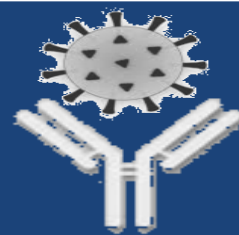


EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB EN LA NEUMONÍA INTERSTICIAL
CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA GRAVE SECUNDARIA A INFECCIÓN POR
SARS-COV-2: ESTUDIO DE COHORTES



**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB EN LA
NEUMONÍA INTERSTICIAL CON INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA GRAVE SECUNDARIA A INFECCIÓN POR
SARS-COV-2: ESTUDIO DE COHORTES**

TOCICOV-19

ENCEPP number: Pendiente

Version: V1.0

Fecha: 23/03/2020

Promotor: Fundación Investigación Biomédica Hospital Puerta de Hierro

ÍNDICE

1	ANTECEDENTES.....	3
2	OBJETIVOS:.....	5
2.1	Objetivo principal	5
2.2	Objetivos secundarios:	5
3	MÉTODOS.....	5
3.1	Diseño y ámbito del estudio	5
3.2	Sujetos de estudio	5
3.3	Periodo de observación	6
3.4	Descripción del tratamiento y definición de la exposición	6
3.5	Variables del estudio e instrumentos de medida	6
3.5.1	Características demográficas y basales	7
3.5.2	Características clínicas y analíticas de COVID-19.....	7
3.5.3	Variables relacionadas con el tratamiento	7
3.5.4	Variables de efectividad:	7
3.5.5	Variables de seguridad.....	8
3.6	Recogida y monitorización de datos	9
3.7	Duración estimada del proyecto:	9
3.8	Análisis estadístico.....	9
3.8.1	Análisis descriptivo	10
3.8.2	Medidas de frecuencia y asociación.....	10
3.8.3	Análisis inferencial.....	10
4	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	11
5	BIBLIOGRAFÍA	11

1 ANTECEDENTES

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, al igual que otros de la familia de los coronavirus, causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multi- orgánico. La mayoría de los casos de COVID-19 notificados hasta el momento debutan con cuadros leves. Sin embargo, algunos pacientes presentan un cuadro grave de la enfermedad con progresión de unos 10-15 días tras el inicio de síntomas hasta presentar insuficiencia respiratoria grave y progresiva que pone en riesgo la vida del paciente.

Se sabe que, en respuesta a la infección vírica, diversos factores del huésped desencadenan una respuesta inmune frente al virus. La respuesta inmunológica frente al virus desencadena una respuesta inflamatoria a nivel pulmonar y sistémico que inhibe su replicación, favorece el aclaramiento del virus e induce la reparación del daño tisular.

En la mayoría de los casos la infección queda limitada a un cuadro caracterizado por síntomas leves e inespecíficos como tos, fiebre, malestar general. Sin embargo, esta respuesta inmune puede descontrolarse y ser a su vez responsable del daño tisular, de la insuficiencia funcional y la reducción de la capacidad pulmonar. Esto explica que algunos pacientes progresen a una fase inflamatoria localizada a nivel pulmonar que se manifiesta como una neumonía vírica intersticial caracterizada por fiebre, tos seca e insuficiencia respiratoria, con alternaciones radiológicas y analíticas características, pero sin marcada elevación de los parámetros de inflamación sistémica. Una minoría de pacientes progresa a una tercera fase más grave que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar, caracterizado por la presencia de niveles elevados de citoquinas y marcadores de inflamación sistémica como IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína C-reactiva, ferritina y d-dímero, entre otros. En esta fase el paciente puede progresar a un cuadro de shock, fallo respiratorio y multiorgánico con potencial desenlace fatal. Se ha postulado la utilidad de los agentes inmunomodulares en esta fase para prevenir el desarrollo del fallo multiorgánico.

Entre los tratamientos capaces de modular la respuesta inflamatoria está el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal frente a la IL-6 autorizado en el tratamiento de diferentes formas de artritis y en el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con CART. Este fármaco no actúa directamente frente al virus, pero por su mecanismo de acción se ha postulado que podría ayudar a controlar el proceso inflamatorio en pacientes con infecciones pulmonares graves bloqueando el SIRS causado por el virus en pacientes con niveles elevados de IL-6.

