

CONTRATO DE COLABORACIÓN PARA UN ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO INICIADO POR INVESTIGADOR

En Valencia, a 08 de julio del 2020

CONTRATO ENTRE LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL CLÍNICO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA COMO PROMOTOR, la FUNDACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE VALENCIA y la Dra. Estrella Fernández PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO INVESTIGACIÓN CLINICA “Estudio de la aparición de cambios fibróticos pulmonares asociados a la infección por SARS-CoV-2”. Este proyecto ha recibido la aprobación del CEIM del Hospital Clínico Universitario de Valencia y la del del Hospital General de Valencia.

De una parte, Dña. Raquel Gálvez Balaguer con NIF 53.056.867-F mayor de edad, actuando en nombre y representación de la **FUNDACIÓN DE LA COMUNIDAD VALENCIANA HOSPITAL GENERAL PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA, DOCENCIA Y DESARROLLO DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD**, con CIF G-96.792.221 y con domicilio social en Valencia (46014) Avda. Tres Cruces, s/n. Dicha representación la ostenta en calidad de gerente de la misma, Dicha representación la ostenta en calidad de gerente de la misma, en virtud de Escritura de poder autorizada por el Notario de Valencia, D.Fernando Corbí Coloma, en fecha 14 de septiembre de 2017, con el número 2.150 de su Protocolo. , (En adelante denominada la “FUNDACIÓN”).

De otra parte, D. Andrés Cervantes Ruipérez, Director General de la **Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana, Fundación INCLIVA**, (en lo sucesivo denominado “**PROMOTOR**”) con NIF G-96886080, y domicilio en Avda. Menéndez Pelayo, 4 accesorio, 46010 Valencia, actuando en nombre y representación de la Fundación INCLIVA, por delegación de facultades del Patronato que tiene atribuidas mediante acuerdo de fecha 9 de mayo de 2017, según consta en escritura otorgada ante D. Fernando Pascual De Miguel, notario de Ilustre Colegio de Notarios de Valencia, de fecha 23 de mayo de 2017, número de Protocolo 1721/2017,

Y de otra parte, el Dr/a. Estrella Fernández Fabrellas del Servicio de Neumología del Hospital General de Valencia, en calidad de investigador/a principal, en su propio nombre e interés. (en adelante el **INVESTIGADOR PRINCIPAL**)

En adelante, referidos conjuntamente como “**las Partes**”.

Reconociéndose las partes la capacidad mutua necesaria para obligarse por este contrato, las partes:

EXPONEN

En adelante, referidos conjuntamente como “**las Partes**”.

Reconociéndose las partes la capacidad mutua necesaria para obligarse por este contrato, las partes:

EXPONEN

Que el Promotor está interesado en la realización del estudio “Estudio de la aparición de cambios fibróticos pulmonares asociados a la infección por SARS-CoV-2” y código INC-CVD-2020-019 (en lo sucesivo denominado “Estudio”), en el Hospital General de Valencia y bajo la dirección de la Dra. Estrella Fernández Fabrellas del Servicio de Neumología. Dicho estudio observacional se realizará de acuerdo con el Protocolo de Estudio (Anexo I). Dicho Protocolo está depositado en el CEIC del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Que el Hospital General de Valencia, organismo con personalidad jurídica propia, tiene como finalidad prestar servicios sanitarios y dispone entre sus unidades del **Servicio de Neumología**.

Que la Fundación es una entidad sin ánimo de lucro que persigue fines de interés general, y que tiene como objetivos, entre otros, el promover y favorecer la investigación biomédica, la docencia y el desarrollo científico, técnico y ético de las Ciencias de la Salud, inscrita en el Registro de la Comunidad Valenciana, Consellería de Justicia y Administraciones Públicas, con número 336(v) y que se encuentra incluida entre las entidades beneficiarias del mecenazgo relacionadas en el artículo 16 de la Ley 49/2002, de 23 de Diciembre, de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo y en el artículo 3 de la LEY 20/2018, de 25 de julio, de la Generalitat, del mecenazgo cultural, científico y deportivo no profesional en la Comunitat Valenciana.

