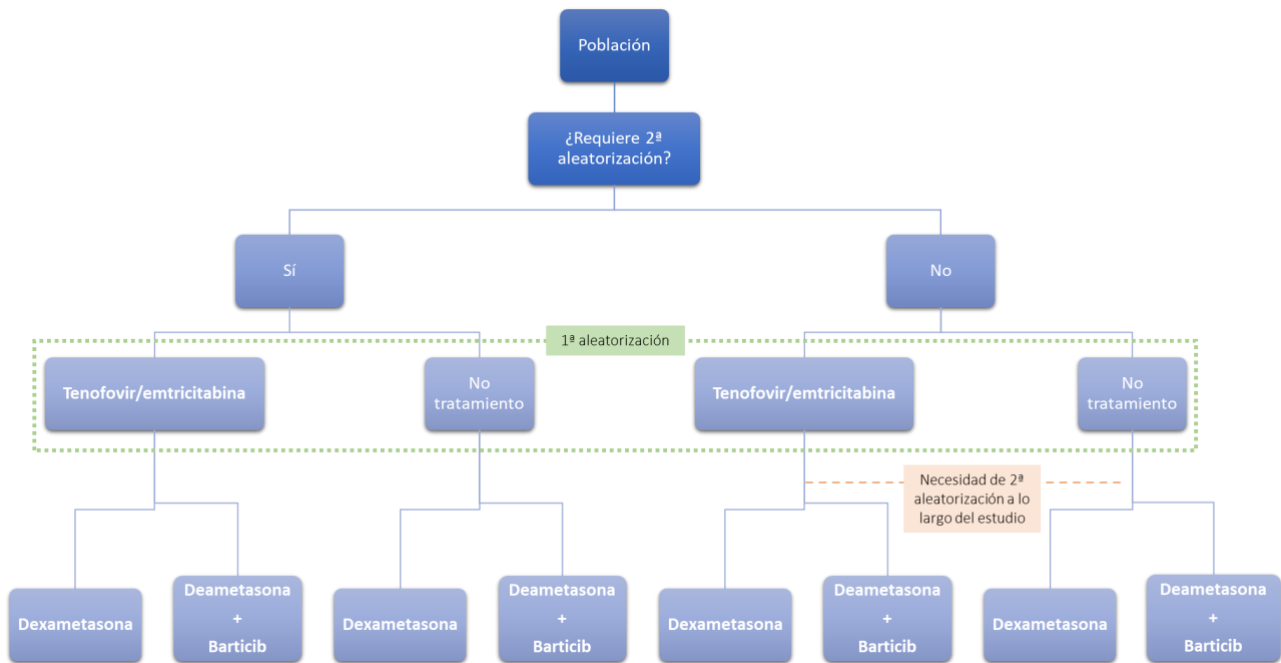
El promotor presentará los informes requeridos de progreso del estudio al CEIm, y comunicará las sospechas de reacción adversa graves e inesperadas. A la terminación del estudio, el promotor deberá informar de ello al CEIm.

