



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**“VENTILACIÓN EN POSICIÓN PRONO EN PACIENTES CONSCIENTES SIN SOPORTE
VENTILATORIO INVASIVO CON COVID-19”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

JOSÉ DE JESÚS VIDAL MAYO

TUTOR PRINCIPAL

DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT - INCMNSZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. GERARDO GAMBA AYALA - INCMNSZ

DR. SILVIO A. ÑAMENDYS SILVA - INCMNSZ

CIUDAD DE MÉXICO, CIUDAD UNIVERSITARIA, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



José de Jesús Vidal Mayo
Nombre y firma del alumno



Dr. Guillermo Domínguez Cherit
Nombre y firma del Tutor



Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas
Director de investigación del INCMNSZ
Nombre y firma del responsable de la entidad académica

Tabla de contenido

ANTECEDENTES	4
Justificación.....	5
Pregunta de investigación	5
Hipótesis de estudio	6
Objetivos	6
Desenlaces	7
Diseño general del estudio	8
Población de estudio	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	11
Criterios de eliminación	12
Intervención de estudio	13
Consideraciones estadísticas	15
Variables de estudio	16
Cálculo del tamaño muestral	18
Análisis estadístico	19
Consideraciones logísticas	20
Consideraciones éticas	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	53

1. Antecedentes

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el agente causal de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), identificada por primera vez durante diciembre del 2019, en Wuhan, China, tras un aumento en el número de casos de neumonía de etiología no determinada.^{1,2} Se trata de un virus cuyo genoma consta de RNA de cadena sencilla en sentido positivo (+ssRNA), perteneciente a la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus.³

Alrededor del 14% de los pacientes con COVID-19 presentan enfermedad grave con requerimiento de oxígeno suplementario; un 5% de ellos desarrolla enfermedad crítica, definida como la presencia de falla respiratoria aguda con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, estado de choque o falla orgánica múltiple.⁴

En las guías clínicas Surviving Sepsis Campaign para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 se recomienda el uso de la posición prono en los pacientes en ventilación mecánica invasiva con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) moderado-grave, en función a evidencia indirecta de un potencial beneficio de esta estrategia en dicho grupo de pacientes.⁵

La posición en prono fue descrita por primera vez como maniobra terapéutica en 1974 bajo el argumento de que en posición supina el uso de la ventilación con presión positiva era inefectiva para expandir las porciones no-dependientes del pulmón, por lo que el cambio de la posición del cuerpo pudiera facilitar la ventilación de la porción más grande del pulmón.⁶ Dentro de los potenciales beneficios fisiológicos de una estrategia ventilatoria en posición prono se encuentran: una ventilación más homogénea al reducir la distensión alveolar ventral y una reducción del gradiente de presión transpulmonar dorso-ventral,⁷ reclutamiento pulmonar de las zonas dorsales colapsadas en supino, mejoría en la relación ventilación/perfusión y una reducción en el cortocircuito intrapulmonar.^{5,8}

Diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) realizados en pacientes con SIRA bajo ventilación mecánica invasiva en posición prono han permitido confirmar una mejoría en la oxigenación y en la mortalidad con esta intervención.⁹⁻¹⁵ En una reciente revisión sistemática con metaanálisis de 9 ECCA con un total de 2129 pacientes con SIRA moderado-grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg), se encontró que la estrategia ventilatoria en posición prono por ≥ 12 horas disminuye la mortalidad (5 ECCA; RR: 0.74, IC95%: 0.56-0.99).¹⁶ Por lo anterior, las guías de diferentes sociedades internacionales han incluido la recomendación de la posición en prono para pacientes con SIRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg).^{17,18}

Por el contrario, la evidencia científica sobre el beneficio de la posición en prono como intervención terapéutica en pacientes no intubados es escasa y de pobre calidad.¹⁹⁻²⁴ En un estudio de cohorte prospectiva multicéntrica incluyendo 20 pacientes con SIRA moderado y grave en quienes se emplearon dispositivos de soporte ventilatorio no invasivos en posición prono (ventilación mecánica no invasiva y cánulas nasales de alto flujo) en sesiones de duración mínima de 20 minutos, 2 veces al día y durante al menos 3 días, sin uso de sedación,

se logró evitar el uso de ventilación mecánica invasiva en 11 pacientes (55%) y se identificó una mayor falla al tratamiento en aquellos con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg al inicio de la intervención.²⁵

En el caso de la pandemia por COVID-19, se han descrito experiencias positivas sobre dicha intervención,^{26,27} bajo la explicación de mayor reclutamiento alveolar y una probable mejoría en la perfusión en respuesta a la presión y/o fuerza gravitacional.²⁸ En estudios observacionales que han comparado pacientes con COVID-19 grave no intubados que fueron manejados mediante terapia de oxígeno en combinación con posición decúbito prono contra decúbito supino, encontrándose menor riesgo de intubación para los pacientes en posición decúbito prono²⁹⁻³², mientras que en otros estudios no se encontraron diferencias.^{33,34} Se han llevado a cabo estudios piloto en los que se ha encontrado que es factible que los pacientes con COVID-19 no intubados sean beneficiados por la posición en decúbito prono, por lo que es importante continuar estudiando esta intervención en ensayos clínicos controlados aleatorizados.^{35,36}

2. Planteamiento del problema

COVID – 19 es una enfermedad infecciosa para la cual no existe tratamiento curativo hasta el momento, que produce falla respiratoria hipoxémica y requerimiento de ventilación mecánica en los casos más graves. Lo anterior ha producido en la pandemia actual por esta enfermedad una saturación de los servicios de salud, especialmente en las unidades de terapia intensiva cuya disponibilidad es limitada en nuestro medio y requieren una alta demanda de recursos para la atención de los pacientes críticamente enfermos con esta condición.

3. Justificación

La posición prono en pacientes con asistencia ventilatoria no invasiva en pacientes con falla respiratoria hipoxémica representa una intervención terapéutica que ha demostrado ser segura y factible de implementar, además de que potencialmente podría reducir el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en esta población de pacientes, con la subsecuente reducción de mortalidad y demanda de recursos que ameritan los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

4. Pregunta de investigación

¿La posición en decúbito prono en pacientes con falla respiratoria aguda por COVID-19 que requieren oxigenoterapia no invasiva reduce la necesidad de intubación orotraqueal y mortalidad en estos pacientes?

5. Hipótesis de estudio

Hipótesis nula: El tratamiento con la maniobra con posición en decúbito prono en pacientes con oxigenoterapia no invasiva y falla respiratoria aguda por COVID-19 no reducirá el requerimiento de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva subsecuente, así como la mortalidad en estos pacientes

Hipótesis alternativa: El tratamiento con la maniobra con posición en decúbito prono en pacientes con oxigenoterapia no invasiva y falla respiratoria aguda por COVID-19 *reducirá en al menos 16%* el requerimiento de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva subsecuente, así como la mortalidad en estos pacientes.

6. Objetivos

- Objetivo principal

Evaluar la utilidad del tratamiento con posición en decúbito prono en los pacientes falla respiratoria hipoxémica aguda por COVID-19 y que reciban oxigenoterapia no invasiva para reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad al día 28 de seguimiento.

- Objetivos específicos

- Describir los cambios y probabilidad de ocurrencia entre distintos estados clínicos (uso de oxigenoterapia no invasiva, ventilación mecánica invasiva, egreso domiciliario y muerte) durante la duración del estudio.
- Evaluar cuántos pacientes alcanzan una $SpO_2 \geq 94\%$ con un dispositivo de oxigenación que proporcione una FiO_2 de $<40\%$ (puntas nasales de oxigenación con un flujo ≤ 4 L).
- Evaluar cuántos pacientes toleran la posición prono alternado.
- Comparar los cambios en la oxigenación durante el tiempo mínimo de duración de la intervención (3 días).

- Objetivos secundarios

- Describir las complicaciones asociadas al tratamiento en posición prono.
- Evaluar cuántos pacientes desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

- Evaluar la duración de la estancia hospitalaria.
- Evaluar la duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos.
- Evaluar el tiempo total bajo ventilación mecánica invasiva.
- Evaluar el tiempo total libre de ventilación mecánica invasiva.
- Describir cuántos pacientes desarrollan fallas orgánicas de novo durante la estancia hospitalaria.

Objetivos	Desenlaces
Primario	
1. Evaluar la utilidad del tratamiento con posición en decúbito prono en los pacientes falla respiratoria hipoxémica aguda por COVID-19 y que reciban oxigenoterapia no invasiva para reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad.	1. Proporción de pacientes que ameriten intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva a 28 días tras la aleatorización. 2. Proporción de pacientes que mueren a 28 días tras la aleatorización.
Secundarios	
1. Describir los cambios y probabilidad de ocurrencia entre distintos estados clínicos (terapia de oxígeno no invasiva, ventilación mecánica invasiva, egreso domiciliario y muerte) durante la duración del estudio. 2. Evaluar cuántos pacientes alcanzan una SpO2 $\geq 94\%$ con un dispositivo de oxigenación que proporcione una FiO2 de $< 40\%$ (puntas nasales de oxigenación con un flujo ≤ 4 L). 3. Evaluar cuántos pacientes toleran la posición prono alternado. 4. Comparar los cambios en la oxigenación durante el tiempo mínimo de duración de la intervención (3 días). 5. Describir las complicaciones asociadas al tratamiento en posición prono. 6. Evaluar cuántos pacientes desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. 7. Describir cuántos pacientes desarrollan fallas orgánicas de novo durante la estancia hospitalaria. 8. Evaluar la duración de la estancia hospitalaria. 9. Evaluar la duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos. 10. Evaluar el tiempo total bajo ventilación mecánica invasiva 11. Evaluar el tiempo total libre de ventilación mecánica invasiva.	1. Probabilidad de ocupación y transición entre estados clínicos (terapia de oxígeno no invasiva, ventilación mecánica invasiva, egreso domiciliario y muerte) durante 28 días. 2. Proporción de pacientes que logren una SpO2/FiO2 ≥ 236 por al menos 12 horas dentro del periodo de 28 días. 3. Parámetros de tolerancia a la posición prono durante el periodo mínimo de duración de la intervención (3 días): 1) Proporción de pacientes que cumplan la duración de la posición en decúbito prono ≥ 12 horas/día. 2) Proporción de pacientes con falla a la posición prono 4. Oxigenación por medio de la relación SpO2/FiO2 a distintos tiempos (tiempo 0, 1 hora, 6 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas). 5. Proporción de pacientes con complicaciones asociadas del tratamiento en posición prono (retiro accidental de accesos vasculares, vómito, caídas de la cama del paciente, lesiones por presión e intolerancia a la posición prono) durante el periodo mínimo de duración de la intervención (3 días). 6. Proporción de pacientes que desarrollan de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 7. Desarrollo de fallas orgánicas de novo durante la estancia hospitalaria 8. Días de estancia hospitalaria 9. Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos. 10. Tiempo (días) total bajo ventilación mecánica invasiva 11. Tiempo (días) total libres de ventilación mecánica invasiva

7. Diseño general del estudio

Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto, para evaluar la posición decúbite prono en pacientes conscientes con COVID-19 grave sin soporte ventilatorio invasivo, para prevenir la ventilación mecánica invasiva y la muerte.

Se contempló la realización del estudio en hasta 40 centros hospitalarios dentro del territorio mexicano y otros países en los cuales exista transmisión comunitaria activa del virus SARS-CoV-2.

La maniobra de posición en decúbite prono en pacientes conscientes sin ventilación mecánica invasiva implica que el paciente se coloque de forma autónoma (y en casos donde no sea ello posible, con la asistencia del personal de salud tratante) en posición prono alternando con posición en decúbite lateral (tanto izquierdo como derecho) y en supino con la posición de la cabecera de 30-60°. ³⁷ Para facilitar la tolerancia de dicha maniobra, se pueden colocar dispositivos de protección (almohadas) en la cabeza, tórax y rodillas, y también, puede colocarse la posición que adopto la posición prono en Trendelenburg invertido. La duración de cada cambio de posición recomendada será cada 2 horas aproximadamente con una duración de la maniobra en posición prono de 6-8 horas a lo largo del día o al menos 3 sesiones por día. La maniobra se realiza durante 3 días consecutivamente, y puede extenderse –a discreción del equipo médico tratante- hasta que el paciente amerite intubación orotraqueal, o alcance una relación $SpO_2/FiO_2 >235$ con un dispositivo de oxigenación que aporte una $FiO_2 <40\%$ (cánulas nasales de oxígeno con un flujo ≤ 4 L); o bien, el paciente ya no desee realizar el protocolo de prono o desarrolle alguna condición médica que limite la implementación de esta maniobra terapéutica. A todos los pacientes que sean candidatos a la maniobra de posición prono se les proporcionará un formato de consentimiento informado escrito para la inclusión en el presente estudio.

Falla al tratamiento de posición prono se define como: intubación orotraqueal por desarrollo de hipoxemia refractaria ($SpO_2 <90\%$ o $PaO_2 <60$ mmHg con un dispositivo de oxigenación que aporte $FiO_2 \geq 60\%$) con síndrome de dificultad respiratoria, escalamiento en el requerimiento de $FiO_2 \geq 20\%$ tras 2 horas de la implementación de la posición prono, exacerbación del síndrome de dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria ≥ 35 respiraciones por minuto más disnea en reposo o uso de músculos accesorios de la respiración) o agitación/discomfort del paciente sin respuesta a tratamiento farmacológico. Al conjunto de estas últimas 2 condiciones (exacerbación de dificultad respiratoria y agitación/discomfort) que se presenten durante los primeros 15 minutos de adoptar la posición en prono, sin otra causa médica que justifique el deterioro clínico del paciente; y que, limite el continuar dicha estrategia terapéutica se denominará intolerancia a la posición prono.

Éxito del tratamiento: cuando el paciente alcance una relación $SpO_2 \geq 94\%$ con un dispositivo de oxigenación que proporcione una $FiO_2 <40\%$ (puntas nasales de oxigenación con un flujo ≤ 4 L); es decir, alcance una relación $SpO_2/FiO_2 \geq 235$. Esta condición en la mayoría de la oxigenación se debe de presentar de forma sostenida por un periodo de tiempo ≥ 12 horas. ³⁸

El presente estudio recabará la información que se obtiene de manera rutinaria durante la evaluación clínica y paraclínica de todo caso sospechoso o confirmado de COVID-19 en el INCMNSZ que es hospitalizado.²⁷ En breve, estos pacientes son sometidos a una evaluación clínica inicial en el área de urgencias que incluye un estudio epidemiológico que recaba información correspondiente a sus datos demográficos, viajes recientes, contacto con otros casos sospechosos o confirmados, comorbilidades, signos y síntomas de presentación y vigilancia de su evolución. Para el diagnóstico de COVID-19 se realiza un hisopado nasofaríngeo y su traslado en un medio de transporte viral. De esta muestra se realiza una RT-PCR en búsqueda de SARS-CoV-2,²⁸ siguiendo el protocolo Berlin.

Si el paciente cuenta algún criterio de hospitalización (p. ej. neumonía con requerimiento de oxígeno suplementario), o si es pertinente descartar la presencia de complicaciones, los estudios clínicos y paraclínicos son solicitados a discreción del equipo médico tratante. Estos usualmente corresponden a la realización de una tomografía axial computarizada de tórax y estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de coagulación incluyendo fibrinógeno y dímero D, deshidrogenasa láctica en sangre, creatinina fosfoquinasa, proteína C reactiva y ferritina; la realización de gasometría arterial es a criterio del médico tratante en los pacientes con falla respiratoria aguda). Si es pertinente, se realizan estudios microbiológicos adicionales (cultivo de expectoración, hemocultivos, etc.) a consideración del equipo médico tratante y en consenso con el equipo médico de infectología.

Se trata de un estudio abierto dado que, al aplicarse una maniobra conocida por el paciente y el personal de salud no pueden ser cegados a la intervención. Sin embargo, se garantizará el cegamiento del mayor número de investigadores posibles durante el ensayo clínico.