ACUERDAN

- 1º La Fundación se compromete a velar para que la Dra. Estrella Fernández Fabrellas, en condición de Investigadora Principal, lleve a cabo el estudio antes citado, de acuerdo con las condiciones especificadas en el protocolo, disponiendo del preceptivo dictamen favorable del comité de ética de investigación clínica (CEIM) del Hospital Clínico Universitario de Valencia en fecha 14 de Mayo de 2020, Acta número 2020/149 y la autorización del Hospital General de Valencia. (26/06/2020).

La duración estimada del estudio es de **13 meses** a partir de la fecha del contrato o hasta que todos los sujetos incluidos finalicen su participación en el estudio según lo estipulado en el protocolo del estudio. La duración del estudio puede acortarse si se da alguno de los supuestos de cancelación recogidos en el punto 11.

- 2º La Fundación se compromete a velar porque el Investigador/a cumpla las normas internacionales relativas a la realización de estudios randomizados, recogidas en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y a colaborar en la realización de las visitas de monitorización del/de la monitor/a del estudio, las auditorías de auditores designados por el Promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias competentes.
- 3º El Promotor se compromete a no iniciar en la Fundación ninguna actividad relacionada con el reclutamiento de sujetos del estudio hasta que no cuente con el preceptivo dictamen favorable del CEIC correspondiente, la equivalente autorización del Hospital General de Valencia, y la firma de contrato.
- 4º Las partes se comprometen a colaborar y a informarse recíprocamente con relación al estudio.
- 5º El Promotor tiene la intención de incluir en este centro un mínimo de **26 pacientes**.
- 6º El estudio **no tiene remuneración económica** alguna entre las partes.

7º El Promotor hace constar que, con relación a la realización de este estudio en la Fundación, no se han establecido ni se establecerán acuerdos ajenos ni paralelos a este contrato con el Investigador Principal ni investigadores colaboradores de la Fundación, de los que se deriven compensaciones económicas adicionales u otro tipo de contraprestaciones. Se excluyen de esta cláusula los gastos de reuniones para la organización del estudio, así como las facilidades que en el futuro el Promotor pueda disponer para la divulgación de los resultados obtenidos en el estudio en reuniones y publicaciones científicas.

8º La Fundación garantiza que el Investigador Principal y sus colaboradores, el Promotor y así como los monitores y/o auditores designados por el Promotor garantizan que: los datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el estudio se tratarán de acuerdo con las previsiones establecidas el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de datos de carácter personal, y la normativa que la desarrolla; se mantendrá el anonimato de los sujetos incluidos en el estudio y la protección de su identidad; no se cederá ningún dato de carácter personal de los sujetos del estudio, excepto en aquellas circunstancias que permita la ley.

La Fundación se compromete a velar para que el Investigador trate la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, a velar por la circulación restringida de esta información y a hacerse responsable de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que deban tener acceso a ella de acuerdo con lo que se establece en este contrato.

Los monitores y/o auditores designados por el Promotor podrán acceder a la información y documentación clínica sobre los sujetos incluidos en el estudio que esté en la Fundación, a fin de verificar la exactitud y la fiabilidad de los datos facilitados por el Investigador Principal, pero no deben recoger los datos personales de identificación de los sujetos del estudio. La Fundación también facilitará el acceso a estos datos a los inspectores de las autoridades sanitarias competentes.

- 9º Los resultados del estudio, así como todos los trabajos e informes realizados y todos los derechos de propiedad industrial derivados de este estudio, son propiedad exclusiva del Promotor.
- 10º Conforme a lo establecido en el apartado 3 del artículo 27 capítulo V de la ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, el Promotor se compromete a difundir, una vez finalizado el estudio, los resultados obtenidos, ya sean negativos o positivos, en medios de difusión de acceso público.