Tocilizumab ha sido utilizado en China y en Italia para el manejo de los pacientes infectados por Covid-19. El 3 de marzo de 2020, tocilizumab (TCZ) se incluyó en el

séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento para SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China. Alrededor de 500 pacientes con SARS-CoV-2 han sido tratados con TCZ en Wuhan. Sin embargo, TCZ no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2. A pesar de las incertidumbres existentes, tocilizumab es uno de los tratamientos experimentales identificados por la AEMPS y el Ministerio de Sanidad en su protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Existe, por tanto, la necesidad de generar evidencia clínica que avale la efectividad y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

En la actualidad hay 3 estudios llevados a cabo por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ más medicación estándar. Además, está previsto que el inicio de un nuevo ensayo clínico promovido por Roche, el laboratorio titular de la autorización de comercialización de tocilizumab en Europa, y se espera que participen diferentes centros en España. Estos estudios aportarán evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab en este contexto. Sin embargo, son necesarios resultados a más corto plazo que den aval a las decisiones en la práctica clínica.

En este sentido, consideramos que un estudio de cohortes generará una evidencia controlada y rápida de la experiencia actual, y ayudará a resolver las incertidumbres más relevantes a las que se enfrentan los clínicos en la práctica clínica actual. En el Hospital Universitario Puerta de Hierro existe una amplia experiencia de uso de tocilizumab en esta situación clínica por parte de los responsables de la Unidad de Infecciosas del Servicio de Medicina Interna y Neumología. Hasta la fecha se han tratado un número aproximado de 72 pacientes con neumonía por SARS-CoV2 y distrés respiratorio, con resultados preliminares que indican un porcentaje de éxito de tratamiento (considerando éxito como no ingreso en UCI o muerte) entorno al 78%. Sin embargo, tanto el uso como el seguimiento de los pacientes ha sido muy variable.

Dado el uso incremental de este tratamiento, se ha considerado necesario estandarizar su uso y el seguimiento clínico de estos pacientes. Con este objetivo, se ha elaborado un protocolo local de uso y seguimiento de pacientes tratados con tocilizumab. Esto permitirá generar una evidencia más sólida sobre la efectividad de tocilizumab en el tratamiento de la neumonía intersticial por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria grave atendidos en la planta de hospitalización para prevenir la necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI. Por otro lado, en este contexto de uso se investigará el valor pronóstico y/o predictivo de respuesta de la IL-6. El análisis de esta información permitirá identificar mejor los pacientes

que pueden beneficiarse de este tratamiento, algo particularmente relevante en el contexto de incertidumbres al respecto, así como de importantes restricciones de suministro de tocilizumab.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo principal

Evaluar la efectividad y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de la neumonía intersticial por COVID19 con insuficiencia respiratoria grave atendidos en la planta de hospitalización para prevenir la necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI.

2.2 Objetivos secundarios:

- Identificar las características clínicas que predicen una respuesta favorable al tratamiento con tocilizumab en pacientes con neumonía intersticial severa (con insuficiencia respiratoria grave) por COVID19.
- Evaluar el valor predictivo y pronóstico de la IL-6 en este contexto clínico.

3 MÉTODOS

3.1 Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio con medicamentos post-autorización multicéntrico prospectivo de cohortes. Un porcentaje de los pacientes que se incluyan en esta cohorte (los primeros) serán reclutados de forma retrospectiva, por lo que, el diseño global del estudio es ambispectivo.

A partir de los pacientes ingresados en el hospital por COVID-19 con diagnóstico de neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave se seleccionarán dos cohortes en base a su exposición (o no) a tratamiento con tocilizumab.

El estudio se realizará en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de las plantas COVID.

El estudio será coordinado por la Dra. Ana Fernández Cruz (Unidad de Infecciosas. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) y por la Dra. Arantxa Sancho López (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

En una primera fase: los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de forma retrospectiva a partir del registro de pacientes COVID de los hospitales participantes. Posteriormente se incluirán los pacientes de forma prospectiva hasta alcanzar el número de pacientes necesarios.