14. ANALISIS ESTADÍSTICO

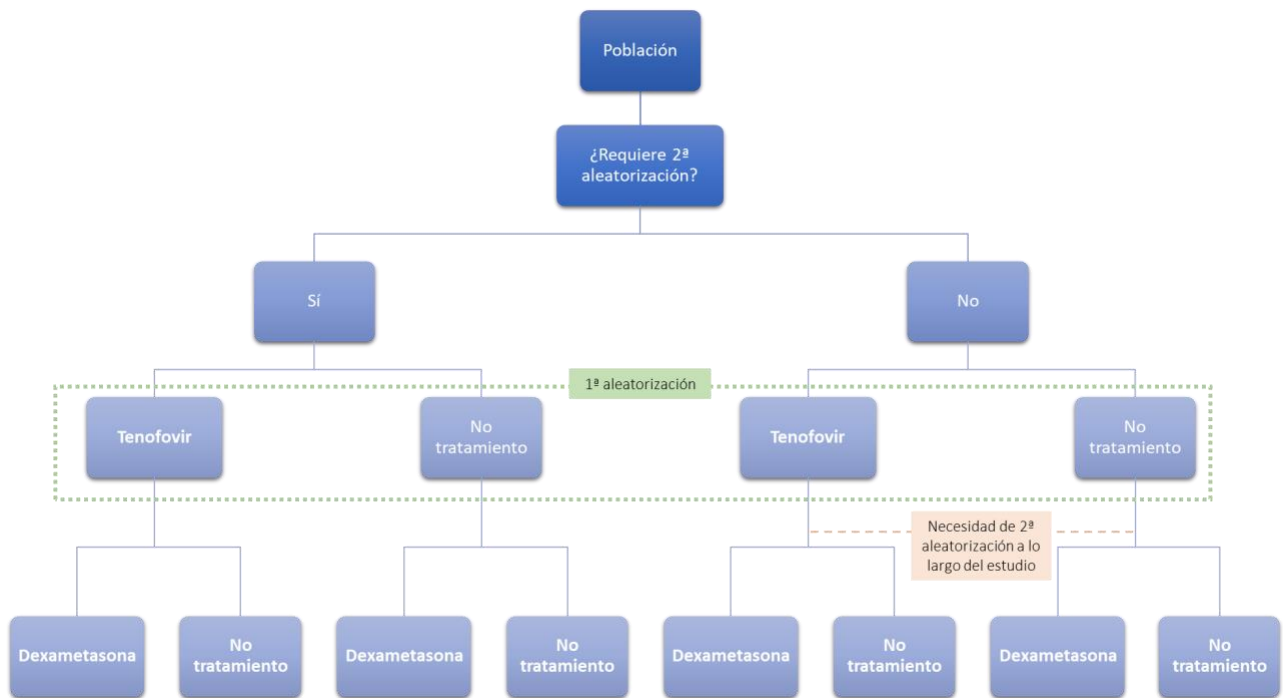
Se realizará un análisis descriptivo-univariante de todas las variables clínicas y analíticas estudiadas. Éstas se presentarán en frecuencias absolutas y relativas en caso de variables cualitativas y las principales medidas de centralización y dispersión (media, desv. típica, mediana, mínimo, máximo, rango intercuartílico (RI) e intervalo de confianza al 95% (IC95%)), en caso de variables cuantitativas. Previo a la aplicación de cualquier técnica estadística, se estudiará la normalidad de las variables mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnof para seleccionar la prueba estadística más adecuada para cada caso.

Para comparaciones de muestras independientes y la comparación de los grupos finales de tratamiento, se utilizará el test Chi-Cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher para tablas 2x2 o razón de verosimilitud en tablas mXn, en caso necesario) si se trata de variables cualitativas y el test T_Student, ANOVA de un factor o sus equivalentes no paramétricos U de_Mann-Whitney, prueba de Kruskal-Wallis en caso de variables cuantitativas, y ,en caso de comparaciones múltiples, se aplicará la corrección de Bonferroni.

Cohorte de adultos: La variable principal del estudio de la cohorte de adultos es la mortalidad a los 28 días. En primer lugar se realizará un análisis comparativo entre las comparaciones principales previstas, que incluirán a los grupos de pacientes con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato vs no tratamiento primeramente, y Dexametasona vs Dexametasona + Baricitinib en segundo lugar (ver figura). Para evaluar el efecto del tratamiento sobre la variable principal del estudio (mortalidad a los 28 días) se ajustará un modelo de regresión logística (tomando como variable respuesta esa mortalidad) ajustado por variables de referencia que se detallarán en el Plan de Análisis estadísticos (PAE), tales como sexo y edad, intentando evitar posibles sesgos previos. La interpretación de este modelo logístico se presentará a través de riesgos relativos (RR). Los análisis secundarios se detallarán en el Plan de Análisis estadísticos (PAE).



Cohorte de niños: La variable principal del estudio de la cohorte de pacientes es el empeoramiento del paciente, definida por el incremento del requerimiento de oxígeno o la progresión radiológica o el cambio de tratamiento o la necesidad de ingreso en pacientes ambulatorios o la necesidad de ingreso en UVI o la muerte. En primer lugar se realizará un análisis comparativo entre las comparaciones principales previstas, que incluirán a los grupos de pacientes con Tenofovir vs no tratamiento primeramente, y Dexametasona vs no tratamiento en segundo lugar (ver figura). Para evaluar el efecto del tratamiento sobre la variable principal del estudio (empeoramiento del paciente) se ajustará un modelo de regresión logística (tomando como variable respuesta ese empeoramiento) ajustado por variables de referencia que se detallarán en el Plan de Análisis estadísticos (PAE), tales como sexo y edad, intentando evitar posibles sesgos previos. La interpretación de este modelo logístico se presentará a través de riesgos relativos (RR). Los análisis secundarios se detallarán en el Plan de Análisis estadísticos (PAE).



Antes del inicio del ensayo clínico se elaborará un borrador del Plan de Análisis Estadístico (PAE). El PAE y el análisis se llevarán a cabo por el personal de la Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del H. Universitario La Paz (UCICEC).

ANEXO I: BIBLIOGRAFÍA.