La publicación en revistas o libros científicos de los resultados por parte de la Investigadora Principal de la Fundación se tiene que efectuar de común acuerdo entre las dos partes; hay que facilitar al Promotor una copia del manuscrito u original para que pueda conocer su contenido y hacer las comprobaciones oportunas. El Promotor, en un plazo máximo de 30 días, debe comunicar al Investigador Principal si está de acuerdo o no con el contenido. Pasado este plazo sin que el Promotor haya respondido, se considerará que está de acuerdo y la Investigadora podrá proceder a su publicación. Si así lo solicita el Promotor, se podrá retrasar durante un periodo limitado de tiempo, que no podrá exceder los noventa (90) días, la presentación de los resultados o su entrega para ser publicados, con objeto de poder presentar la solicitud de una patente o adoptar otro tipo de medidas que el Promotor considere adecuadas para establecer y preservar sus derechos de propiedad.

El Promotor tiene que pedir las autorizaciones expresas correspondientes a la Fundación y al Investigador Principal para poder utilizar sus nombres en publicaciones científicas o en cualquier otro medio de difusión con finalidades comerciales o de divulgación.

- 11º La realización del estudio en la Fundación puede ser cancelada a instancias de una de las partes o de mutuo acuerdo en las circunstancias siguientes:

- a) Imposibilidad de incluir un mínimo de sujetos que permita la valoración final del estudio en un plazo razonable de acuerdo con las características del estudio.
- b) Si a partir de un análisis intermedio de los datos u otras informaciones disponibles se infiere que no es seguro o que no está justificado seguir realizando alguno de los procedimientos en investigación a los sujetos del estudio.
- c) Por incumplimiento de las obligaciones asumidas en este contrato por cualquiera de las partes contratantes.
- d) Por mutuo acuerdo entre las partes, manifestado por escrito.
- e) Por la voluntad de una de las partes, manifestada por escrito con un mínimo de un mes de antelación.

La Fundación garantizará la seguridad del sujeto, valorar la continuidad del tratamiento y el cumplimiento de la normativa legal vigente en la materia.

La Fundación deberá garantizar que la Investigadora Principal facilite al Promotor toda la documentación exigida por el Protocolo, las leyes y reglamentos aplicables, así como todos los equipos que le haya facilitado el Promotor en relación con el Estudio dentro de un plazo máximo de noventa (90) días tras la finalización o la rescisión anticipada del Contrato.

12º Publicación y Confidencialidad. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 9.1c) de la Ley 2/2015, de 2 de abril, de transparencia, buen gobierno y participación ciudadana de la Comunidad Valenciana, el texto del presente convenio de colaboración será objeto de publicación en la página web de la FIGUV, con excepción de los anexos, que tendrán carácter confidencial

13º Para resolver cualquier discrepancia que pudiese surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en este contrato, las dos partes se someten, con renuncia expresa al fuero que pudiese corresponderles, a la jurisdicción de los juzgados y tribunales del domicilio de la Fundación.

Y, para que conste y en prueba de conformidad, las partes firman este documento por cuadruplicado y a un solo efecto en el lugar y fecha arriba indicados.

POR EL PROMOTOR

Fdo.: D. Andrés Cervantes Ruipérez

POR EL INVESTIGADOR

Fdo.: Dra. Estrella Fernández Fabrellas
Servicio Neumología del Hospital General de Valencia

POR LA FUNDACIÓN

Fdo.: Dña. Raquel Gálvez Balaguer
GERENTE FUNDACIÓN

ANEXO I

TÍTULO.-

ESTUDIO DE LA APARICIÓN DE CAMBIOS FIBRÓTICOS PULMONARES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Versión 3.0 de 12 de mayo de 2020

INVESTIGADOR PRINCIPAL.-

Dr. Jaime Signes-Costa. Servicio de Neumología. HCUV. INCLIVA. Valencia.