Toda la información se recogerá a partir de la historia clínica del paciente.

3.2 Sujetos de estudio

Criterios de inclusión

Se incluirán en este estudio aquellos pacientes atendidos en los centros participantes, que reúnan los siguientes criterios:

- Neumonía intersticial documentada con insuficiencia respiratoria grave (escala de gravedad respiratoria COVID = 2).
- Deterioro rápido de los intercambios respiratorios sin posibilidad inmediata de ventilación no invasiva (CPAP) o invasiva (escala de gravedad respiratoria COVID = 3). Ver anexo 1.
- Empeoramiento de los intercambios respiratorios como para requerir apoyo no invasivo o invasivo de ventilación (escala de gravedad respiratoria COVID ≥ 3).
- Paciente que, en base a su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI según criterios locales.

3.3 Periodo de observación

Los pacientes serán seguidos por sus respectivos médicos según la práctica clínica. Tras el inicio del tratamiento se recogerán datos de los días 1, 3, 7, 15 y 28 post tratamiento.

Adicionalmente se realizarán determinaciones seriadas de niveles de Interleukina 6 en las dos cohortes de pacientes previstas (tratados vs no tratados), en el momento de la inclusión, el día 1, 3 y 7.

3.4 Descripción del tratamiento y definición de la exposición

Factor de exposición: Tratamiento con tocilizumab.

Ante la emergencia de la situación actual, podría ser de interés a la vista de las nuevas opciones terapéuticas disponibles en un futuro, la posible incorporación en este estudio de otros fármacos con un mecanismo de acción similar al fármaco a estudio (tocilizumab), entre otros salirumab como inhibidor de los receptores de IL-6.

La decisión de tratar y la elección del tratamiento, incluida la duración del tratamiento y el uso de otros tratamientos concomitantes concomitante, quedará totalmente a discreción del médico en base a las directrices establecidas en cada Centro o a las recomendaciones nacionales en relación al tratamiento del COVID-19¹.

3.5 Variables del estudio e instrumentos de medida

Se recogerán los datos basales de los pacientes y del seguimiento hasta 4 semanas después del fin de tratamiento (para la cohorte de pacientes tratados con tocilizumab) y hasta las 4 semanas después de la inclusión en el estudio (para la cohorte de pacientes no tratados).

¹ <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

3.5.1 Características demográficas y basales

Se recogerán datos basales de todos los pacientes, en relación a su año de nacimiento y sexo y comorbilidades asociadas (HTA, DM, antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, antecedentes oncológicos, trasplantes e índice de Charlson).

Adicionalmente se recogerá información en relación a tratamientos concomitantes relacionados con el pronóstico: Inmunomoduladores e inmunosupresores, IECAs, ARA-II y Aines.

3.5.2 Características clínicas y analíticas de COVID-19

En el momento de la inclusión del paciente en el estudio, se recogerán aspectos relacionados con la infección:

- Fecha inicio síntomas
- Fecha PCR COV POSITIVO
- Fecha ingreso
- Existencia de otras Infecciones confirmadas concomitantes

En el momento de la inclusión del paciente en el estudio, y los días 1, 3, 7, 15 y 29 de seguimiento se recogerá información relacionada con su situación clínica, analítica:

- Constantes vitales: Tª, FR, Saturación de oxígeno, TA
- Exploración física: Auscultación pulmonar y presencia de edemas
- Necesidad de oxigenoterapia, modalidad (gafas nasales, gafas nasales de alto flujo, mascarilla, mascarilla con reservorio, VM, ECMO), flujo y FiO2.
- Pruebas de imagen disponibles
- Analítica: Linfocitos, Neutrófilos, Dímero D, Act protrombina, proteína C reactiva, LDH, GOT, Ferritina, IL6. (solo los días 1, 3 y 7) en el contexto de la práctica clínica.
- Tratamientos concomitantes relacionados con el COVID-19, fecha de inicio, fecha fin y posología.
- Localización del paciente (hospitalización, UCI, alta o exitus) y fecha del evento.

3.5.3 Variables relacionadas con el tratamiento

En todos los pacientes incluidos se recogerá información detallada de todos los tratamientos concomitantes relacionados con el COVID-19, incluida la fecha de inicio, fecha fin y posología.