Es un estudio adaptativo ya que se podrán contemplar cambios de acuerdo con el nuevo conocimiento emergente sobre COVID-19. Los cambios que se contemplan en este estudio serán con referencia a los estándares de tratamiento ya que si se cuenta con nuevas opciones terapéuticas para COVID-19 que incrementen la supervivencia de los pacientes o reduzcan el requerimiento de intubación orotraqueal, estos serán considerados para ser incluidos como parte del estándar de tratamiento en todos los centros, siempre y cuando su inclusión no comprometa los resultados del estudio. Asimismo, el poder del estudio está calculado para obtener un poder estadístico del 90%, con la intención de obtener evidencia más contundente, ya que estudios observacionales previos han tenido hallazgos discordantes. Sin embargo, si no fuera posible incluir un número significativo de centros participantes o que el reclutamiento de pacientes se vea comprometido durante el periodo de estudio, se contemplará ajustar el poder del estudio a 80%. Por último, se contempla la adición de variables de estudio que emerjan como importantes determinantes de desenlaces en pacientes con COVID-19, siempre y cuando no requieran mayores estudios adicionales a los ya descritos y se puedan obtener de los expedientes médicos.

Todos los pacientes adultos, con criterios de COVID-19 grave y con requerimiento de administración de oxígeno suplementario mediante un dispositivo que aporte una $FiO_2 \geq 40\%$ (cánulas nasales a un flujo de 4-5 litros, mascarilla reservorio o puntas nasales de alto flujo) serán evaluados para su inclusión en el estudio, según los criterios descritos más adelante.

Posteriormente, se aplicará el instrumento de tamizaje de pacientes para su inclusión en el estudio, disponible en los anexos de este protocolo. Únicamente los pacientes que cumplan con todos los criterios de selección posterior al tamiz podrán ser incluidos en el estudio.

A los pacientes que decidan participar en el estudio y cumplan con los criterios de selección, se les asignará un código de caso previo al proceso de aleatorización. La configuración del código del caso se especificará en una versión subsecuente del protocolo e irá en relación al número de centros participantes.

Posteriormente, los pacientes serán aleatorizados 1:1 al grupo de intervención o grupo control mediante un algoritmo de aleatorización con minimización del 20%, tomando en cuenta 6 variables, las cuales se describen más adelante en este protocolo. Para el proceso de aleatorización, se utilizará el software para aleatorización y minimización en línea de código abierto OxMaR³⁹ en su versión adaptada al español.⁴⁰ El formulario de asignación estará disponible en una página web del Instituto Nacional de Geriátria.

La intervención consta de por lo menos 3 días, por lo que se requiere que el paciente permanezca hospitalizado durante este tiempo como mínimo. Posteriormente, los médicos tratantes decidirán las condiciones clínicas para continuar el manejo hospitalario o decidirán el egreso del paciente. Los participantes del estudio serán evaluados diariamente en el hospital y se registrarán las variables clínicas, de laboratorio, de desenlace y seguimiento por los médicos tratantes del paciente. En caso de ser dados de alta, el seguimiento de los pacientes se realizará de manera remota (entrevista telefónica o teleconferencia), hasta el día 28.

8. Población de estudio

Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de sospecha o confirmado de COVID-19 durante el periodo de estudio (384 participantes en total, 192 participantes por cada grupo), que cumplan todos los criterios de selección, en hospitales COVID-19 de México y otros países. La participación en el estudio es de aproximadamente 29 días. Los pacientes serán reclutados en las áreas de hospitalización.

- Criterios de inclusión

- Edad mayor o igual a 18 años al momento de la evaluación inicial.
- Paciente hospitalizado en áreas no críticas, con al menos 12 horas y no más de 48 horas de estancia hospitalaria al momento de aleatorización con cuadro clínico de COVID-19 grave, según lo siguiente:
 - Paciente con síntomas de COVID-19, que cumple con ≥ 1 de los siguientes criterios:
 - Taquipnea (≥ 30 respiraciones por minuto)

- Saturación arterial de oxígeno (SaO₂) a aire ambiente (FiO₂ 21%) menor o igual a 93% a nivel del mar (89% en la Ciudad de México), con requerimientos de oxígeno suplementario ≥ 4 litros por minuto.
 - Cociente de Presión Arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno (PaFi) < 300
 - Infiltrados pulmonares en estudio de imagen abarcando $> 50\%$ de campos pulmonares, dentro de las últimas 24 a 48 horas.
 - Administración de oxígeno suplementario mediante un dispositivo que aporte una FiO₂ $\geq 40\%$ (cánulas nasales a un flujo de 5 litros, mascarilla reservorio o puntas nasales de alto flujo)
 - El participante entiende y está de acuerdo con la intervención, aleatorización y el seguimiento que se le dará durante la hospitalización y tras el egreso a domicilio y firma el documento de consentimiento informado previo a la aleatorización.
- Criterios de exclusión
- Pacientes en cuidados paliativos
 - Pacientes con indicación de intubación orotraqueal definida por la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios:
 - hipoxemia refractaria (SpO₂ $< 90\%$ o PaO₂ ≤ 60 mmHg con un dispositivo de oxigenación que aporte FiO₂ $\geq 60\%$) por ≥ 5 minutos sin falla técnica de la monitorización o del dispositivo de oxigenación
 - Frecuencia respiratoria ≥ 35 respiraciones por minuto
 - Signos clínicos persistentes de fatiga respiratoria: uso de musculos accesorios de la respiración y disociación toraco-abdominal
 - acidosis respiratoria aguda (pH ≤ 7.25 , PaCO₂ > 45 mmHg)
 - secreciones respiratorias abundantes con incapacidad para adecuada expectoración por el paciente
 - O indicación para intubación orotraqueal por la presencia de 1 de los siguientes criterios:
 - Requerimiento de protección de la vía aérea: alteración aguda del estado mental (ECG < 10 puntos) con ausencia de reflejos de protección de la vía aérea, hemoptisis o hematemesis activa u obstrucción de la vía aérea.
 - Estado de choque no resuelto (necesidad de reanimación con fluidos intravenosos y/o requerimiento de administración de vasopresores), y arritmias (bradicardia o taquicardia) inestables

- Pacientes con estado de choque no resuelto (fase de reanimación o dosis de norepinefrina ≥ 0.15 mcg/kg/min), y arritmias (bradicardia o taquicardia) inestables.
 - Agitación o alteración aguda del estado mental (ECG <10 puntos) que no permitan la cooperación del paciente para su movilización a posición prono
 - Inestabilidad de la pelvis, columna vertebral o fémur por cirugía reciente o de causa traumática
 - Alteraciones anatómicas que limiten la adopción de la posición en prono (xifo-escoliosis grave, contracturas en las extremidades, otras alteraciones).
 - Cirugía abdominal en últimos 15 días
 - Lesión torácica o cirugía de tórax en los últimos 15 días
 - Embarazo
 - Hipertensión intracraneal
 - Trombosis venosa profunda en últimos 2 días
 - Colocación de marcapasos cardíaco en últimos 2 días
 - Sonda pleural con fuga aérea
 - Trauma o cirugía facial reciente
 - Obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²)
 - Úlceras o lesiones por presión
- Criterios de eliminación
- Paciente quien retire su consentimiento para participar en el estudio.
 - Paciente que durante su atención hospitalaria se descarte infección por SARS CoV-2 mediante 2 pruebas diagnósticas.
 - Desarrollo o presencia de alguna condición médica aguda no resuelta y definida como grave por el equipo médico tratante, que no sea atribuible a COVID-19.
 - Paciente que amerite traslado a otra unidad médica previo a la consignación del éxito terapéutico.
- Tamizaje

Tras la evaluación inicial mediante el instrumento de tamizaje de pacientes, el médico corroborará que el paciente cumpla o no con los criterios de selección para decidir su participación en el estudio. El motivo de no inclusión en el estudio quedará registrado en el instrumento de tamizaje. Se le comunicará al paciente el motivo por el cual no puede ser incluido en el estudio.

- Estrategias de reclutamiento

Serán considerados para el reclutamiento aquellos pacientes en áreas de hospitalización no críticas, con al menos 12 horas y no más de 48 horas de estancia hospitalaria al momento de aleatorización.

Se contempla la difusión de información sobre este ensayo clínico a partir de personal de la salud que labore en otros centros no participantes, para que lo potenciales participantes en el estudio sean referidos a uno de los centros participantes.

9. Intervención de estudio

La maniobra de posición en decúbito prono en pacientes conscientes sin ventilación mecánica invasiva implica que el paciente se coloque de forma autónoma (y en los casos en los cuales esto no sea posible, con la asistencia del personal de salud tratante) en posición prono alternando con posición en decúbito lateral (tanto izquierdo como derecho) y en supino con la posición de la cabecera de 30-60° (Figura 1).⁴¹ Para facilitar la tolerancia de dicha maniobra, se pueden colocar dispositivos de protección (almohadas) en la cabeza, tórax y rodillas, y también, puede colocarse la posición prono en Trendelenburg invertido. La duración de cada cambio de posición recomendada será cada 2 horas aproximadamente con una duración de la maniobra en posición prono de 6-8 horas a lo largo del día o al menos 3 sesiones por día (Tabla 3). La maniobra se realiza durante 3 días consecutivamente, y puede extenderse –a discreción del equipo médico tratante– hasta que el paciente amerite intubación orotraqueal, o alcance una relación $SpO_2/FiO_2 >235$ con un dispositivo de oxigenación que aporte una $FiO_2 <40\%$ (cánulas nasales de oxígeno con un flujo ≤ 4 L/min); o bien, el paciente desarrolle alguna condición médica que limite la implementación de esta maniobra terapéutica. A todos los pacientes que sean candidatos a la maniobra de posición prono se les proporcionará un formato de consentimiento informado escrito para la inclusión en el presente estudio (Anexo).

Figura 1. Secuencia de posición prono alternado.

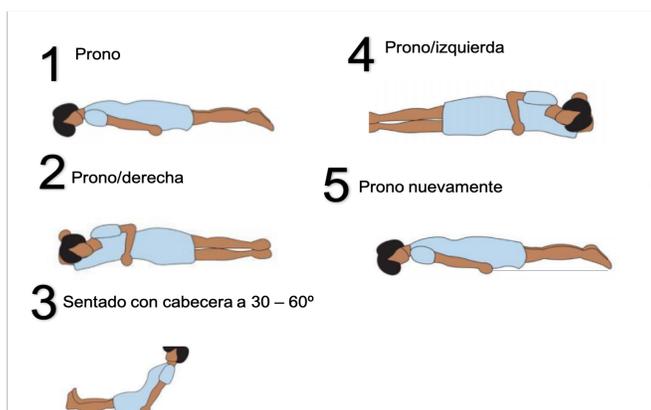


Tabla 2. Cambios de posición secuenciales, duración y monitorización de la intervención.

Posición	Tiempo	Comentarios
Prono completo	30 min a 2 horas	Revisar oxigenación durante 15 minutos
Prono derecho	30 min a 2 horas	Revisar oxigenación durante 15 minutos
Sentado	30 min a 2 horas	Revisar oxigenación durante 15 minutos. Cabecera a 30 a 60°
Prono izquierdo*	30 min a 2 horas	Revisar oxigenación durante 15 minutos

*Posteriormente se repite el ciclo

- Estrategias de minimización de sesgos
 - o Aleatorización

Los pacientes serán aleatorizados 1:1 al grupo de intervención o grupo control mediante un algoritmo de aleatorización con minimización del 20%. Las variables de minimización se eligieron debido a que se han estudiado como variables asociadas al riesgo de ocurrencia del desenlace; se eligieron las siguientes 6 variables:^{29,38}

- Edad (punto de corte = 50 años)
- Sexo (hombre o mujer)
- Índice de masa corporal (punto de corte = 30)
- Más de 2 comorbilidades (punto de corte = 3)
- PaO₂/FiO₂ basal (punto de corte = 100)
- Dispositivo de ventilación (puntas nasales simples/mascarilla reservorio/alto flujo)

Se utilizará el software para aleatorización y minimización en línea de código abierto OxMaR³⁹ (37) en su versión adaptada al español⁴⁰ (38). El formulario de asignación estará disponible en un sitio web administrado por el Instituto Nacional de Geriátrica cuya dirección electrónica se dará a conocer en una versión subsecuente del protocolo. La secuencia de asignación se mantendrá oculta; únicamente podrá ser conocida por el administrador del sistema (personal técnico del Instituto Nacional de Geriátrica) y los investigadores Dr. Omar Yaxmehen Bello Chavolla y Dr. Javier Mancilla Galindo, quienes no tendrán ninguna injerencia sobre la inclusión o no inclusión de pacientes en el estudio. El investigador principal del estudio, el Dr. José de Jesús Vidal Mayo recibirá una notificación por correo electrónico cada vez que un paciente sea incluido en el estudio, sin embargo, no conocerá la secuencia de asignación. En caso de ocurrir alguna falla en el sitio web o el programa de aleatorización, el Dr. Javier Mancilla Galindo mantendrá un respaldo simplificado del programa de aleatorización en Excel conservando los mismos parámetros descritos anteriormente, así como la secuencia de asignación y realizará la aleatorización de manera remota si fuera necesario.

- Cegamiento

Al tratarse de una intervención que involucra una maniobra médica bajo ventilación, la cual es naturalmente conocida por el paciente y el personal médico, no es posible cegar a los pacientes ni al personal de salud a la intervención. Sin embargo, se mantendrá el cegamiento de los investigadores que llevarán a cabo el análisis estadístico por medio de la codificación de las variables de investigación y desenlaces.

- Apego a la intervención

Será registrado en una hoja de captura de datos en la cual se registrará el número de horas que el paciente toleró la posición prono por día, así como si hubieron complicaciones asociadas a la intervención.

- Tratamientos concomitantes

El tratamiento hospitalario habitual que recibirán los pacientes que decidan participar en este estudio contempla únicamente 2 intervenciones farmacológicas que han sido estudiadas para COVID-19:

- Esteroides sistémicos de acuerdo con las recomendaciones internacionales:
<https://www.ashp.org/COVID-19>
- Tromboprolifaxis de acuerdo con las recomendaciones internacionales:
<https://www.ashp.org/COVID-19>

Como parte de su participación en este estudio, los pacientes no podrán recibir otras intervenciones que están siendo evaluadas para COVID-19 y que no han alcanzado un nivel de evidencia suficiente para recomendar su uso en todos los pacientes. Sin embargo, existen fármacos que tienen indicaciones distintas a su uso hipotético para COVID-19 y estos sí podrán ser utilizados siempre y cuando se justifique su uso como parte del manejo hospitalario habitual para tratar una condición del paciente que amerite dicho fármaco. En este caso, será registrado como una potencial cointervención su uso y su efecto será evaluado mediante subanálisis. Los fármacos que serán considerados como potenciales cointervenciones son aquellos que han sido recopilados por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a la fecha de publicación de este protocolo.⁴²

10. Consideraciones estadísticas

- Variables de estudio

Variable independiente: implementación de posición prono en pacientes sin soporte ventilatorio invasivo con falla respiratoria hipoxémica con COVID-19.

Variable dependiente: requerimiento de intubación orotraqueal (y ventilación mecánica invasiva subsecuente), mortalidad a 28 días.