COINVESTIGADORES.-

Dra. Belén Safont Muñoz.

Dra. Alba Mulet Arabí

Dra. Andrea Ballester Ferri

Dr. Antonio Quezada Reynoso

Dra. Natividad Blasco

RESUMEN DEL PROYECTO.-

El proyecto consiste en un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, que evaluará los cambios en la función pulmonar (espirometría forzada, medida de volúmenes pulmonares estáticos mediante pletismografía y test de difusión pulmonar de monóxido de carbono) que van a presentar los pacientes ingresados con neumonía causada por SARS-CoV-2 según el nivel de gravedad a las 4, 12, 26 y 52 semanas tras el alta hospitalaria. Las alteraciones restrictivas pulmonares se confirmarán mediante pruebas de imagen (TAC tórax alta resolución). La presencia de fenómenos de respuesta inmunitaria que conduzcan a fibrosis pulmonar se va a relacionar con variables demográficas, clínicas y una serie de marcadores biológicos, alguno de ellos ya descrito como coparticipes en la patogénesis de las enfermedades intersticiales pulmonares, en concreto de la fibrosis pulmonar idiopática.

INTRODUCCIÓN.-

La pandemia global por coronavirus SARS-CoV-2 ha golpeado con extrema dureza los sistemas sanitarios de prácticamente la totalidad de los países. El cuadro clínico ha abarcado un amplio abanico de cuadros clínicos, desde unos síntomas indistinguibles de un resfriado común hasta una neumonía bilateral con síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) precisando en un 5% de los

Versión 3.0 de fecha 12/05/2020

Página 1 de 8

casos¹ cuidados críticos con ventilación mecánica y protocolos de protección pulmonar como ventilación pronó y en ocasiones oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Desde el primer momento se hizo evidente que en los pacientes afectados de infección causada por SARS-CoV-2 era posible objetivar 2 cuadros fisiopatológicos, un proceso infeccioso cómo tal, indistinguible en la mayoría de ocasiones a los cuadros respiratorios virales; y otro proceso, mucho más complejo, de disregulación inmunitaria², caracterizado por elevación de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF α), IL-1 β , IL-6, IL-12, factor estimulante de las colonias de granulocitos (GCSF), etc. La presencia de linfocitos T helper activados (Th1) parece que provoca además un aumento de IFN γ , MCP1 y GCSF relacionado con el ingreso en UCI².

Lecciones extraídas de la anterior epidemia de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003, nos indican que una gran mayoría de los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad acabaron desarrollando una fibrosis pulmonar residual. Esta característica no la comparten con la mayoría de las infecciones pulmonares causadas por otros virus respiratorios. Un estudio³ describe que un 45% de los pacientes presentaron al mes de la infección lesiones en “vidrio deslustrado” en la TAC torácica de alta resolución. Otros estudios^{4,5}, que analizaban a los pacientes que se habían recuperado de la infección por SARS-CoV a los 3, 6 y 12 meses, mostraron que alrededor de un 30% presentaba características de fibrosis como cambios reticulares en el parénquima pulmonar. Los mecanismos patogénicos relacionados con el desarrollo de fibrosis pulmonar asociada a la infección por coronavirus en los pacientes que se recuperan no se conocen en profundidad. Algunos virus, como virus de Epstein- Barr (VEB), adenovirus o citomegalovirus (CMV) se han asociado a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) al detectar anticuerpos o restos de genes virales en los pulmones de estos pacientes⁶, aunque existe controversia sobre si los virus son capaces de desencadenar los mecanismos que provocarán cambios fibróticos pulmonares o simplemente crearán las condiciones para que un segundo estímulo los desarrolle.