Adicionalmente, en la cohorte de pacientes tratados con tocilizumab se recogerá: fecha inicio de tratamiento, fecha fin, posología, y si se discontinúa el motivo de la discontinuación.

3.5.4 Variables de efectividad:

Variable principal de efectividad

% de pacientes que presentan un evento el día 15.

Se define evento como: el ingreso en UCI por COVID-19 o el fallecimiento tras ingreso por COVID-19.

Variables secundarias de efectividad

% de pacientes que presentan un evento el día en los días 1, 3, 7 y 29.

Tiempo hasta el evento

Mortalidad en el día 28.

Mortalidad en el día 15.

% de pacientes con necesidad de oxigenoterapia en cada una de sus modalidades (gafas nasales, gafas nasales de alto flujo, mascarilla, mascarilla con reservorio, VM, ECMO)

Días libres de oxígeno hasta el día 28

Días sin ventilador en los primeros 28 días.

Tiempo de hospitalización

Cambio en los niveles analíticos: Linfocitos, Neutrófilos, Dímero D, Act protrombina, proteína C reactiva, LDH, GOT, Ferritina, IL6 los días 1, 3 y 7.

3.5.5 Variables de seguridad

% de pacientes que presentan un SAEs

Frecuencia de SAEs.

Se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio que serán registradas por los médicos responsables de los pacientes. EL registro se realizará a partir la historia clínica, desde la inclusión del paciente en el estudio hasta las 4 semanas posteriores.

Se define como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),
- Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

Adicionalmente se recogerán parámetros analíticos que a juicio del médico responsable del paciente estén relacionados con posibles efectos adversos durante las 4 semanas de seguimiento.

3.6 Recogida y monitorización de datos

Toda la información reseñada será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para esta cohorte. Para los enfermos retrospectivos, en los primeros meses del estudio se procederá a grabar sus datos en esta base. En el caso de los pacientes que se recojan prospectivamente, una vez que se compruebe que el enfermo cumple criterios de inclusión, el centro que lo recluta procederá a grabar sus datos basales y comunicará el reclutamiento del paciente al centro coordinador (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda). Este centro se encargará al principio de la monitorización de la base de datos global, empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico. Según la financiación disponible, se buscará monitorización externa de los datos, al menos de un porcentaje de los pacientes incluidos en base

3.7 Duración estimada del proyecto:

4 meses.

Cronograma del estudio

		ABRIL		MAYO		JUNIO	
ASPECTOS REGULATORIOS Y DOCUMENTALES	Version final del protocolo y documentación (CI)						
	Aprobación del estudio por el CEIm						
	Solicitud clasificación EPA a la AEMPS						
	Registro en ENCEPP						
	eCRD electrónico versión final						
ESTUDIO COHORTES	Recogida de datos						
DIFUSION Y RESULTADOS	Informe final de resultados						
	Publicación del estudio						

3.8 Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.) y con el paquete estadístico Epidat 3.1 Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

3.8.1 Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

3.8.2 Medidas de frecuencia y asociación

Se calculará la incidencia en expuestos (cohorte tratada con tocilizumab) y en no expuestos (cohorte no tratada), para cada una de las variables de efectividad expuestas anteriormente). A partir de estas se calculará para cada una de las variables las medidas de asociación el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y reducción relativa del riesgo (RRR), con sus IC95%. Adicionalmente se calcularán las odds ratios (OR).

Se estimará el RR ajustado por comorbilidades y factores pronósticos.

3.8.3 Análisis inferencial

Se calculará la proporción de pacientes con cada una de las variables de efectividad expuestas previamente en ambas cohortes (tratados vs no tratados).

Se aplicarán diferentes pruebas de hipótesis según la naturaleza de la variable. Estas pruebas son: prueba exacta de Fisher para variables categóricas, la T de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales.