1. Blasi, F., Tarsia, P., Mantero, M., Morlacchi, L. C., & Piffer, F. (2013). Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: Serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9(1), 55–64. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S41131>
2. d’Alessandro, M., Cameli, P., Refini, R. M., Bergantini, L., Alonzi, V., Lanzarone, N., Bennett, D., Rana, G. D., Montagnani, F., Scolletta, S., Franchi, F., Frediani, B., Valente, S., Mazzei, M. A., Bonella, F., & Bargagli, E. (2020). Serum KL-6 concentrations as a novel biomarker of severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26087>
3. Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., & Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? In *Journal of Autoimmunity*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
4. Sánchez Artola B, Barberán J. Cefditoreno: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias [Cefditoren: a reality for the treatment of community infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):407-412.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
6. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6):E1733. Published 2020 Jun 4. doi:10.3390/jcm9061733
7. Castillo-Mancilla JR, Meditz A, Wilson C, Zheng J-H, Palmer BE, Lee EJ, et al. Reduced immune activation during tenofovir-emtricitabine therapy in HIV-negative individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68:495–501.
8. Chien M, Anderson TK, Jockusch S, Tao C, Kumar S, Li X, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv* 2020; 382:727–7.
9. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia S-F, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *ANTIVIRAL RESEARCH* 2020; :104786.
10. Climent F, Calvo C, Guereta L, Pascual SI, De la Oliva P, Buitrago NM, Pérez-Martínez A. Fatal evolution of COVID-19 disease in a 5 month infant with comorbidities. (Submitted)
11. Clososki G, Soldi R, da Silva R, Guaratini T, Lopes J, Pereira P, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate: New Chemical Developments and Encouraging in vitro Biological Results for SARS-CoV-2. *J Braz Chem Soc* 2020; :1–5. <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20200106>

12. del Amo J et al. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, published online ahead of print, 26 June 2020 (open access).
13. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
14. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020; :117592.
15. Guo, L., Wei, D., Zhang, X., Wu, Y., Li, Q., Zhou, M., & Qu, J. (2019). Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752>
16. Jockusch S, Tao C, Li X, Anderson TK, Chien M, Kumar S, et al. Triphosphates of the Two Components in DESCovy and TRUVADA are Inhibitors of the SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv* 2020; 22:826–8.
17. Kam KQ, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa201.
18. Melchjorsen J, Risør MW, Søgaaard OS, O'Loughlin KL, Chow S, Paludan SR, et al. Tenofovir selectively regulates production of inflammatory cytokines and shifts the IL-12/IL-10 balance in human primary cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57:265–275.
19. Ministerio de Sanidad. INFORME TÉCNICO. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 6 de marzo 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200306_ITCoronavirus.V2.pdf.
20. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;151201070122004.
21. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA [Internet]*. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>.
22. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 2:m1966–15.
23. Phelan, Justin Stebbing. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4);

24. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C; on behalf of the Madrid Working Group for the Pediatric Screening and severity of COVID-19 in children in Madrid, Spain. (Submitted)ç
25. Tay MZ, Poh CM, nia LRX, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 2020; :1-12.
26. Twigg HL, Schnizlein-Bick CT, Weiden M, et al. Measurement of antiretroviral drugs in the lungs of HIV-infected patients. *HIV Ther* 2010;4(2):247-51.
27. Twigg HL, Weiden M, Valentine F, et al. Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Viral Burden in the Lungs of HIV-Infected Subjects. *J Infect Dis* 2008;197(1):109-16.
28. Uyeki, T. M., Bernstein, H. H., Bradley, J. S., Englund, J. A., File, T. M., Fry, A. M., Gravenstein, S., Hayden, F. G., Harper, S. A., Hirshon, J. M., Ison, M. G., Lynn Johnston, B., Knight, S. L., Mcgeer, A., Riley, L. E., Wolfe, C. R., Alexander, P. E., & Pavia, A. T. (2018). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza a I D S A G U I D E L I N E *Clinical Infectious Diseases* ® 2019;68(6):e1-47. *Clinical Infectious Diseases IDSA Influenza Clinical Guidelines, 2019, 68.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>
29. Van Rompay KKA, Singh RP, Pahar B, Sodora DL, Wingfield C, Lawson JR, et al. CD8+-cell-mediated suppression of virulent simian immunodeficiency virus during tenofovir treatment. *Journal of Virology* 2004; 78:5324-5337.
30. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 15 de Marzo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200315-sitrep-55-covid-19.pdf?sfvrsn=33daa5cb_6
31. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020. doi: 10.1002/ppul.24718.
32. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine, 382(8), 727-733.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

ANEXO II. DECLARACIÓN DE HELSINKI

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.
2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula «velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente», y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: «El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica».
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera

medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.
17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga. Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.
18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional. Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.
20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación. El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.
El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente

- 26.** En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente. Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.
- 27.** Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
- 28.** Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
- 29.** Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.
- 30.** La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias: Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un paciente las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.