Se ha visto en biopsias pulmonares de pacientes infectados por SARS-CoV, una disregulación en la respuesta a la curación del daño provocado. Aparecen sobreexpresadas distintas citoquinas proinflamatorias como IFN γ , TNF α , IL-6, IL-
Versión 3.0 de fecha 12/05/2020 Página 2 de 8

18, CXCL-10, MCP1 y TGF- β 7. Aunque el mecanismo que promueve esta fibrosis es complejo, parece que la sobreexpresión de EGFR sería el responsable de la anomalía en la vía de reparación del daño tisular que desarrollaría fibrosis pulmonar⁶

Bibliografía

- 1 Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 3 Xie L, Liu Y, Xiao Y, et al. Follow-up Study on Pulmonary Function and Lung Radiographic Changes in Rehabilitating Severe Acute Respiratory Syndrome Patients After Discharge. *Chest*. 2005;127(6):2119-2124. doi:10.1378/chest.127.6.2119
- 4 Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401 LP - 409. doi:10.1136/thx.2004.030205
- 5 Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261. doi:10.1378/chest.128.4.2247
- 6 Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(6):759-771. doi:10.1586/ers.10.73
- 7 Huang K-J, Su I-J, Theron M, et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-194. doi:10.1002/jmv.20255
- 8 Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Virol*. 2017;91(12):e00182-17. doi:10.1128/JVI.00182-17

HIPÓTESIS-

Nuestra hipótesis es que la infección respiratoria por SARS-CoV-2, que guarda similitud filogenética con el SARS-CoV, va a ser capaz de provocar cambios fibróticos pulmonares en un gran porcentaje de pacientes que hayan tenido una neumonía bilateral por este virus.

El estudio de la excesiva actividad fibroproliferativa observada en estos pacientes, a través de determinados biomarcadores, puede arrojar luz sobre los mecanismos responsables de la aparición de enfermedades fibrosantes criptogénicas, en concreto de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

OBJETIVOS.-

Objetivo 1: Analizar el número de pacientes que van a desarrollar cambios fibróticos pulmonares, a corto y medio plazo, tras sobrevivir a una infección pulmonar bilateral por SARS-CoV-2

Objetivo 2: Estudiar el grado de afectación de la función pulmonar, en concreto los cambios restrictivos de la capacidad funcional y las alteraciones de la difusión y su relación con las variables clínicas.

Objetivo 3: Examinar los marcadores biológicos en los pacientes que presentarán esta disregulación de la respuesta curativa que dará lugar a fenómenos fibrosantes pulmonares.

METODOLOGÍA.

Tipo de estudio.-

Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional.

Ámbito de aplicación.-

Hospitales que han atendido pacientes por neumonía bilateral provocada por SARS-CoV-2.

Centros participantes:

- Comunidad Valenciana
 - Hospital Clínico Universitario de Valencia.
 - Hospital General Universitario de Valencia
 - Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia:
 - Hospital Arnau de Vilanova de Valencia
 - Hospital de la Ribera
 - Hospital San Juan de Alicante
 - Hospital de Vinalopó
 - Hospital de Elda
 - Hospital Vega Baja de Alicante
 - Hospital General de Castellón
- Comunidad de Madrid
 - Hospital Clínico San Carlos
- Murcia
 - Hospital Virgen de la Arrixaca

- Hospital Los Arcos del Mar Menor
- Andalucía
- Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

Análisis.-

* Características demográficas y clínicas previas: Edad, sexo, tabaquismo, antecedentes (hipertensión, diabetes, cardiopatías, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cerebrovasculares, neoplasias, insuficiencia renal crónica, inmunodeficiencias) y medicación crónica.

* Signos y síntomas de la enfermedad y tiempo desde inicio: fiebre, disnea, tos, producción de esputo, cefalea, congestión nasal, anosmia, ageusia, odinofagia, náuseas o vómitos, mialgias, artralgias, escalofríos)

* Estratificación severidad radiológica: basado en el "radiographic assessment of lung edema"(RALE score) con 4 grados: normal, leve, moderada y severa.