○ Variables de estudio: definiciones operacionales

- Datos demográficos: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal y comorbilidades.
- Signos vitales (al ingreso y durante la estancia hospitalaria): frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media; frecuencia respiratoria, saturación periférica de oxígeno (SpO₂); temperatura corporal y estado de conciencia (alerta, somnoliento, estuporoso y coma). Estas variables clínicas (incluyendo la escala de coma de Glasgow) serán registradas al ingreso hospitalario; y en ambos grupos, a 0, 1, 6, 12, 24, 48 y 72 horas.
- Escalas clínicas durante el seguimiento del paciente: escala de coma de Glasgow.²⁹
- Hallazgos por imagen: tomografía de tórax (patrón compatible, patrón indeterminado, patrón no compatible y estudio negativo).⁴³
- Resultados de estudios de laboratorio: biometría hemática con diferencial de los leucocitos, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, creatinina fosfoquinasa, ferritina, procalcitonina sérica y gasometrías arteriales. Se recabarán los datos de la gasometría obtenida a la admisión del paciente y se obtendrá una segunda muestra a las 24 horas; si se realizan otras determinaciones de gases arteriales serán a criterio del equipo médico tratante.
- Escalas de gravedad: quick SOFA,⁴⁴ NEWS,⁴⁵ SOFA⁴⁶ y APACHE II.⁴⁷
- Tratamiento empleado: oxígeno suplementario (puntas nasales, mascarilla reservorio); uso de ventilación mecánica invasiva; uso de vasopresores (norepinefrina, vasopresina y otros), uso de inotrópicos (dobutamina, levosimendan y otros), terapia de reemplazo renal (hemodiálisis intermitente, SLED y terapia de reemplazo renal continua; terapia transfusional (paquetes globulares, plasmas frescos congelados, concentrados plaquetarios y otros); terapia antimicrobiana en la que se incluye el tratamiento antiviral (oseltamivir) y antibióticos (cefalosporinas, macrólidos, carbapenémicos, glucopeptido, linezolid, piperacilina – tazobactam y otros); uso de medicamentos con potencial eficacia contra SARS-CoV-2 (cloroquina - hidroxicloroquina, tocilizumab, remdesivir, otros en protocolo de investigación); uso de glucocorticoides (hidrocortisona, metilprednisolona y otros); uso de otras terapias.
- Escalas para valorar la efectividad del tratamiento empleado: ROX⁴⁸
- Complicaciones derivadas de COVID-19:⁴⁹ síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, estado de choque (séptico, cardiogénico y otro), falla cardíaca aguda, lesión renal aguda, falla hepática aguda, neumonía bacteriana, neumonía intrahospitalaria, neumonía asociada al ventilador, complicaciones tromboticas. muerte por todas las causas a los 30 días y otras complicaciones.
- Inmunocompromiso: presencia de ≥ 1 de los siguientes: 1) infección por VIH; 2) Malignidad sólida o hematológica subyacente y activa; 3) trasplante de órganos

sólidos; 4) historia de esplenectomía; 5) Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $\leq 500/\mu\text{L}$ secundario a enfermedades subyacentes o como reacción adversa al fármaco); y 6) corticoesteroides orales (dosis superior a prednisona ≥ 20 mg / día por más de 30 días) o cualquier otro fármaco inmunosupresor en los últimos 30 días.

- Neumonía intrahospitalaria:⁵⁰ neumonía que ocurre 48 horas o más después del ingreso y que no se encontraba incubándose al momento del ingreso
- Neumonía asociada al ventilador:⁴⁹ neumonía que ocurre 48 horas después de la intubación orotraqueal
- Enfermedad grave COVID-19:² evidencia de neumonía por SARS-CoV2 con cualquiera de los siguientes: 1) frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm; 2) $\text{SpO}_2 < 93\%$; 3) relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y 4) progresión de infiltrados en el estudio de imagen (tomografía de tórax) $\geq 50\%$ en 24-48 horas.
- Lesión renal aguda:⁵¹ elevación de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o aumento ≥ 1.5 veces el valor basal presuntamente en los últimos 7 días o volumen urinario < 0.5 mL/kg/h en 6 horas.
- Lesión hepática aguda:⁵² elevación de transaminasas 2-3 veces su límite superior normal acompañada de datos de disfunción hepática (ictericia o $\text{INR} > 1.5$) y que preceden a la encefalopatía clínica
- Falla cardíaca aguda:⁵³ inicio abrupto o nuevo de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca
- Choque séptico:⁴⁹ hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, asociado a un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), debe cumplir los siguientes 4 criterios:³⁶
 - Inicio: dentro de 1 semana de un insulto clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
 - Imagen de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no completamente explicadas por el volumen sobrecarga, colapso lobular o pulmonar, o nódulos.
 - Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita de una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática de infiltrados / edema si no hay riesgo factor presente.
 - Deterioro de la oxigenación en adultos:
 - SIRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - SIRA moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - SIRA grave: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
 - Cuando PaO_2 no está disponible, $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 315$ sugiere SIRA (incluso en pacientes no ventilados).⁵⁴

- Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra es el requerido para la totalidad del estudio, es decir, no existe un número predeterminado de pacientes que deban ser reclutados en cada uno de los centros y el reclutamiento se suspenderá una vez que sean incluidos los pacientes requeridos para la totalidad del estudio.

El tamaño de muestra calculado fue de 384 participantes en total, 192 participantes por cada grupo.

Se calculo un tamaño de muestra para cada uno de los desenlaces principales, y se consideró el tamaño final de la muestra como el tamaño más grande para evitar la generación de error tipo 1 y tener un mayor poder estadístico sobre las conclusiones.

El cálculo total de participantes se obtuvo a partir de la fórmula para comparación de dos proporciones, calculada con una confiabilidad de 5% y un poder de 90%, obteniendo un subtotal de 160 pacientes por grupo, posteriormente se realizó un ajuste para las pérdidas de participantes sumando un 20% a cada grupo de estudio, dando el total de 192 participantes por grupo.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró una tasa de intubación orotraqueal del 40.4% en pacientes hospitalizados con apoyo ventilatorio en posición de supina despierta y una incidencia del 23.6% de requerimientos intubación orotraqueal en pacientes tratados con la maniobra de posición prono despierto (Perez-Nieto OR, et al. 2021) (29), consideramos como un efecto clínicamente significativo un efecto de reducción del 16.8% de la incidencia de intubación orotraqueal con la intervención. La descripción de la fórmula utilizada se muestra a continuación:

$$\text{Sujetos por grupo} = \frac{[Z\alpha\sqrt{[2 * P * (1 - P)]} + Z\beta\sqrt{[P1 * (1 - P1) + P2 * (1 - P2)]}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

Donde:

- $Z\alpha$: valor de Z correspondiente al riesgo α fijado como 1.96
- $Z\beta$: valor de Z correspondiente al riesgo β fijado como 1.28
- P1: valor de la proporción de pacientes hospitalizados con apoyo ventilatorio en decúbito supino despierto que requirieron intubación orotraqueal (0.404)
- P2: valor de la proporción de pacientes hospitalizados con apoyo ventilatorio en decúbito prono despierto que requirieron apoyo respiratorio invasivo (0.236)
- P2-P1: valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (0.168).
- P: media ponderada de las proporciones P1 y P2.

El cálculo de tamaño de muestra para el segundo desenlace primario (mortalidad) se realizó por la misma fórmula para comparación de proporciones, considerando una tasa de mortalidad del 37.9% en pacientes hospitalizados con apoyo ventilatorio en decúbito supino

despierto y un 20.0% en pacientes hospitalizados con apoyo ventilatorio en decúbito prono despierto, considerando una confiabilidad del 5% y un poder del 90% se calculó un tamaño de muestra de 133 participantes por grupo, posterior a un ajuste por pérdidas, el tamaño total fue 160 participantes por grupo.

- Análisis estadístico

Las variables continuas se reportarán como medias \pm desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartiles según la distribución de los datos definida por medio de la asimetría y la curtosis de las distribuciones de cada variable.

Las comparaciones de proporciones entre los grupos de intervención se realizarán por medio de la prueba de Chi cuadrada. Se realizarán análisis de regresión de Cox para determinar el tamaño de efecto en el riesgo de intubación orotraqueal y mortalidad entre los grupos de intervención. Las estimaciones de riesgo serán ajustadas por medio de las covariables que muestren un efecto en el desenlace en análisis univariados y por factores confusores. Los datos se introducirán en el modelo de regresión de Cox por medio del método Enter. Se calculará el estadístico C de Harrell y el AUC del modelo. Los resultados serán resumidos como cocientes de Hazard (HR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Las comparaciones cuantitativas se realizarán por medio de la prueba t para muestras relacionadas. Se realizarán correlaciones entre la relación SpO₂/FiO₂ a las 24 h con otras variables para determinar si son posibles variables modificadoras del efecto, en caso de haber covariables, se aplicará un análisis de covarianza.

Los cambios en la oxigenación se evaluarán por medio de un análisis de varianza de medidas repetidas, se graficarán los resultados de la media y el error estándar de la media. La comparación entre grupos se realizará por medio de la prueba de Bonferroni, se evaluará a la relación SpO₂/FiO₂ basal como una covariable, en caso de estar correlacionada con la variable desenlace será incluida como covariable.

Las comparaciones a través del tiempo se realizarán por medio de un análisis de supervivencia realizando comparaciones por pares por medio de la prueba de Log-Rank, los datos serán graficados en curvas de Kaplan-Meier.

El supuesto de normalidad de las variables será verificado por medio de la asimetría y la curtosis univariante y multivariante. Los supuestos de los modelos de regresión y de los modelos de ANOVA serán verificados por análisis de residuos. Los supuestos de homocedasticidad y esfericidad serán verificados en el análisis de varianza de medidas repetidas.

En caso de violaciones de los supuestos estadísticos se aplicarán transformaciones de los datos, en caso de no permitir el cumplimiento de los supuestos se aplicarán pruebas no paramétricas.

Para los análisis de subgrupos, se aplicarán los mismos análisis en los subgrupos por modalidad de ventilación (puntas nasales de alto flujo y mascarilla reservorio) y por la relación PaO_2/FiO_2 al ingreso (<100, 100-200, >200). Estos subgrupos fueron determinados por ser observados como modificadores del efecto en estudios observacionales previos (Perez-Nieto OR, et al, 2021).

Adicionalmente, se aplicará un análisis por diseño en bloques considerando a cada centro hospitalario como un bloque, y así cuantificar la variabilidad de los desenlaces intra e inter por medio de un modelo de efectos mixtos.

Se analizarán los patrones de datos perdidos y en caso de no existir patrones de pérdida de datos se realizará una imputación de los datos faltantes por medio de una imputación múltiple por ecuaciones encadenadas

Se considerará a un valor de p a dos colas <0.05 como significancia estadística. Todos los análisis se realizarán en el software SPSS v.21 y en el paquete estadístico R versión 3.6.2. Las figuras serán realizadas en el Software GraphPad Prism v.9.0.

Las desviaciones del protocolo podrán ser sobre la inclusión errónea de participantes que no cumplan con los criterios de inclusión a algún grupo de intervención, la exclusión de participantes que cumplan con criterios de inclusión, el cumplimiento inadecuado de la intervención por parte del paciente. Todas las desviaciones en el protocolo serán resumidas durante el reporte de la investigación.

Los participantes que hayan sido incluidos en el estudio sin contar con los criterios de inclusión y hayan sido aleatorizados a un grupo de intervención permanecerán en el estudio hasta la conclusión del seguimiento o su salida voluntaria. Estos pacientes serán incluidos en un análisis por intención a tratar.

Los pacientes que hayan tenido una desviación por cumplimiento inadecuado de la intervención permanecerán en el estudio y serán incluidos en el análisis por intención a tratar. Los pacientes que salgan del estudio debido al rechazo para continuar, necesidad de cambios en las indicaciones terapéuticas o con datos incompletos durante el seguimiento, serán incluidos en un análisis por intención a tratar.

11. Consideraciones logísticas

La presentación del proyecto y su capacitación en el uso de la maniobra de posición prono alternado al personal participante, que son médicos y enfermeras en contacto con los pacientes, se realizará por parte del investigador responsable en cada centro.

En el proyecto se incorporará a los investigadores de la institución que se comprometen con la aplicación correcta de la intervención y la captura de los datos asentados en la hoja de registro de datos. Cuando un paciente al que se le ha estado aplicando el tratamiento sea movido a otra área o dado de alta, la hoja de captura de datos correspondiente a ese paciente

la conservará la persona asignada como responsable en cada turno, quien se la entregará al investigador responsable del proyecto en cada centro. Este se encargará de la captura de datos en la base de datos.

- a. Cronograma de Actividades
 - Presentación del proyecto
 - Marzo de 2021
 - Capacitación del personal involucrado
 - Marzo de 2021
 - Reclutamiento, aplicación de la intervención y seguimiento de pacientes:
 - Marzo de 2021 hasta junio de 2022 como máximo (se considerará extender el reclutamiento hasta concluir la transmisión activa comunitaria de SARS-CoV2 para completar el tamaño de muestra objetivo).
 - Análisis final de datos:
 - Periodo de 4 semanas tras la conclusión del seguimiento del último paciente incluido en el estudio.
 - Preparación del reporte final:
 - Periodo de 4 semanas tras la conclusión del análisis de datos

12. Consideración éticas

Para pacientes, el proyecto de investigación contempla la aplicación de una maniobra médica que ha sido ampliamente estudiada y determinada como segura para enfermedades respiratorias distintas a COVID-19. Se contempla un riesgo mayor al mínimo únicamente por el hecho de que el estudio contempla aleatorización para la asignación del esquema terapéutico. Se estará atento a cualquier evento adverso que se presente derivado de la maniobra tal como se indicó previamente y de ser necesario se discontinuará la intervención inmediatamente.

Para personal médico y de enfermería, el protocolo se propone realizar en hospitales COVID-19, cuyo personal está preparado para proporcionar atención médica a los pacientes COVID-19, lo que implica un riesgo alto de contagio, por lo que deberán poder comprobar que cuentan con el equipo de protección personal necesario para el personal involucrado en el proyecto y que han recibido por lo menos una dosis de la vacuna contra COVID-19. Pese a ello, no se espera un riesgo adicional para el médico derivado de este proyecto.

En cuanto a la confidencialidad de los pacientes, esta se protegerá preparando dos listas, una que contenga número de expediente, sin nombre, ni domicilio, aunque sí lugar de procedencia y asignando un número progresivo a ese expediente. En la otra lista aparecerán los datos que se describieron en las variables de estudio, solo precedida del número progresivo. El Investigador que analizará los datos no conocerá los números de expediente de los pacientes.