Se utilizarán modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de ausencia de respuesta y eventos adversos graves. Se utilizará un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera la ausencia de respuesta o el desarrollo de eventos adversos

Tamaño muestral

Dadas las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio, se ha estimado que el porcentaje de eventos (ingreso en UCI o muerte) se sitúa entorno al 50%. En un análisis preliminar de los 52 primeros pacientes tratados con tocilizumab en nuestro Centro el porcentaje de eventos es del 32%. Considerando estas estimaciones el número de pacientes a incluir en nuestro estudio es de 128 pacientes por cohorte. Total de pacientes previstos: 256.

La estimación de tamaño muestral se ha realizado mediante el paquete Epidat 3.1. Quiere ello decir que, a partir de este tamaño muestral, se podrán empezar a obtener conclusiones fiables sobre la variable primaria de eficacia. No obstante, por la naturaleza de las cohortes que se pretenden seguir, el reclutamiento podría continuar de forma indefinida y para cada subproyecto que pueda derivarse de este estudio, se hará la estimación correspondiente del tamaño muestral requerido, con objeto de analizar su viabilidad.

4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Al tener la clasificación administrativa de EPA, sería válido para todos los Centros participantes.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios post-autorización con medicamentos. Se solicitará a la AEMPS una clasificación expeditiva del estudio como EPA.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

Los fármacos a estudio serán prescritos de acuerdo con la práctica habitual y los protocolos vigentes establecidos para el tratamiento del COVID-19. En el momento del diseño de este estudio, diferentes consensos publicados, establecen los criterios de tratamiento de los pacientes con tocilizumab. En este estudio solo se incluirán sólo este perfil de pacientes que, con los criterios actuales, son los que en el momento de la realización del estudio están siendo tratados.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Geng Li¹, Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92:424–432.
2. Hasan K. Siddiqi MD, MSCR , Mandeep R. Mehra MD, MSc , COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, Journal of Heart and Lung Transplantation (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
3. Xiaoling Xu et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>

4. Disponible en: <https://www.ser.es/nota-informativa-sobre-el-uso-de-tocilizumab-y-eculizumab-para-el-tratamiento-de-covid-19/>
5. Tratamientos disponibles para la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Link: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
6. Guía de manejo terapéutico y de soporte para pacientes con infección por coronavirus COVID-19. Edición 2.0, 12 de marzo de 2020. SIMIT

ANEXO 1. Escala de severidad respiratoria BRESCIA-COVID

Escala de severidad respiratoria Brescia-COVID	
0	Aire ambiente
1	Oxigenoterapia
2	Oxigenoterapia más 1 de los siguientes criterios: a) El paciente tiene sibilancias o habla entrecortada (no puede contar rápidamente hasta 20 después de una respiración profunda) en reposo o después de una actividad mínima (sentarse en la cama, ponerse de pie, hablar, tragar, toser) b) Frecuencia respiratoria > 22 con > 6L /minuto de O ₂ c) PaO ₂ <65 mmHg con > 6L /minuto de O ₂ c) Empeoramiento significativo de la radiografía de tórax (mayor densidad y extensión de infiltrados)
3	El paciente requiere ventilación nasal de alta frecuencia (HFNC), CPAP o VMNI
4	El paciente está intubado en CPAP o presión soporte
5	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO ₂ / FIO ₂ > 150 mmHg
6	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO ₂ / FIO ₂ ≤150 mmHg
7	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO ₂ / FIO ₂ ≤150 mmHg <i>más</i> infusión continua intravenosa de bloqueadores neuromusculares
8	El paciente está en ventilación mecánica controlada; PaO ₂ / FIO ₂ ≤150 mmHg <i>más</i> uno de los siguientes: a) Posición prono b) ECMO

ANEXO 2. Listado de Investigadores

Unidad de Infecciosas Medicina Interna

Dra. Ana Fernández Ruiz

Dra Elena Muñoz

Dr. Antonio Ramos

Dr. Alejandro Callejas

Servicio de Neumología

Dra Rosa Malo de Molina

Dr. Manuel Valle

Laboratorio de Medicina Interna

Dra Raquel Castejón,

Dra María Jesús Citores

Dra Silvia Rosado

Dr. Juan Antonio Vargas

Servicio de Farmacología Clínica

Dra Arantxa Sancho López

Dra Belen Ruiz Antorán

Dr. Gustavo Centeno