* Evolución clínica: días de ingreso hospitalario, estancia en UCI, medicación administrada (retrovirales, antibióticos, antitrombóticos, inmunomoduladores, etc) y complicaciones.

* Terapias respiratorias empleadas: oxígeno suplementario convencional, terapia de oxígeno de alto flujo con cánulas nasales, ventilación mecánica no invasora, ventilación mecánica (VM), VM con técnicas de protección pulmonar (prono), ECMO.

* Marcadores biológicos: Hemograma y bioquímica convencional que incluye enzimas hepáticas, LDH, CPK. Parámetros de inflamación/infección (ferritina, dímero D, fibrinógeno, procalcitonina, PCR).

* En algunos centros: Niveles de citoquinas (TNF-alfa, IL- 1beta, IL6). Parámetros biológicos relacionados con vías moleculares de la patogénesis de fibrosis pulmonar (periostina, metaloproteasas 1 y 7, osteopontina, anti-vimentina, HSP-70, sEGFR, sHER1, sErbB1 VEGF-A).

Criterios de inclusión.-

Pacientes ingresados por neumonía bilateral provocada por SARS-CoV-2 (confirmado por PCR), edad mayor de 18 años, aceptación del consentimiento informado, expectativa de vida mayor de 1 año.

Criterios de exclusión.-

Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad intersticial pulmonar,

Versión 3.0 de fecha 12/05/2020

Página 5 de 8

imposibilidad de acudir a las visitas de revisión.

Pruebas funcionales respiratorias.-

Se realizarán en los laboratorios de exploración funcional de neumología de los centros participantes con los protocolos habituales.

- + Espirometría forzada, con test broncodilatador.
- + Volúmenes pulmonares estáticos (TLC, FRC) mediante pletismografía corporal.
- + Capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO).
- + Gasometría arterial y/o saturación arterial oxihemoglobina.
- + Test de 6 minutos marcha.

Pruebas de imagen.-

- + Radiografía de tórax.
- + TAC torácica de alta resolución, cortes de 1 mm, en posición supina, recolección de imágenes durante la inspiración. Analizar la presencia, distribución y extensión de anomalías pulmonares como opacidades en vidrio deslustrado, consolidación de espacio aéreo y fibrosis. Se solicitará cuando existan alteraciones persistentes del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax y/o pruebas funcionales respiratorias alteradas (FVC<80% sin FEV1/FVC<70 y/o DLCO<80%; de los valores previstos por edad, sexo, altura y peso).

Muestras para biobanco (en algunos centros).-

A un subgrupo de pacientes se les solicitará de forma explícita y específica (consentimiento informado propio) su autorización para extracción de muestras biológicas (suero, vías respiratorias altas, vías respiratorias bajas) que se depositarán en el biobanco INCLIVA que forma parte de la Red Valenciana de Biobancos (RVB) y de la Plataforma Red Nacional de Biobancos (PT13/0010/0004) ISCIII o en los biobancos de los centros adscritos.

Cálculo del tamaño muestral.-

Utilizando el comando 'nsize' de Stata 12.1, estimamos a raíz de los datos publicados por Hui DS et al⁵, quienes describen una proporción de alteraciones radiológicas fibróticas en la RX de tórax en los pacientes que sobrevivieron al SARS en 2003 del 27.8% y asumiendo un error máximo del 5% y una confianza del 95%, el tamaño muestral necesario en 310 pacientes.

Análisis estadístico.-

Los resultados se expresaran como media \pm desviación estándar. Análisis de varianza de una vía (ANOVA), test de Student-Newman-Keuls y test de Chi-

cuadrado para múltiples comparaciones. Test de correlación de Pearson para comparar resultados de TAC AR con las medidas de los test de función pulmonar y con los valores de los marcadores biológicos.