13. Resultados

El estudio cuenta con los siguientes registros internacionales:

- Universal Trial Number (UTN): U1111-1270-7262
- Registro internacional UMIN Clinical Trials Registry: UMIN000045889

Tabla 3. Hospital de procedencia

Centro	Ciudad	País	Frecuencia (%)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Ciudad de México	México	34 (26.6)
Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"	Guadalajara	México	21 (16.5)
Hospital Escuela Tegucigalpa M.D.C.	Tegucigalpa	Honduras	18 (14.0)
Hospital General San Juan del Río	San Juan del Río	México	19 (14.9)
Hospital General Renacimiento "Dr. Donato G. Alarcón"	Acapulco	México	18 (14.0)
Hospital MAC Periférico Sur	Ciudad de México	México	7 (5.5)
Hospital General de Ciudad Juárez	Chihuahua	México	3 (2.4)
Unidad Quirúrgica Los Leones	Barquetismo	Venezuela	4 (3.2)
Hospital Básico El Corazón	Pangua	Ecuador	2 (1.5)
Hospital Star Médica Tlalnepantla	Estado de México	México	1 (0.7)
Sanatorio Clínica Modelo de Morón	Buenos Aires	Argentina	1 (0.7)

De los pacientes que fueron evaluados para inclusión en el estudio (n=238) pero que no pudieron ser incluidos (n=102, 42.9%), las razones de no inclusión fueron:

- El paciente no otorgó su consentimiento informado para participar (n=38, 37.3%),
- Indicación de intubación orotraqueal inminente (n=17, 16.7%),
- Paciente bajo cuidados paliativos o con uso de opioides IV para el manejo de la disnea (n=13, 12.7%),
- Más de 48 horas desde el ingreso hospitalario (n=11, 10.8%),
- Resultado negativo para SARS-CoV-2 a su ingreso hospitalario (n=7, 6.9%),
- Alteración aguda del estado mental que impedía su cooperación para mantener la posición prona o supina (n=7, 6.9%),
- Inestabilidad hemodinámica (n=3, 2.9%),
- Alteración anatómica que contraindica la posición prona (n=2, 2.0%),
- Cuadro clínico no compatible con COVID-19 (n=2, 2.0%),
- Obesidad con IMC ≥ 40 kg/m² que contraindica la posición prona (n=1, 1.0%) y
- Condición médica aguda no resuelta definida como grave por el equipo médico tratante (n=1, 1.0%)

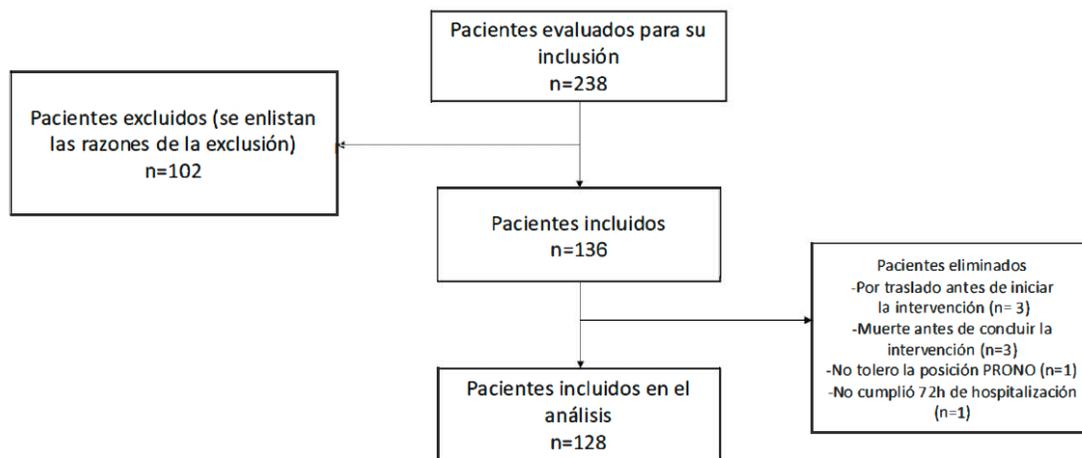


Figura 2. Diagrama de flujo de la inclusión, exclusión y eliminación de participantes.

En la Figura 3 se muestra la frecuencia absoluta de pacientes aleatorizados por mes en el estudio, mientras que en la Figura 4 se muestra la frecuencia acumulada de pacientes incluidos en el estudio. El reclutamiento de pacientes había ido aumentando en función del tiempo. Aunque en los últimos meses el reclutamiento ha sido menor.

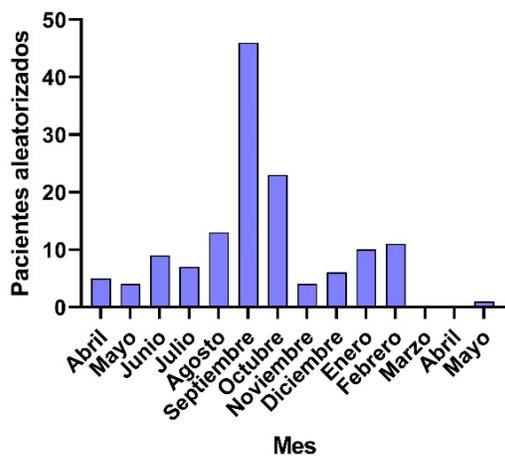


Figura 3. Pacientes aleatorizados por mes

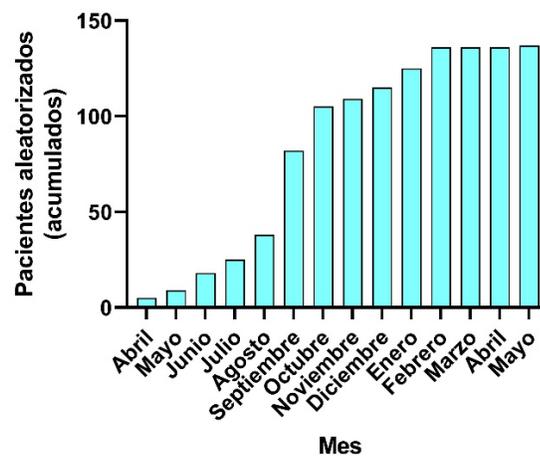


Figura 4. Pacientes aleatorizados (acumulados) por mes

A continuación, en las siguientes tablas se muestran las características basales de los participantes del estudio de acuerdo con su grupo de alocamiento.

Tabla 4. Datos descriptivos de la muestra de estudio

	Media	Desviación estándar
Edad, años	54.33	16.02
Peso, Kg	78.24	14.85
IMC	28.86	4.72
ASC, m ²	1.88	0.21
PH-Covid19, puntaje	54.33	16.02
	Frecuencia	Porcentaje
Grupo de asignación		
Control	65	50.8
Intervención	63	49.2
Sexo*		
Mujer	52	40.6
Hombre	76	59.3
Antecedente vacunación	45	35.1

*Calculado sobre los datos completos

Tabla 5. Comorbilidades presentes en los pacientes de acuerdo con los grupos de aleatorización

Comorbilidades	Total (n=128)	Grupo control (n=63)	Grupo experimental (n=65)
Obesidad	37 (28.9%)	19 (30.1%)	18 (27.6%)
Diabetes	25 (19.5%)	19 (30.1%)	16 (24.6%)
Hipertensión	40 (31.2%)	18 (28.5%)	22 (33.8%)
Falla cardíaca	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)
Cardiopatía isquémica	4 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)
Enfermedad valvular cardíaca	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Otra enfermedad cardiovascular	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
EPOC	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Asma	3 (2.3%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Apnea obstructiva del sueño	2 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Otra enfermedad pulmonar	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)
ERC	5 (4%)	3 (4.7%)	2 (3.0%)

Enfermedad Hepática Crónica	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Hipotiroidismo	7 (5.4%)	4 (6.3%)	3 (4.6%)
Hipertiroidismo	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)
Enfermedad reumatológica	3 (2.3%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Enfermedad neurológica	2 (1.5%)	0	2 (3.0%)
VIH	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)

*EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica, ERC= enfermedad renal crónica.

VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana . Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes.

Tabla 6. Tratamientos usados de manera ambulatoria, previo a la hospitalización y aleatorización

Tratamiento previo a la hospitalización	Total (n=128)	Grupo control (n=63)	Grupo experimental (n=65)
Esteroide sistémico	66 (51.5%)	26 (41.2%)	40 (61.5%)
Esteroide inhalado	10 (7.8%)	5 (7.9%)	5 (7.6%)
Ivermectina	10 (7.8%)	4 (6.3%)	6 (9.2%)
Azitromicina	15 (11.7%)	8 (12.6%)	7 (10.7%)
Otro antibiótico	26 (20.3%)	13 (20.6%)	13 (20%)
Heparina de bajo peso	31 (24.2%)	9 (14.2%)	22 (33.8%)
Paracetamol	68 (53.1%)	37 (58.7%)	31 (47.6%)
Aspirina	9 (7.0%)	6 (9.5%)	3 (4.6%)
AINE	8 (6.2%)	4 (6.3%)	4 (6.1%)
Metformina	12 (9.3%)	9 (14.2%)	3 (4.6%)
Insulina	14 (10.9%)	6 (9.5%)	8 (12.3%)
Colchicina	4 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)
Tocilizumab	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Remdesivir	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Baricitinib	6 (4.6%)	1 (1.5%)	5 (7.6%)
Osetalmivir	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)
Amantidina	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Favipiravir	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Vitamina D	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Vitamina C	9 (7.0%)	6 (9.5%)	3 (4.6%)

* Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes

Tabla 7. Signos vitales y datos laboratorio de acuerdo con los grupos de aleatorización

Signos vitales basales	Total (n=128)	Grupo control (n=63)	Grupo experimental (n=65)
TAS basal (mmHg)	120 (110-134)	121 (110-134)	118 (108-131)
TAD basal (mmHg)	71 (65-80)	73.0 (70.0-80.0)	70.0 (63.5-80.0)
FR basal (rpm)	24 (21-26)	24.0 (22.0-26.0)	23 (20.3-26.0)
FC basal (lpm)	84 (75-95.5)	88.0 (75.0-100)	82.5 (69.3-90.0)
SpO2 basal (%)	86 (80-88)	86.0 (80.0-88.0)	86.5 (80.3-88.09)
SpO2 con oxígeno (%)	93 (92-95)	93 (92.0-94.0)	94 (92.0-95.0)
Flujo O2 basal (%)	5 (4-10)	6.0 (4.0-10.0)	5.0 (4.0-10.0)
Temperatura basal (°C)	36.8 (36.2-37.0)	37.0 (36.2-37.0)	36.8 (36.3-37.0)
SpO2/FiO2	230 (136-274)	232 (159-264)	213 (133-279)
Escala de Glasgow basal	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)
CORADS	5 (4-5)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.75)
qSOFA	1 (0-1)	1.0 (0.0-1.0)	1.0 (0.0-1.0)
NEWS2	6 (5-8)	6 (5-8)	6 (5-8)
SOFA	3 (2-5)	2 (2-4)	3 (2-5.75)
APACHE-II	10 (7-13)	10.5 (5.78-13.3)	10.0 (7.25-12.8)
Laboratorios al ingreso			
Leucocitos (x10 ⁹ /ml)	7.9 (6.2-12.1)	7.96 (6.20-11.6)	7.90 (6.27-13.3)
Neutrófilos (x10 ⁹ /ml)	8.58 (5.34-60.0)	8.13 (5.14-70.5)	8.90 (5.45-34.2)
Linfocitos (x10 ⁹ /ml)	1.03 (0.66-4.90)	1.10 (0.571-6.0)	1.0 (0.670-6.0)
Hemoglobina (g/dl)	14.5 (13.0-15.6)	14.8 (13.5-15.7)	14.1 (13.0-15.6)
Plaquetas (x10 ⁹ /ml)	221 (176-280)	205(169-253)	232 (169-253)
Glucosa (mg/dl)	128 (109-159)	134 (116-165)	123 (107-156)
Urea (mg/dl)	36.0 (25.0-59.9)	38.5 (27.8-59.9)	35.4 (19.6-53.5)
BUN (mg/dl)	16.6 (12.0-24.4)	16.1 (12.2-25.9)	17.0 (10.4-23.8)
Creatinina (mg/dl)	0.89 (0.728-1.06)	0.875 (0.745-0.705)	0.895 (0.705-1.09)
Sodio (mmol/l)	137 (134-141)	137 (134-141)	137 (134-141)
Potasio (mmol/l)	4.2 (3.8-4.5)	4.20 (3.75-4.48)	4.27 (3.80-4.50)

Cloro (mmol/l)	102 (98.3-105)	102 (99.0-105)	101 (98.1-106)
TP, segundos	12.9 (11.9-14.1)	13.1 (11.8-14.2)	12.9 (12.0-13.6)
TTPa, segundos	29.2 (28.3-31.4)	35.6 (35.6-35.6)	28.4 (28.3-29.2)
INR,	1.10 (1.0-1.20)	1.17 (1.0-1.21)	1.10 (1.02-1.20)
Dímero D (mcg/ml)	604 (235-1020)	426 (195-924)	700 (491-1078)
Fibrinógeno (mg/dL)	494 (377-664)	494 (470-608)	418 (266-694)
Bilirrubina total (mg/dL)	0.640 (0.430-0.770)	0.680 (0.470-0.800)	0.600 (0.420-0.710)
AST (UI/L)	45.0 (33.5-66.5)	51.0 (35.0-70.5)	42.5 (30.9-56.3)
ALT (UI/L)	51.0 (27.7-75.2)	56.0 (33.5-76.1)	48.0 (24.8-70.2)
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	87.4 (60.6-124)	94.9 (94.9-94.9)	80.0 (54.1-134)
Proteínas totales (g/L)	6.4 (6.1-6.9)	6.30 (6.00-6.94)	6.60 (6.28-7.29)
Albumina (g/L)	3.5 (2.7-3.9)	3.54 (3.00-3.90)	3.42 (2.60-3.87)
Globulinas (g/L)	3.1 (3.0-3.4)	3.20 (2.94-3.33)	3.12 (3.00-3.50)
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	399 (269-531)	402 (287-536)	390 (265-475)
CPK (UI/L)	43.5 (32.7-90.3)	33.0 (33.0-33.0)	54.0 (42.8-127)
PCR (mg/dL)	18.0 (7.91-46.5)	17.0 (7.96-29.3)	21.0 (8.14-73.7)
Ferritina (ng/ml)	423 (298-894)	599 (330-1124)	420 (291-674)
Procalcitonina (ng/dL)	0.20 (0.12-0.29)	0.190 (0.113-0.242)	0.240 (0.160-2.15)
HbA1c (%)	6.35 (5.78-7.0)	9.13 (6.32-11.8)	6.10 (5.70-6.58)
pH	7.48 (7.45-7.50)	7.48 (7.44-7.50)	7.47 (7.45-7.50)
FiO2 (%)	36.0 (32.0-50.0)	36.0 (32.0-48.5)	36.0 (32.0-47.5)
PaO2 (mmHg)	68.8 (60.0-82.5)	68.5 (60.4-83.7)	69.3 (60.0-81.5)
PaCO2 (mmHg)	30.0 (27.2-33.0)	29.2 (26.2-32.8)	30.5 (28.7-33.0)
SaO2 (%)	93.0 (90.0-96.0)	92.5 (89.6-95.2)	93.0 (90.0-96.0)
HCO3 (mmol/l)	22.3 (20.9-25.2)	22.3 (20.6-25.8)	23.0 (21.0-25.0)
PaO2/FiO2	225 (149-270)	233 (163-263)	204 (140-273)

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartil.

TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica, FR= Frecuencia respiratoria, FC= Frecuencia cardíaca, SpO2= Saturación parcial de oxígeno, qSOFA= Quick Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica, NEWS2= National Early Warning Score, SOFA= Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica, BUN= Nitrógeno ureico, TP= Tiempo de protrombina, TTPa= Tiempo de tromboplastina, INR= índice internacional normalizado, AST= Aspartato amino transferasa, ALT= Aspartato alanina amino transferasa, PCR= Proteína C reactiva.

Tabla 8. Comparación de los dispositivos de oxígeno usados al momento de la aleatorización entre los grupos de estudio.

	Intervención n=63		Control n=65		Valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Puntas nasales	39	61.9	37	56.9	0.77
Mascarilla reservorio	21	33.3	23	35.2	
Puntas nasales de alto flujo	3	4.7	5	7.7	
Datos comparados por la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.					

Tabla 9. Duración en horas del prono completo, lateral, decúbito supino, así como los días de intervención en el grupo de pacientes con la intervención.

	Intervención n=63	
	Mediana	IQR
Tiempo en prono completo por día*	2.35	0.00-5.38
Tiempo total prono completo	19.75	8.5-28.75
Tiempo total prono lateral	6.5	0.00-30.25
Tiempo total decúbito supino	42	10.25-66.75
Tiempo total sentado	4.0	0.00-15.87
Días de intervención	4.00	2.25-5.00
IQR: Rango intercuartil		

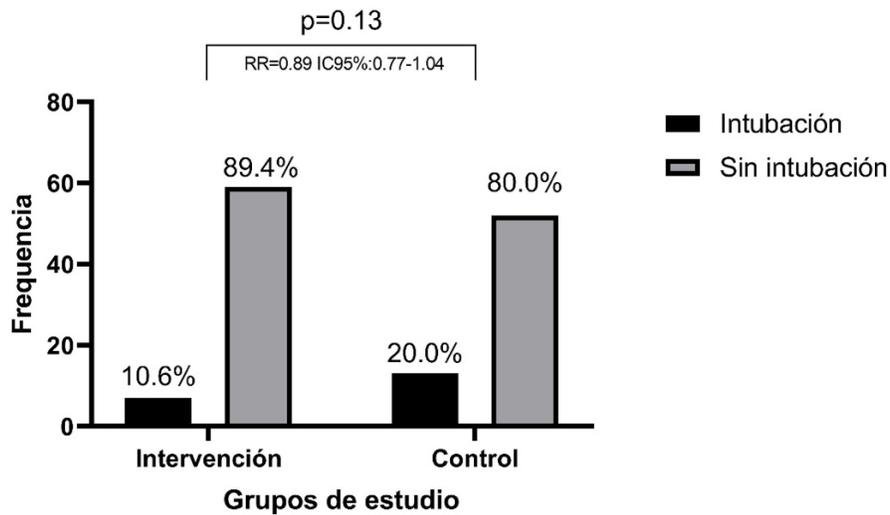
A continuación se presentan los resultados del estatus de los pacientes al día 28 de seguimiento según el grupo de alocamiento.

Tabla 10. Estatus de los pacientes a los 28 días de acuerdo los grupos de aleatorización

Estado a los 28 días (n=128)		Control n=65	Intervención n=63
Pérdida del seguimiento	1 (0.78%)	1 (1.5%)	0
Domicilio	100 (78.1%)	48(73.8%)	52 (82.5%)
Hospitalizado	13 (10.1%)	7 (10.7%)	6 (9.5%)
Defunción	13 (10.1%)	8 (12.3%)	5 (7.9%)
Eliminación	1 (0.78%)	1 (1.5%)	0

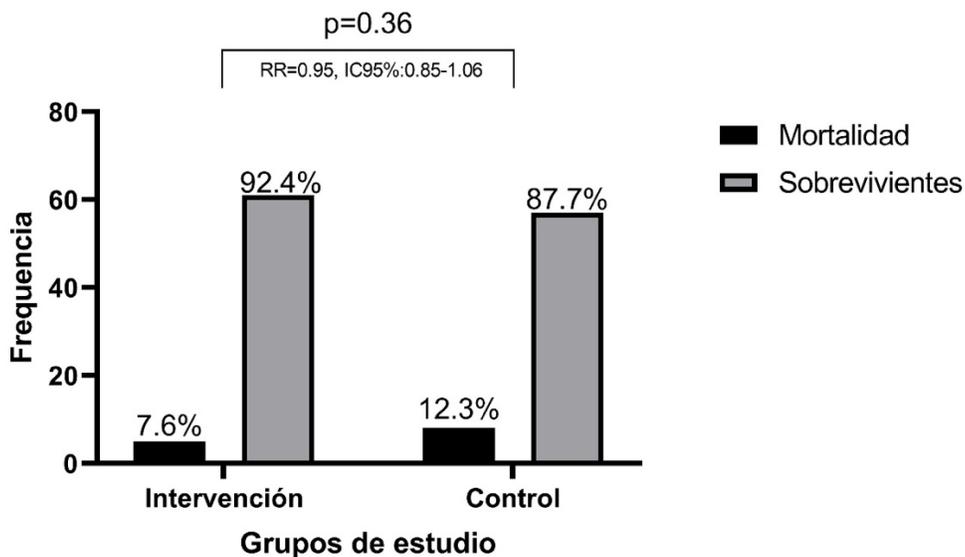
En la **Figura 5** se muestra la frecuencia y porcentaje de pacientes que requirieron intubación orotraqueal de acuerdo con cada grupo de estudio. **Figura 6** se muestra la frecuencia y porcentaje de pacientes que fallecieron de acuerdo con cada grupo de estudio.

Figura 5. Comparación de los requerimientos de intubación de acuerdo con los grupos de estudios.



Comparaciones realizadas por la prueba de Chi cuadrada

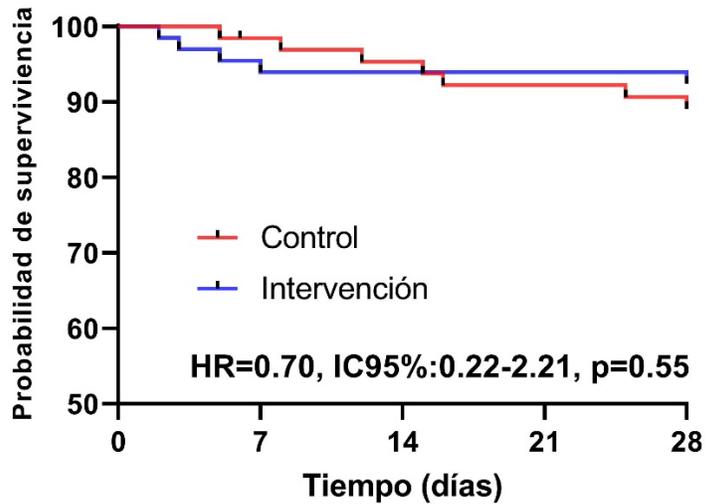
Figura 6. Comparación de la mortalidad de acuerdo con los grupos de estudios.



Comparaciones realizadas por la prueba de Chi cuadrada

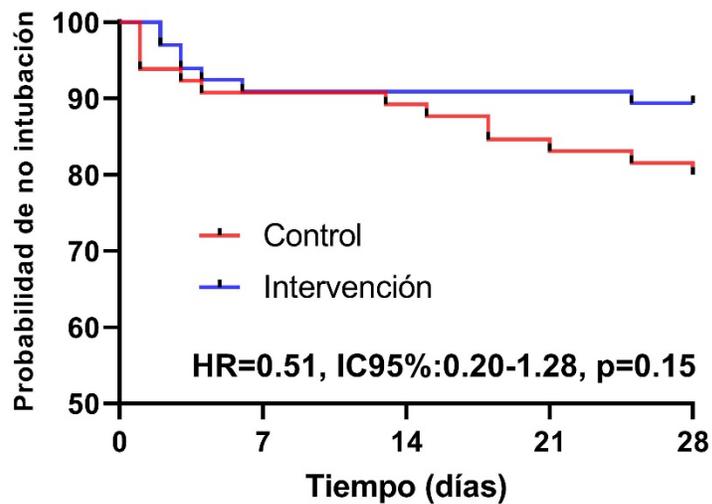
En la **figura 7** se muestra gráficamente la probabilidad de supervivencia de acuerdo al grupo de estudio de los pacientes. En la **figura 8** se presentan la probabilidad de intubación según el grupo de alocamiento.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier sobre la probabilidad de supervivencia de acuerdo con los grupos de estudios.



HR= Cocientes de Hazard. Tamaño de efecto calculado por medio del análisis de regresión de Cox.

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier sobre la probabilidad de intubación de acuerdo con los grupos de estudios.



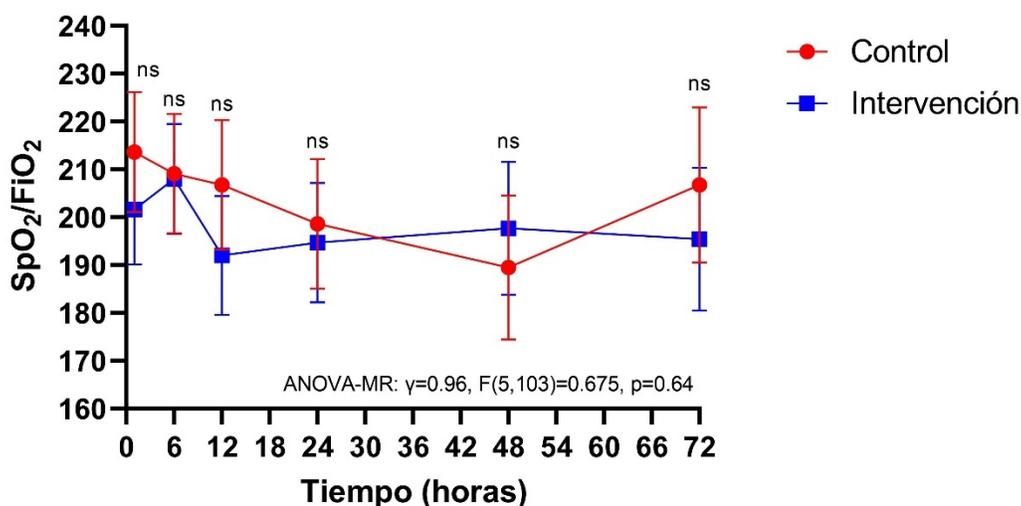
HR= Cocientes de Hazard. Tamaño de efecto calculado por medio del análisis de regresión de Cox.

Tabla 11. Eventos adversos de acuerdo con los grupos de aleatorización

	Intervención n=63		Control n=65		Valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Lesión dermatológica	1	1.5	5	7.7	0.09
Tipo de Lesión					0.26
Flebitis	0	0	1	1.5	
Hematoma	1	1.5	3	4.6	
No especificado	0	0	1	1.5	
Intensidad*					0.43
Leve	1	100	3	60.0	
Moderado	0	0	2	40.0	
Severo	0	0	0	0	
Evento grave	0	0	0	0	-
Retiro de acceso IV RAIV	10	15.8	8	12.3	0.6
Tipo de RAIV					0.7
Periférico	6	60	6	75	
No especificado	4	40	2	25	
Intensidad*					-
Leve	10	100	8	100	
Moderado	0	0	0	0	
Severo	0	0	0	0	
Evento grave	0	0	0	0	-
Presencia de Síntomas	3	4.7	5	7.7	0.5
Tipo de Lesión					0.25
Claustrofobia	1	33.3	0	0	
Delirium hiperactivo	1	33.3	0	0	
Nausea	1	33.3	3	60	
Vómito	0	0	1	20	
No especificado	0	0	1	20	
Intensidad*					0.05
Leve	0	0.0	4	80.0	
Moderado	1	33.3	1	20.0	
Severo	1	33.3	0	0.0	
Evento grave	1	33.3	0	0	0.09

*Calculado sobre el número de eventos adversos por grupo

Figura 9. Comparación de los cambios en la oxigenación durante las primeras 72 horas entre los grupos de estudios.



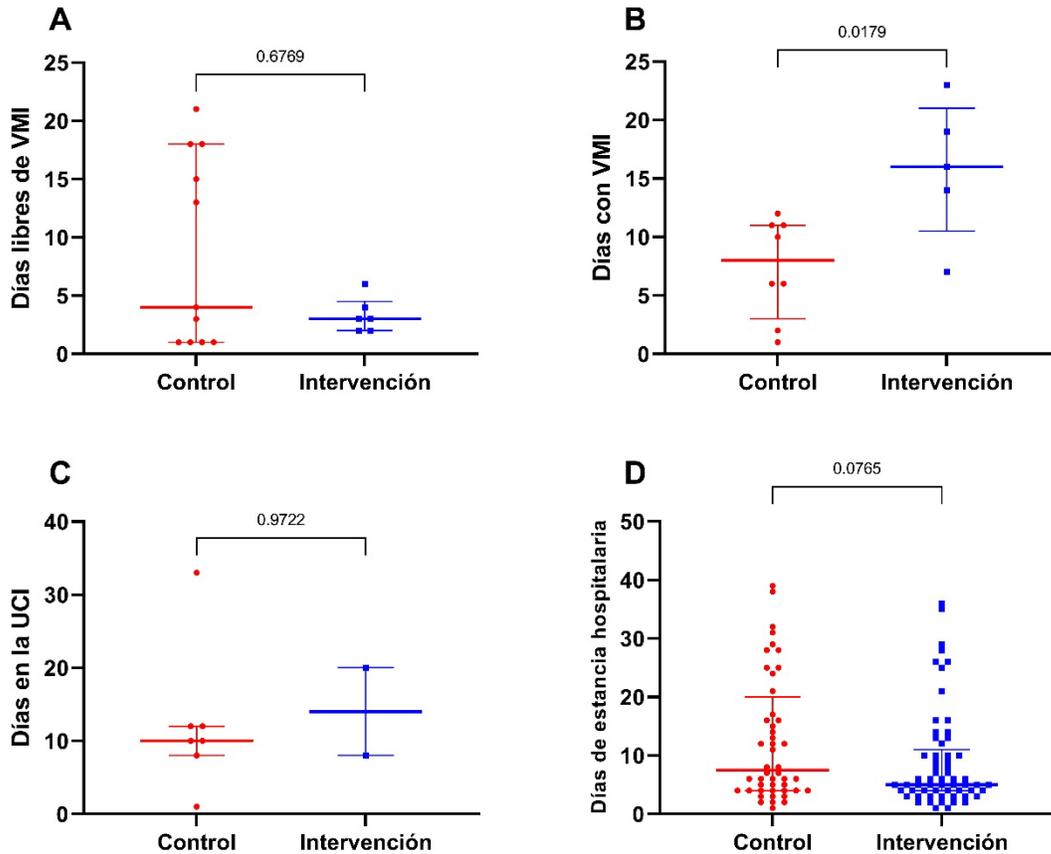
Datos comparados por medio de ANOVA de medidas repetidas. Comparaciones poshoc por la prueba de Bonferroni. ns: No significativo ($p < 0.05$)

Tabla 12. Comparación del desarrollo de fallas orgánicas de novo durante la estancia hospitalaria entre los grupos de estudio.

	Intervención n=63		Control n=65		Valor de p
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Lesión Renal Aguda	8	12.2	7	10.7	0.76
Falla hepática Aguda	2	3.1	0	0.0	0.24
Estado de Choque	9	14.2	9	13.8	0.97
SIRA	24	38.0	23	35.3	0.80

Datos comparados por la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.

Figura 10. Comparación de los días libres de ventilación mecánica, en ventilación mecánica, en UCI y de estancia hospitalaria.



Las comparaciones se realizaron por la prueba U de Mann-Whitney. Se presentan la mediana y el rango intercuartil.

A: Comparación de los días libres de VMI en pacientes que requirieron VMI entre los grupos de estudio. B: Días con VMI en los pacientes que requirieron VMI entre los grupos de estudio. C: Días en la UCI en los pacientes que ingresaron a la UCI entre los grupos de estudio. D: Días de estancia hospitalaria entre los grupos de estudio.

14. Discusión

En el presente estudio no encontramos una diferencia significativa en el desenlace primario de intubación orotraqueal (10.6% vs 20%, RR 0.89 IC 95% 0.77-1.04; $p=0.13$) ni mortalidad (7.6% vs 12.3%, RR 0.96 IC 95% 0.85-1.06; $p=0.36$) en el grupo de intervención en el cual se implementó la posición en decúbito prono en pacientes sin soporte ventilatorio invasivo con COVID-19 respecto al grupo control, los cuales se mantuvieron en decúbito supino durante el seguimiento. Estos hallazgos son consistente con los resultados de otros estudios clínicos aleatorizados⁵⁵⁻⁶⁰ y meta-análisis⁶¹⁻⁶⁴ que han evaluado dicha intervención en esta población de pacientes.