Gestión de datos.- A través de la historia clínica electrónica, común en todos los hospitales participantes, se recopilarán los datos mediante un sistema de captura electrónica de datos (eCRF). La gestión y manejo de los datos se llevará a cabo de acuerdo con el plan de investigación previsto. Se mantendrá la confidencialidad de acuerdo con la legislación nacional vigente de protección de datos

Consideraciones éticas.- El protocolo será revisado por el comité ético de investigación (CEIM) del investigador principal, HCUV-INCLIVA. La investigación se llevará a cabo de conformidad con los requisitos reglamentarios aplicables y con los principios éticos de la última revisión de la Declaración de Helsinki. Los pacientes en cualquier momento podrán declinar su participación.

Seguro de responsabilidad civil.- No se contempla al tratarse de un estudio observacional.

CRONOGRAMA Y PROTOCOLO

Tras el consentimiento informado:

A Recogida de las variables demográficas, clínicas, pruebas de imagen, laboratorio, etc. descritas en el protocolo generado durante el ingreso. Miembros del equipo investigador que se harán cargo de esta tarea: Dra. Belén Safont, Dra. Alba Mulet, Dra. Andrea Ballester, Dr. Antonio Quezada y Dra. Natividad Blasco.

B Tras el alta hospitalaria los pacientes serán citados de forma ambulatoria. Miembros del equipo investigador que se harán cargo de esta tarea: Dr. Jaime Signes-Costa, Dra. Belén Safont, Dra. Alba Mulet, Dra. Andrea Ballester y Dr. Antonio Quezada.

- Visita 1 (semana 4-6):
 - Evaluación de síntomas clínicos. Escala de disnea mMRC.
 - Radiografía de tórax.
 - Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, difusión, gasometría arterial).
 - Extracción de sangre. Marcadores biológicos vías moleculares relacionadas con la fibrosis pulmonar

Versión 3.0 de fecha 12/05/2020

Página 7 de 8

- TAC torácica de alta resolución. Se solicitará cuando existan alteraciones persistentes del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax y/o pruebas funcionales respiratorias alteradas (FVC<80% sin FEV1/FVC<70 y/o DLCO<80%; de los valores previstos por edad, sexo, altura y peso).

- Visita 2 (semana 12):

- Evaluación de síntomas clínicos. Escala de disnea mMRC.
- Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, pletismografía, difusión, test de 6 minutos marcha, saturación de hemoglobina).

- Visita 3 (semana 24-26):

- Evaluación de síntomas clínicos. Escala de disnea mMRC.
- Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, pletismografía, difusión, gasometría arterial, test de 6 minutos marcha).

- Visita 4 (semana 52):

- Evaluación de síntomas clínicos. Escala de disnea mMRC.
- Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, pletismografía, difusión, gasometría arterial y/o saturación de hemoglobina, test de 6 minutos marcha).

- TAC torácica de alta resolución de control, si se solicita en la visita 1.

C. Tras la finalización de la visita 4 de los pacientes reclutados en el estudio, se procederá a la recogida y análisis de los datos generados por los distintos centros participantes. Miembros del equipo investigador que se harán cargo de esta tarea: Dra. Belén Safont, Dra. Alba Mulet, Dra. Andrea Ballester, Dr. Antonio Quezada y Dra. Natividad Blasco.

D. En caso de que el análisis de los resultados así lo indiquen se estudiará la posibilidad de ampliar las visitas de seguimiento de los pacientes, dentro de práctica clínica, incorporando una visita al año del alta hospitalaria. Miembros del equipo investigador que se harán cargo de esta tarea: Dr. Jaime Signes-Costa, Dra. Belén Safont, Dra. Alba Mulet, Dra. Andrea Ballester y Dr. Antonio Quezada.

PLAZOS DE EJECUCIÓN.-

El comportamiento epidémico de la neumonía bilateral provocada por SARS-CoV-2, con las connotaciones cronológicas que conlleva, hace muy probable que la