En el meta-ensayo clínico multicéntrico más grande publicado por Ehrmann y cols. Que evaluaron pacientes con falla respiratoria hipoxémico con puntas nasales de alto flujo, aleatorizaron 567 pacientes conscientes a posición en decúbito prono y 559 a posición estándar (n = 1126). El desenlace principal que fue falla terapéutica (definida como intubación o muerte a 28 días) fue significativamente menor en el grupo intervención (40%) vs el grupo control (46%), con un HR 0.86 IC 95% 0.75-0.98; encontrándose el mayor efecto sobre el desenlace de intubación orotraqueal durante el seguimiento (HR 0.75, IC 95% 0.62-0.91) y un número necesario a tratar de 14 (IC 95% 8-69). No se encontró una diferencia significativa para el desenlace de mortalidad a 28 días, aunque el estudio no tuvo el poder suficiente para la evaluación de dicho desenlace *a priori*.⁵⁵

En el estudio de Alhazzani y cols. se evaluó esta intervención en 205 pacientes con prono despierto con COVID-19 que fueron comparados vs 195 pacientes controles, del total de la población (n=400), 70% fueron casos con dispositivos de alto flujo. En este ensayo clínico no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el desenlace primario de intubación orotraqueal a 30 días de 34.1% en el grupo intervención vs 40.5% en el grupo control, con un HR 0.81 IC 95% 0.59-1.12; $p=0.20$. Tampoco se encontraron diferencias significativas en desenlaces secundarios, tales como la mortalidad a 60 días, días libres de soporte ventilatorio invasivo y días libres de estancia en terapia intensiva. (56) En los resultados de los análisis por subgrupos, se encontró que los pacientes con potencial efecto favorable de la intervención para el desenlace principal fueron aquellos con una menor gravedad de hipoxemia con una relación de $SpO_2/FiO_2 > 150$ (HR 0.44 IC 95% 0.23-0.87, diferencia absoluta -16.58% IC 95% -29.5 a -3.65; $p = 0.03$) vs el grupo con $SpO_2/FiO_2 > 150$ (HR 1.02 IC 95% 0.70-1.48, diferencia absoluta 0.95% IC 95% -11.72 a 13.6%); así como, en los pacientes con puntas nasales de alto flujo (HR 0.61 IC 95% 0.42-0.88, diferencia absoluta 16.13% IC 95% - 25.55 a -4.72%) comparado con los pacientes que emplearon las otras modalidades de oxigenoterapia (dispositivos convencionales de bajo flujo y ventilación no invasiva) en los cuales no se encontró un efecto favorable respecto la reducción de intubación orotraqueal en estos pacientes.⁵⁶

En el ensayo realizado por Fralik y cols, fue también el resultado negativo para diferencia entre el grupo intervención en el desenlace primario compuesto que incluyó intubación orotraqueal, muerte intrahospitalaria y empeoramiento respiratorio (definido con un requerimiento $\geq 60\%$ en la fracción inspirada de oxígeno del dispositivo de oxigenoterapia) con una proporción de 14% de eventos en ambos grupos, HR 0.92 IC 95% 0.44-1.92. Los

resultados de este estudio permiten una evaluación equiparable a nuestra población, ya que, se realizó fuera de áreas de terapia intensiva y la mayoría de pacientes tenían dispositivos convencionales de oxigenación, con 90% de los casos incluidos que emplearon canulas nasales simples.⁵⁷

En el caso del ensayo realizado por Rosén y cols. Incluyo 75 pacientes (39 en grupo control vs 36 grupo aleatorizados a posición decúbito prono) con soporte ventilatorio no invasivo (puntas nasales de alto flujo y ventilación no invasiva) y con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$. En el desenlace primario evaluado -que fue intubación orotraqueal a 30 días- no se encontraron diferencias entre ambos grupos, con una proporción 33% de este desenlace en ambos grupos, HR 1.01 IC 95% 0.46-2.2; $p=0.99$. No se encontraron tampoco diferencias en otros desenlaces secundarios tales como mortalidad a 30 días, estancia hospitalaria y en terapia intensiva, así como días libres de los dispositivos de soporte ventilatorio no invasivo.⁵⁸

En otro estudio pragmático no aleatorizado, Qian y cols. Evaluaron 501 pacientes (258 en posición prono vs 243 manejo estándar) en el cual no se encontraron diferencias respecto a la evolución clínica entre ambos grupos, en este caso evaluada por el máximo requerimiento de oxígeno al 5º día por medio de la escala de evaluación de desenlaces clínicos modificada para COVID-19 de la organización mundial de la salud (OMS). Al igual que en otros estudios que incluyeron pacientes fuera de las áreas de terapia intensiva, la mayor proporción de pacientes evaluados se emplearon dispositivos convencionales de oxigenación. Tampoco se encontraron diferencias en la escala de desenlaces clínicos al día 14 y 28, ni en otros desenlaces secundarios.⁶⁵

El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico más reciente publicado Nay y cols. Realizado en Francia, se evaluaron 267 pacientes (135 grupo intervención vs 132 controles) ingresados en áreas de hospitalización no críticas y con dispositivos de oxigenoterapia convencional, encontrando que la posición en decúbito supino no disminuyó el desenlace compuesto primario que fue requerimiento de ventilación mecánica invasiva, intubación orotraqueal y mortalidad a 28 días (14.1% vs 12.6%, aOR 0.43 IC 95% 0.14-1.35; $p=0.15$). La mediana de tiempo en posición prono por día en el grupo intervención en las primeras 72 h fue de 90 minutos (IQR 30-133) vs 150 minutos que fueron contemplados en el protocolo de estudio, y solo el 31% de los pacientes en el grupo intervención completaron un tiempo de posición prono >2 horas. En los desenlaces secundarios se encontró que la intervención se asoció a un menor riesgo de intubación orotraqueal (aOR 0.11 IC 95% 0.01-0.89; $p=0.038$) y de muerte a 28 días (aOR 0.09, IC 95% 0.03-0.27; $p=0.027$). El riesgo de ventilación no invasiva fue mayor en el grupo intervención (aOR 4.86, IC 95% 0.95-24.87; $p=0.057$). No se encontraron diferencias en otros desenlaces secundarios tales como el tiempo de estancia hospitalaria, proporción de pacientes que ingresaron a terapia intensiva, puntaje de la escala de evaluación de desenlaces clínicos de la OMS ni en el tiempo total de oxigenoterapia,⁶⁶

Respecto a la factibilidad de esta intervención, Jayakumar y cols. Realizaron un ensayo clínico para evaluar este aspecto de la posición en decúbito prono en 60 pacientes (30 por grupo) con diversos dispositivos de oxigenación en India. La adherencia al protocolo de

posición prono por 6 horas al día en los primeros 7 días en el grupo intervención fue solo de 43% y el 70% de los pacientes en este grupo toleraron la posición prono por 4 horas al día durante el periodo de evaluación. Tampoco se encontraron diferencias en otros desenlaces ni eventos adversos entre ambos grupos.⁵⁹ En otro ensayo clínico por Johnson y cols. Donde evaluaron también la factibilidad y adherencia a esta intervención, se encontró que solo el 40% de los pacientes del grupo de posición prono la realizaron en las primeras 72 horas y que el tiempo de implementación de la misma fue bajo (solo 2.4% del tiempo total en las primeras 72 horas). En este caso, el objetivo primario fue el cambio en la relación PaO₂/FiO₂ al tercer día, en el cual no se encontraron diferencias significativas. Debido a la pobre adherencia al protocolo, el estudio fue publicado con un reclutamiento de la mitad del tamaño muestral estimado inicialmente (n = 30, 15 pacientes por grupo).⁶⁰

En la revisión sistemática con meta-análisis que incluyó exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados de Weatherald y cols (17 ensayos clínicos, n = 2931), se encontró que la intervención en decúbito prono en pacientes no intubados con COVID-19 reduce el riesgo de intubación orotraqueal con una proporción de pacientes que ameritaron intubación de 24.2% vs 29.8% en los sujetos en decúbito supino (RR 0.83, IC 95% 0.73-0.94), hallazgo confirmado por el análisis bayesiano para este desenlace (RR 0.83, IC 95% 0.70-0.97, probabilidad posterior <0.95=96%). Esto se traduce como una reducción de 55 eventos de intubación por cada 1000 individuos (IC 95% 87 – 19 menos eventos de intubación por 1000 sujetos) y un número necesario a tratar (NNT) de 18. Al igual que en otros ensayos clínicos y meta-análisis que han evaluado esta intervención, no se encontraron diferencias en la mortalidad (15.6% vs 17.2%, RR 0.9 IC 95% 0.76-1.07) ni otros desenlaces secundarios (días libres de ventilación mecánica, días de estancia en terapia intensiva, días de estancia hospitalaria y escalamiento en el requerimiento de oxígeno) en este grupo de pacientes. En el análisis por subgrupos, se encontró que el efecto de la intervención para la reducción de intubación orotraqueal se mantuvo consistentemente en pacientes con una duración de la posición prono \geq 5 horas (RR 0.78, IC 95% 0.66-0.93), aquellos con una relación de SpO₂/FiO₂ < 150 (RR 0.77, IC 95% 0.64-0.92), con uso de soporte ventilatorio no invasivo (RR 0.81, IC 95% 0.71-0.92) y en centros hospitalarios en países en vías de desarrollo (RR 0.69, IC 95% 0.55-0.87). Respecto al análisis del tipo de unidad donde se encontraban hospitalizados los pacientes al momento de la aleatorización, se encontró un mayor efecto en el subgrupo ingresado en unidades mixtas (RR 0.81, IC 95% 0.69-0.95) comparado con los sujetos que se encontraban exclusivamente en las unidades de terapia intensiva (RR 0.86, IC 95% 0.69-1.07), con un menor efecto en los pacientes en área de hospitalización convencional (RR 0.96, IC 95% 0.43-2.13). Otro aspecto a destacar de esta publicación; es que, además de demostrar con un alto nivel de certeza el efecto en la reducción de intubación orotraqueal para estos pacientes, expone que es una intervención segura que *no incrementa* la mortalidad en esta población,⁶⁷

Los resultados previamente mencionados se confirman en la revisión sistemática con meta-análisis más reciente publicada por Cao y cols. Que incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad (n = 2657), encontrando que la posición prono en pacientes sin ventilación mecánica invasiva no disminuye la mortalidad (OR 0.88, IC 95% 0.72-1.08), pero si reduce el desenlace de intubación orotraqueal (OR 0.72, IC 95% 0.60-0.86) con un mayor efecto en

pacientes que emplearon puntas nasales de alto flujo (OR 0.69, IC 95% 0.58-0.83). En los desenlaces secundarios, tampoco se encontraron diferencias en tiempos de estancia en terapia intensiva, el tiempo de estancia hospitalaria ni en la frecuencia de eventos adversos.⁶⁸

En congruencia con los resultados de algunos estudios observacionales,^{34,69,70} ensayos clínicos^{57,60} y meta-análisis,^{62-64,66} no se encontraron diferencias significativas para los desenlaces de intubación orotraqueal ni mortalidad en pacientes adultos con falla respiratoria aguda asociada a COVID-19 en los cuales se emplearon exclusivamente dispositivos convencionales de oxigenación, que en nuestra población fueron canulas nasales simples en 59% y mascarilla reservorio con valvula unidireccional en 34% de los participantes. El beneficio de esta intervención en la reducción de intubación orotraqueal, hasta este momento solo se ha documentado consistentemente en pacientes con uso de soporte ventilatorio no invasivo con canulas nasales de alto flujo⁵⁵ y ventilación mecánica no invasiva⁷¹ los cuales se encuentran ingresados y monitorizados predominantemente en las unidades de terapia intensiva.^{63,66} Respecto a esto último, en el estudio controlado no aleatorizado de Musso y cols en el cual se incluyeron pacientes con una relación $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ y con ventilación mecánica invasiva con instauración de la posición en decúbito prono en las primeras 24 horas; encontrándose una reducción en el grupo intervención en la falla al tratamiento que ameritará intubación orotraqueal (17% vs 43% en grupo control, HR 0.32 IC 95% 0.21-0.50; $p < 0.0001$), así como, una reducción en la mortalidad (12% vs 36% del grupo control, HR 0.27 IC 95% 0.17-0.44; $p < 0.0001$) comparado con el grupo control de pacientes con ventilación mecánica no invasiva que permanecieron en decúbito supino.⁷¹ Sin embargo; los diferentes estudios clínicos que han evaluado el efecto del soporte ventilatorio no invasivo (ventilación mecánica no invasiva y puntas nasales de alto flujo) en pacientes con COVID-19 han mostrado resultados heterogéneos; donde en general, se ha encontrado un potencial beneficio por la reducción de la proporción de intubación orotraqueal con el uso de ventilación no invasiva,^{72,73} pero sin efecto en la mortalidad ni otros desenlaces clínicos significativos de forma consistente con el uso de ambas modalidades de soporte respiratorio en esta población de enfermos en decúbito supino.⁷⁴⁻⁷⁸ Entre los factores que posiblemente explican la ausencia de beneficio en la población de pacientes con dispositivos convencionales de oxigenación en quienes se implementa el decubito prono son una menor proporción de eventos de intubación orotraqueal, una menor adherencia al tratamiento en relación a una monitorización menos intensiva y a menor gravedad de la enfermedad^{63,79}.

El mecanismo fisiopatológico por la cual el decúbito prono en pacientes sin soporte ventilatorio reduce el requerimiento de intubación orotraqueal es aún controvertido. Liu y cols. en un estudio prospectivo de 14 pacientes evaluados con tomografía por impedancia eléctrica, identificaron que la posición en prono en estos sujetos mejoró la relación ventilación – perfusión con una reducción del espacio muerto y del cortocircuito pulmonar; así como, un incremento en la ventilación a nivel dorsal. Estos cambios fisiológicos solo se mantuvieron durante la posición en decúbito prono, ya que al reevaluar a 1 hora después de adoptar la posición en decúbito supino se observó un patrón de incremento en el espacio muerto y en el desequilibrio ventilación-perfusión similar al basal.⁸⁰ Estos cambios pueden encontrarse en relación a los efectos gravitacionales de la posición prono sobre la vasculatura

pulmonar y la ventilación alveolar, además de un incremento en la conductancia y la expresión de óxido nítrico en la vasculatura pulmonar dorsal respecto a la ventral.⁸¹ En un estudio comparativo no aleatorizado de pacientes con COVID-19 (15 con ventilación mecánica invasiva vs 13 con ventilación no invasiva) evaluados con tomografía por impedancia eléctrica tanto en decubito supino como en prono, en ambos grupos; Dos Santos Rocha y cols. encontraron que solo en los pacientes intubados se presentó un incremento en la ventilación dorsal pulmonar ($53.3 \pm 18.3\%$ vs. $43.8 \pm 12.3\%$, porcentaje de aireación pulmonar dorsal \pm desviación estándar en posición prono y supino, respectivamente; $p = 0.014$) en comparación con los pacientes con ventilación no invasiva en los que no existió un incremento significativo de este parámetro ($36.4 \pm 11.4\%$ vs. $33.7 \pm 10.1\%$; $p = 0.43$). Adicionalmente tampoco se observaron cambios en el cortocircuito pulmonar ni el espacio muerto; aunque en ambos grupos se observó un incremento significativo de la oxigenación con la posición en decubito prono.⁸² Otro mecanismo posible es la reducción del trabajo respiratorio; ya que, se ha descrito un incremento en la fracción de engrosamiento diafragmática y una reducción de la presión inspiratoria (subrogados del esfuerzo inspiratorio en pacientes con falla respiratoria) en algunos estudios que han evaluado esta intervención, lo cual correlacionó con una reducción en la frecuencia respiratoria y disnea en esos casos.^{83,84} Los efectos diferenciales de la posición en decubito prono en pacientes sin ventilación mecánica invasiva respecto a los pacientes intubados pueden estar en relación a la gravedad y extensión del daño pulmonar entre ambos grupos, así como, de la proporción real de presión positiva al final de la espiración aplicada, la duración de las sesiones en decubito prono y la presencia de ventilación espontánea en los primeros.⁸⁵

En cuanto al tiempo de inicio de la posición en prono en pacientes conscientes, se ha definido como inicio “temprano” cuando se inicia la intervención en las primeras 24 horas. En un análisis *post hoc* con 125 pacientes (92 prono temprano vs 33 prono tardío) de un estudio clínico aleatorizado en EUA con pacientes a los cuales se empleó como modalidad de soporte ventilatorio cánulas nasales de alto flujo, Kaur y cols. Encontraron que el grupo con inicio temprano de la intervención (mediana de inicio en este grupo de 2.25 hrs vs 36.3 hrs en grupo de inicio tardío; $p < 0.0001$) presentó una menor mortalidad comparado con los pacientes con inicio después de 24 horas de la intervención (26 vs 45%; $p = 0.039$); sin presentar diferencias en la proporción de intubación orotraqueal entre ambos grupos. (37 vs 42%; $p = 0.58$). No se encontraron diferencias en otros desenlaces tales como los días de estancia en terapia intensiva, días de estancia hospitalaria, duración de la ventilación mecánica ni uso de otras terapias de soporte orgánico.⁸⁶

Uno de los factores que ha generado mayor discusión en la eficacia de esta intervención es la duración con la cual se debe realizar para producir un efecto favorable en desenlaces clínicos relevantes de esta población de pacientes. En el meta-ensayo clínico multicéntrico del grupo de Ehrmann, se encontró una relación directa entre la duración de la posición prono y el éxito de la intervención; ya que, los pacientes con una duración de la intervención ≥ 8 horas presentaron una menor proporción de falla terapéutica (17% vs 48% en el grupo con < 8 h).⁵⁵ Adicionalmente, Ibarra-Estrada analizó el efecto de esta variable en el desenlace de los

pacientes en México que participaron en el meta-ensayo clínico previamente mencionado, encontrando que la duración de la posición prono ≥ 8 horas durante los primeros 3 días fue uno de los predictores independientes del éxito de la intervención con una sensibilidad del 80%, especificidad del 87%, AUC 0.96 IC 95% 0.93-0.98; $p < 0.001$. También se encontró una correlación lineal entre la duración de la posición prono con el éxito de la intervención con un valor de $r=0.70$; $p < 0.001$ y un HR ajustado de 13.2, IC 95% 5.4-32.1.⁸⁷ En otra cohorte multicéntrica de Argentina, Esperatti y cols. Encontraron que en su población pacientes adultos con falla respiratoria con uso de canulas nasales de alto flujo en la cual aplicaron una análisis por puntaje de probabilidad invertida ponderada, la posición en decubito prono por ≥ 6 horas se asoció a una reducción del riesgo de intubación (OR 0.36, IC 95% 0.2-0.7), y que una duración ≥ 8 hrs se asoció a la reducción en riesgo de mortalidad hospitalaria con un OR 0.37, IC 95% 0.17-0.80).⁸⁸ En nuestro estudio encontramos una mediana de duración de la posición prono de 2.35 horas, duración similar a otros ensayos clínicos de Fralik⁵⁷ (2.5 horas) y Nay⁶⁶ (1.5 horas) realizados en áreas de hospitalización no críticas en pacientes con dispositivos convencionales de oxigenación.

Como se ha descrito en nuestros resultados al igual que en otros ensayos multicéntricos, uno de los principales factores que ha limitado el reclutamiento de casos y la interpretación de los resultados es la adherencia a la intervención. Rampon y cols. Encontraron en un ensayo clínico que incluyó 293 pacientes con flujo de oxígeno < 6 L/min (159 intervención vs 134 grupo control), que al proporcionar instrucciones del grupo de aleatorización y el tipo de intervención a seguir por vía del teléfono celular (smartphone), no hubo un impacto significativo en la adherencia ni en la duración de la intervención en decúbito prono; aunque cabe destacar que solo 62% de los pacientes abrieron la encuesta y el programa para recibir las indicaciones, además de que solo el 71% de los pacientes en el grupo intervención reportaron realizar la posición en prono al menos 1 vez y solo el 35% de estos reportó haber realizado la posición prono por ≥ 6 horas. Adicionalmente, no se concluyó el reclutamiento inicialmente planeado, que aunado a la adherencia baja a la intervención limita la interpretación de los resultados, los cuales no mostraron diferencias en el desenlace primario de deterioro respiratorio ni otros desenlaces secundarios.⁸⁹

Como se ha expuesto previamente, la selección del paciente es uno de los elementos clave para una intervención terapéutica exitosa; y, en el caso de la implementación de la posición en decúbito prono en pacientes conscientes también se han descrito factores asociados al éxito de esta intervención. El grupo de Ibarra-Estrada realizó un análisis de los pacientes con los cuales contribuyeron al meta-ensayo multicéntrico, en el cual además de lo ya mencionado de la duración de la posición prono ≥ 8 h durante los primeros 3 días de la intervención; otros factores asociados al éxito de la intervención en el grupo de pacientes en decúbito prono fueron la frecuencia respiratoria < 25 /min al reclutamiento (AUC 0.93 IC 95% 0.90-0.96, sensibilidad 90% y especificidad 70%), incremento del índice de ROX ≥ 1.25 después de la primera sesión de prono (AUC 0.78 IC 95% 0.72-0.83, Se 82% y Esp 84%), y la reducción del puntaje de ultrasonido pulmonar ≥ 2 puntos al tercer día de la intervención (AUC 0.898, Se 83% y Esp 77%).⁸⁷ Estos hallazgos deben tomarse con reserva; ya que, son resultado de un análisis *post hoc*, además de que la adherencia a la intervención de estos

pacientes fue particularmente alta, la cual no ha sido replicada en otros ensayos multicéntricos.

En nuestro estudio se encontró una frecuencia baja de eventos adversos, siendo el retiro accidental de accesos venosos el que se presentó con mayor frecuencia (15% en grupo intervención vs 12% en grupo control; $p=0.6$), el cual es el principal evento adverso reportado en otros estudios; sin embargo, se presentó con una mayor frecuencia respecto a estos.^{67,68} Con la evidencia al momento, se considera que esta intervención es en general bien tolerada, siendo la incomodidad de la posición, dolor musculoesquelético y ansiedad los principales factores reportados que producen intolerancia a esta.^{90,91} Otros eventos adversos frecuentes reportados en la literatura son incomodidad de la posición, lesiones cutáneas superficiales (ulceras por presión y edema de tejidos blandos), náusea-vómito y dolor lumbar; desatacando, que en los estudios comparativos⁵⁵⁻⁵⁹ y revisiones sistemáticas de estos^{62,64,92} no se han encontrado diferencias significativas con los eventos adversos en el grupo intervención vs los pacientes control; por lo cual, esta intervención ha demostrado ser consistentemente segura para el paciente en su implementación incluso en áreas externas a las unidades de terapia intensiva con una monitorización adecuada por el personal de salud.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra que no fue posible completar el reclutamiento planeado para el desenlace principal debido a una reducción significativa de casos a partir del segundo trimestre del 2022, por lo cual el poder para detectar diferencias en la proporción de intubación orotraqueal y mortalidad entre ambos grupos se encuentra limitado por este aspecto. Adicionalmente, al ser un estudio en el cual la intervención no puede ser cegada para el investigador introduciendo sesgos potenciales inherentes a este diseño metodológico. En el mismo sentido, no fue posible realizar un análisis del impacto de la duración de la posición prono sobre los desenlaces clínicos de interés debido a la corta duración de las sesiones individuales y la baja proporción de adherencia al objetivo del protocolo en el grupo intervención. Finalmente, debido a la baja proporción de pacientes reclutados con puntas nasales de alto flujo (6.25%) no se realizaron comparaciones entre los diferentes tipos de dispositivos de oxigenación empleados durante el seguimiento de los pacientes.

Respecto a las fortalezas de este estudio destacamos la participación de pacientes con oxigenoterapia no invasiva en diversos centros latinoamericanos en las áreas de hospitalización externas a terapia intensiva, lo cual representa una muestra representativa del entorno predominante de atención hospitalaria de la mayoría de pacientes durante la pandemia en países en vías de desarrollo. Además se realizó un diseño adaptativo, incorporado las diversas modalidades terapéuticas que se han incorporado durante la evolución de COVID-19 a nivel mundial.

Existen aún áreas de investigación futura y controversias de esta intervención, tales como los criterios estandarizados (gravedad de la hipoxemia y tipo de dispositivo de oxigenación) para la implementación de la posición en decúbito prono, su duración óptima para obtener un beneficio clínico, así como, las estrategias para mejorar la adherencia y el confort del paciente. Estas interrogantes probablemente no puedan ser resueltas en el contexto de

COVID-19 debido a que ha existido una gran reducción de casos con falla respiratoria hipóxemica grave y de enfermedad crítica⁹³; sin embargo, es una intervención que potencialmente podría beneficiar a un amplio grupo de pacientes que experimentan falla respiratoria hipoxémica aguda de otras etiologías (ej. neumonía adquirida en la comunidad) que se encuentran en investigación actualmente.⁹⁴

15. Conclusiones

En este estudio clínico aleatorizado adaptativo donde se evaluó el efecto de la posición en decúbito prono en pacientes hospitalizados con oxigenoterapia no invasiva con COVID-19 no se encontró una reducción significativa en el requerimiento de ventilación mecánica invasiva ni en la mortalidad a 28 días. Se requieren estudios clínicos con un mayor número de pacientes y que evalúen el efecto de esta intervención en otras patologías además de COVID-19 para esclarecer su potencial utilidad en la práctica clínica.

Bibliografia

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270–3.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr 2; 5(4):536–44.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13).
5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May 28; 46(5):854–87.
6. Bryan AC. Comments of a Devil’s Advocate. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Dec 1;110(6P2):143–4.
7. Albert RK, Hubmayr RD. The Prone Position Eliminates Compression of the Lungs by the Heart. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1660–5.
8. Nyrén S, Radell P, Lindahl SGE, Mure M, Petersson J, Larsson SA, et al. Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2010;112(3):682–7.
9. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23; 345(8):568–73.
10. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2379.
11. Vogenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone Positioning Improves Oxygenation in Post-Traumatic Lung Injury—A Prospective Randomized Trial. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2005 Aug;59(2):333–43.
12. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1233–9.
13. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2008 Aug 22;34(8):1487.

14. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Nov;302(18):1977–84.
15. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159–68.
16. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(4):S280–8.
17. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May;195(9):1253–63.
18. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec 13;9(1):69.
19. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis*. 1977 Apr;115(4):559–66.
20. Chaisupamongkollarp T, Preutthipan A, Vaicheeta S, Chantarojanasiri T, Kongvivekkajornkij W, Suwanjutha S. Prone position in spontaneously breathing infants with pneumonia. *Acta Paediatr*. 1999 Sep;88(9):1033–4.
21. Valter C, Christensen AM, Tollund C, SchØnemann NK. Response to the prone position in spontaneously breathing patients with hypoxemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Apr;47(4):416–8.
22. Feltracco P, Serra E, Barbieri S, Milevoj M, Michieletto E, Carollo C, et al. Noninvasive High-Frequency Percussive Ventilation in the Prone Position after Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Sep;44(7):2016–21.
23. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care*. 2015 Dec;30(6):1390–4.
24. Tulleken JE, van der Werf TS, Ligtenberg JJM, Fijen J-W, Zijlstra JG. Prone position in a spontaneously breathing near-drowning patient. *Intensive Care Med*. 1999 Dec 1;25(12):1469–70.
25. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020. Dec 30;24(1):28.
26. Weingart S. COVID19 – Awake Pronation – A guest write-up by David Gordon, MD

[Internet]. EMCrit Blog. 2020 [cited 2020 Aug 1]. Available from: <https://emcrit.org/emcrit/awake-pronation/>

27. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 18;10(1):33.
28. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299–300.
29. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA, Zamarron-Lopez EI, Mancilla-Galindo J, Kammar-García A, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.01.27.21250631.
30. Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Klein LP, Wallen TJ, Chung J, et al. The POSITIONED Study: Prone Positioning in Nonventilated Coronavirus Disease 2019 Patients—A Retrospective Analysis. *Crit Care Explor*. 2020;2(10):e0229.
31. Belkhouja K, Alzahrani S, Al-Shalhoub N, Negm T, Darwish M, Pathan MW, et al. Feasibility and efficacy of prone position combined with CPAP in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med Exp*. 2020 Dec 14;8(S2):73.
32. Prud'homme E, Trigui Y, Elharrar X, et al. Effect of Prone Positioning on the Respiratory Support of Nonintubated Patients With COVID-19 and Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Retrospective Matching Cohort Study. *Chest*. 2021;160(1):85-88.
33. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: A multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020; 24(1):1–11.
34. Padrão EMH, Valente FS, Besen BAMP, Rahhal H, Mesquita PS, de Alencar JCG, et al. Awake Prone Positioning in COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure: Exploratory Findings in a Single-center Retrospective Cohort Study. *Acad Emerg Med*. 2020; 27(12):1249–59.
35. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C, Marti C, Groscurin O, Lolachi S, et al. Self-Prone in COVID-19 Patients on Low-Flow Oxygen Therapy. A Cluster Randomised Controlled Trial. *ERJ Open Res*. 2021 Feb 4;00692–2020.
36. Taylor SP, Bundy H, Smith WM, Skavroneck S, Taylor B, Kowalkowski MA. Awake-Prone Positioning Strategy for Non-Intubated Hypoxic Patients with COVID-19: A Pilot Trial with Embedded Implementation Evaluation. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Dec 23;AnnalsATS.202009-1164OC.
37. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(18):1757-1766.
38. Huang J, Cheng A, Lin S, Zhu Y, Chen G. Individualized prediction nomograms for disease progression in mild COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(10):2074-2080.

39. O’Callaghan CA. OxMaR: Open source free software for online minimization and randomization for clinical trials. *PLoS One*. 2014;9(10).
40. Guillaumes S, O’Callaghan CA. Spanish adaptation of the free OxMaR software for minimization and randomization of clinical studies. *Gac Sanit*. 2019;33(4):395–7.
41. Bamford AP, Bentley A, Dean J. ICS Guidance for Prone Positioning of the Conscious COVID Patient 2020. *Intensive Care Soc*. Published online 2020. <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>.
42. ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 6/18/2020 [Internet]. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) COVID-19 Resources. 2020 [cited 2020 Jun 19]. p. 63. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>
43. Chung M, Beruheim A, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295:202-207.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8): 762-74.
45. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. *London: RCP*;2012.
46. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
47. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JP. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818-829.
48. Rocca O et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of Nasal High Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;119(11):1368-76.
49. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
50. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Inf Dis*. 2016;63(5):e61-111.
51. KDIGO Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intl Suppl*. 2012; 2: 2.
52. European Association for the Study of The Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66:1047-81.
53. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure

- syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
54. Riviello ED, Kiviri W, Twagirimugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52-9.
 55. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1387–1395.
 56. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(21):2104–2113.
 57. Fralick M, Colacci M, Munshi L, et al. Prone positioning of patients with moderate hypoxaemia due to COVID-19: multicentre pragmatic randomised trial (COVID-PRONE). *Br Med J*. 2022;376:e068585.
 58. Rosè J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021;25(1):209.
 59. Jayakumar D, Ramachandran DP, Rabindrarajan DE, Vijayaraghavan MBKT, Ramakrishnan AN, Venkataraman AR. Standard care versus awake prone position in adult nonintubated patients with acute hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19 infection—a multicenter feasibility randomized controlled trial. *J Intensive Care Med*. 2021;36(8):918–924.
 60. Johnson SA, Horton DJ, Fuller MJ, et al. Patient-directed prone positioning in awake patients with COVID-19 requiring hospitalization (PAPR). *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(8):1424–1426.
 61. Fazzini B, Page A, Pearse R, Puthuchery Z. Prone positioning for non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022;128(2):352-362.
 62. Ponnappa Reddy M, Subramaniam A, Afroz A, et al. Prone Positioning of Nonintubated Patients With Coronavirus Disease 2019-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(10):e1001-e1014.
 63. Li J, Luo J, Pavlov I, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):573-583.
 64. Kang H, Gu X, Tong Z. Effect of Awake Prone Positioning in non-Intubated COVID-19 Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2022;37(11):1493-1503.

65. Qian ET, Gatto CL, Amusina O, et al. Assessment of Awake Prone Positioning in Hospitalized Adults With COVID-19: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(6):612–621.
66. Nay MA, Hindre R, Perrin C, et al. Prone position versus usual care in hypoxemic COVID-19 patients in medical wards: a randomised controlled trial. *Crit Care.* 2023;27(1):240. Published 2023 Jun 17.
67. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br Med J.* 2022;379:e071966
68. Cao W, He N, Luo Y, Zhang Z. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxic respiratory failure: a systematic review based on eight high-quality randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):415.
69. Zang X, Wang Q, Zhou H, Liu S, Xue X; COVID-19 Early Prone Position Study Group. Efficacy of early prone position for COVID-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1927-1929
70. Altinay M, Sayan I, Turk HS, et al. Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: a retrospective observational study. *Braz J Anesthesiol.* 2022;72(2):194–199.
71. Musso G, Taliano C, Molinaro F, et al. Early prolonged prone position in noninvasively ventilated patients with SARS-CoV-2-related moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure: clinical outcomes and mechanisms for treatment response in the PRO-NIV study. *Crit Care.* 2022;26(1):118. Published 2022 Apr 29.
72. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure. *JAMA.* 2021;325(17):1731-1743.
73. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19. *JAMA.* 2022;327(6):546-558.
74. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19. *JAMA.* 2021;326(21):2161-2171.
75. Crimi C, Noto A, Madotto F, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia. *Thorax.* 2022; thoraxjnl-2022-218806.
76. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure. *JAMA Intern Med.* 2022;182(9):906-916.

77. Frat JP, Quenot JP, Badie J, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1212-1222.
78. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(11):1063-1072.
79. Scott JB, Weiss TT, Li J. COVID-19 Lessons Learned: Prone Positioning With and Without Invasive Ventilation. *Respir Care*. 2022;67(8):1011-1021.
80. Liu L, Xie J, Wang C, et al. Prone position improves lung ventilation-perfusion matching in nonintubated COVID-19 patients: a prospective physiologic study. *Crit Care*. 2022; 26:193.
81. Nyrén S, Radell P, Lindahl SGE, Mure M, Petersson J, Larsson SA, et al. Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2010;112:682-7
82. Dos Santos Rocha A, Diaper J, Balogh AL, et al. Effect of body position on the redistribution of regional lung aeration during invasive and non-invasive ventilation of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):11085.
83. Cammarota G, Rossi E, Vitali L, et al. Effect of awake prone position on diaphragmatic thickening fraction in patients assisted by noninvasive ventilation for hypoxemic acute respiratory failure related to novel coronavirus disease. *Crit Care*. 2021; 25:305.
84. Chiumello D, Chiodaroli E, Coppola S, et al. Awake prone position reduces work of breathing in patients with COVID-19 ARDS supported by CPAP. *Ann Intensive Care* 2021; 11:179.
85. Li J, Roca O, Ehrmann S. Prone positioning of nonintubated patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29(1):1-7.
86. Kaur R, Vines DL, Mirza S, et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):340.
87. Ibarra-Estrada M, Li J, Pavlov I, Perez Y, Roca O, Tavernier E, et al. Factors for success of awake prone positioning in patients with COVID-19-induced acute hypoxemic respiratory failure: Analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2022;26(1):84.
88. Esperatti M, Busico M, Fuentes NA, Gallardo A, Osatnik J, Vitali A, et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: A multicenter cohort study. *Crit Care*. 2022; 26(1):16.
89. Rampon G, Jia S, Agrawal R, et al. Smartphone-Guided Self-prone Positioning vs Usual Care in Nonintubated Hospital Ward Patients With COVID-19: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Chest*. 2022;162(4):782-791.
90. Perez Y, Luo J, Ibarra-Estrada M, Li J, Ehrmann S. Awake prone positioning for patients with COVID-19-induced acute hypoxemic respiratory failure. *Journal Intensive Med*.

2022;2(4):233-240

91. Solverson K, Weatherald J, Parhar KKS. Tolerability and safety of awake prone positioning COVID-19 patients with severe hypoxemic respiratory failure. *Can J Anaesth*. 2021;68(1):64-70.
92. Tan W, Xu D, Xu M, et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Resp Dis*. 2021;15: 17534666211009407.
93. Our World in Data. Number of Covid-19 patients in intensive care. 2023. <https://ourworldindata.org/grapher/current-covid-patients-icu?country=GBR~USA%0A>
94. Morales-Quinteros L, Schultz MJ, Serpa-Neto A, et al. Awake prone positioning in nonintubated spontaneous breathing ICU patients with acute hypoxemic respiratory failure (PRONELIFE) – protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2022; 23: 30.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES TEXTO INFORMATIVO

Proyecto: Ventilación temprana en posición prono alternado en pacientes conscientes sin soporte ventilatorio invasivo con COVID-19 (APPearl)

Investigador Principal: Dr. José de Jesús Vidal Mayo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Teléfono: 55 5520 9900 ext 5073, Cel: 5548158075, email: interstrok@gmail.com

Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ: Dr. Arturo Galindo Fraga. 54870900 ext 6101.

Comité de ética del Hospital: XXXX: Dr. XXXX. 55 5555 5555 ext 5555.

Introducción:

Estimado(a): _____

Usted ha sido invitado a participar en este proyecto de investigación, el cual se realiza en hospitales que proporcionan atención médica a pacientes con COVID-19.

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y seguridad de la posición prono alternado de manera temprana en pacientes con COVID-19 que están bajo tratamiento con oxígeno suplementario y que se encuentran conscientes, para evitar la intubación y la muerte. Esta modalidad de tratamiento ha sido probada anteriormente para otros problemas respiratorios y el objetivo de este estudio es evaluarla en pacientes con COVID-19.

Le hemos solicitado participar en este estudio ya que usted es un adulto mayor a 18 años, tiene al menos de 12 a 48 horas de estar hospitalizado en áreas no críticas, cumple con los criterios que definen COVID-19 positivo grave, y se le está administrando oxígeno suplementario a un flujo de 5 litros, no criterios que muestren el deterioro inmediato de su estado de salud ni contraindicaciones para adoptar la posición prono, en caso de ser mujer no se sospecha o se tiene confirmación de que esté embarazada.

Procedimientos:

Durante su participación en este estudio se decidirá aleatoriamente si usted es colocado en posición prono alternado (boca abajo) o en posición supino (boca arriba) al menos durante 3 días seguidos. En cualquiera de las dos posiciones usted recibirá el tratamiento habitual para su condición actual.

Si usted es asignado al grupo de pacientes que serán intervenidos con la posición prono (boca abajo) se le solicitará que usted se recueste boca abajo alternando con la posición decúbito lateral (recostado de lado, derecho e izquierdo) y estar sentado boca arriba con la cabecera de la cama a 30° o 60° (semi-recostado boca arriba). Se le recomendará que cambie de posición cada dos horas durante 6 a 8 horas al día, durante 3 días. En caso de no poder recostarse boca abajo o hacer los cambios de posición, personal calificado le ayudará a hacer los cambios de posición.

La colocación en posición supino (boca arriba) consiste en estar en permanecer boca arriba con la cabecera de la cama de 30 a 60° durante 3 días seguidos.

Durante la intervención se estarán verificando su oxigenación cada 30 minutos por mecanismos que no le causen molestias físicas, no se le hará toma de sangre más allá de las requeridas para el monitoreo de su tratamiento habitual. Durante el tiempo que tarde la intervención y posterior a ella usted continuara con su tratamiento medico habitual para la gravedad de COVID-19 que presente según las decisiones de los médicos que lo atiendan y sin que el equipo de investigación interfiera.

Durante el periodo que dure la intervención (3 días) los médicos le harán evaluaciones diarias para verificar su estado de salud y si desarrolla alguna complicación derivada de la intervención. Posterior al periodo de intervención los médicos le harán visitas diarias durante los primeros 28 días desde que ingreso al estudio, estas visitas serán para comprobar su estado de salud, en caso de que usted salga del hospital antes de los 28 días, se le realizará una llamada telefónica al teléfono que usted proporcione al hospital para que se le realice una breve entrevista.

Beneficios:

No hay beneficios directos por participar en este estudio. En caso de participar en este estudio, estará ayudando al estudio de una nueva terapia de bajo costo y bajo riesgo para prevenir la intubación y la necesidad de ventilación mecánica por COVID-19. Como alternativa, usted podrá optar por recibir únicamente el tratamiento hospitalario habitual.

Riesgos:

La investigación es considerada de riesgo mayor al mínimo para el paciente, los únicos riesgos o inconvenientes asociados a la posición prono son dolores en algunas regiones del cuerpo, lesiones de la piel leves, edema (acumulación de agua en el cuerpo), y vómito, sin embargo, el tiempo que estaría en la posición prono (2 horas) y con base en otros estudios realizados anteriormente, la probabilidad de que ocurran estas complicaciones es muy baja. En caso de usted no se sienta comfortable durante la intervención podrá solicitar retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención médica que reciba.

Gastos:

Los costos de los procedimientos diagnósticos y de investigación serán absorbidos por las instituciones participantes. En caso de presentarse una complicación como resultado directo de su participación en este estudio, se le proporcionará el tratamiento inmediato y lo referiremos, si lo amerita, al especialista médico que requiera dentro de nuestra institución sin ningún costo para el participante.

Confidencialidad:

Los datos personales de los participantes serán tratados de forma estrictamente confidencial, protegidos por el Aviso de Privacidad Institucional. Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que usted no podrá ser identificado(a).

Participación voluntaria/retiro:

La decisión de participar en el proyecto es completamente voluntaria, no cuenta con retribución económica y no existe ningún tipo de penalización, ni presente ni futura, por negarse a participar. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento que así lo desee. La información médica recabada durante el estudio permanecerá confidencial y solo se utilizarán para fines estadísticos del estudio. Usted podrá solicitar también que le entreguen una copia de sus datos obtenidos durante el estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia; usted continuará recibiendo la atención médica habitual si decide dejar de participar en el estudio. Para ello, le pedimos dirigirle al investigador responsable: Dr. José de Jesús Vidal Mayo.

Responsabilidad del participante:

Las responsabilidades de los participantes incluyen reportar empeoramiento de los síntomas o malestares (dificultad para respirar, tos, dolor etc.) al emplear los cambios de posiciones previamente mencionados, así como lesiones en la piel o la cara asociadas a los cambios de posiciones.

Preguntas:

El investigador que lo entreviste resolverá cualquier duda relacionada con el trabajo de investigación, además de que Usted puede comunicarse en el momento que lo desee con el Dr. José de Jesús Vidal Mayo a los teléfonos arriba señalados. Se le proporcionará información actualizada durante el estudio, aunque ésta pueda afectar su voluntad para seguir participando. Este proyecto ha sido autorizado por el Comité de Ética de esta institución, quien en todo momento será vigilante de que el estudio se conduzca de forma ética.

Aviso de Privacidad Simplificado: La investigadora principal de este estudio, Dr. José de Jesús Vidal Mayo, es responsable de la intervención y resguardo de los datos personales que nos proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en

Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos personales o que sus datos personales se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable mediante los datos de contacto proporcionados al inicio de este documento.

El aviso de privacidad completo está disponible en: https://www.gob.mx/aviso_de_privacidad

TEXTO DECLARATORIO

Yo _____ declaro libremente que he sido informado/a de manera verbal y por escrito de los aspectos que se mencionan a continuación de la investigación titulada:

Ventilación temprana en posición prono alternado en pacientes conscientes sin soporte ventilatorio invasivo con COVID-19 (APPearl)

- Justificación y objetivos de la investigación
- Procedimientos que van a usarse y su propósito con un lenguaje entendible para mi (representado), así como las responsabilidades que adquiero al participar
- Riesgos esperados
- Beneficios y alternativas a la participación en este estudio
- Las opciones de tratamiento médico a las que tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud
- El compromiso de proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar mi voluntad para continuar participando
- Que los costos de los procedimientos diagnósticos y de investigación, así como que, en caso de presentarse un evento adverso de causalidad cierta debido a la termoterapia, estos costos serán absorbidos por las instituciones y el presupuesto de la investigación.
- La seguridad de que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con mi privacidad de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. Capítulo I De los Principios de Protección de Datos Personales, Artículo 6, 7, 8 y 9: Y aviso de privacidad institucional
- La libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que por ello se creen prejuicios para continuar mi cuidado y tratamientos
- Que, en caso de no aceptar participar en la investigación, no existirá ninguna penalidad, ni se verán afectados los derechos de atención médica presente o futura.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta o duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados a la investigación.

Por lo anterior SI ó NO estoy de acuerdo en participar en la investigación arriba señalada firmando la declaración de Consentimiento Informado por triplicado. Una copia para el paciente, otra para el expediente y una más para el investigador responsable

Nombre y firma del participante de investigación o su representante legal

Testigo 1

Nombre y firma

Parentesco

Domicilio

Testigo 2

Nombre y firma

Parentesco

Domicilio

Nombre y firma del investigador responsable

México, _____, a: _____ de _____ del _____
Estado

Fomato de recolección: ventilación con puntas nasales de alto flujo en combinación con posición prono en pacientes con COVID – 19, ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Nombre:			Registro:
Sexo:	Edad:	Peso:	Estatura:
Fecha de ingreso:		Fecha de egreso:	
Teléfonos de contacto:			
Folio de paciente:	Grupo de estudio:	Experimental	Control

Características demográficas

Procedencia del paciente		
• Domicilio / Casa		
• Hospital o centro de salud		
• Otro (Cuál)		
Caso sospechoso	Sí	No
Caso confirmado	Sí	No

Comorbilidades

Diabetes mellitus	Sí	No
Hipertensión arterial sistémica	Sí	No
Enfermedad cardiovascular	Sí	No
Enfermedad pulmonar	Sí	No
• Obstructiva	Sí	No
• Otras (Cuáles):	Sí	No
Enfermedad renal crónica	Sí	No
Enfermedad hepática	Sí	No
Patología endocrinológica	Sí	No
Enfermedad hematológica	Sí	No
Enfermedad oncológica	Sí	No
Enfermedad reumatológica	Sí	No
Enfermedad neurológica	Sí	No
Estado de inmunosupresión	Sí	No
• VIH	Sí	No
• Otra condición (Cuál)	Sí	No
Otras (Cuáles):	Sí	No

Valoración clínica a la admisión

Tensión arterial sistólica, mmHg:		Frecuencia respiratoria, rpm:	
Tensión arterial diastólica, mmHg:		Frecuencia cardiaca, lpm:	
TAM, mmHg:		SpO2, %:	
SpO2/FiO2:		Temperatura, °C:	
Escala de coma de Glasgow (ECG), Puntaje:			
Tomografía de tórax			
• Estudio compatible		Sí	No
• Estudio indeterminado		Sí	No
• Estudio no compatible		Sí	No
• Estudio negativo		Sí	No
Estado de choque		Sí	No
• Séptico		Sí	No
• Distributivo no séptico		Sí	No
• Cardiogénico		Sí	No
• Hipovolémico		Sí	No
• Obstructivo		Sí	No
Requerimiento de vasopresor		Sí	No
• Norepinefrina		Sí	No
• Otro, (Cuál):		Sí	No
Requerimiento de inotrópico		Sí	No
• Dobutamina		Sí	No
• Levosimendan		Sí	No
• Otro, (Cuál):		Sí	No
Requerimiento de corticoesteroides			
• Hidrocortisona		Sí	No
• Metilprednisolona		Sí	No
• Otros, (Cuál)		Sí	No
Escalas clínicas			
Quick SOFA		Sí	No
NEWS		Sí	No
SOFA		Sí	No
APACHE II		Sí	No
ROX		Sí	No

Requerimiento trasfusional a la admisión

Requerimiento transfusional		Sí	No
• Paquete globular (PG)		Sí	No
• Plasma fresco congelado (PFC)		Sí	No
• Concentrados plaquetarios		Sí	No
• Otro, (Cuál):		Sí	No

Oxígeno suplementario al ingreso

Puntas nasales	Sí	No
Mascarilla reservorio	Sí	No

Valoración por laboratorio

¿Se realizaron estudios de laboratorio?		
• Biometría hemática	Sí	No
• Química sanguínea	Sí	No
• Electrolitos séricos	Sí	No
• Pruebas de función hepática	Sí	No
• Deshidrogenasa láctica	Sí	No
• Creatinina fosfocinasa	Sí	No
• Proteína C reactiva	Sí	No
• Ferritina	Sí	No
• Procalcitonina	Sí	No
• Pruebas de coagulación	Sí	No
• Gasometría arterial	Sí	No

Valoración por estudios de microbiología

RT-PCR CoV	Sí	No
• Resultado de la prueba	Positivo	Negativo
RespiFinder	Sí	No
• Resultado de la prueba	Positivo	Negativo
• Agente etiológico (Cuál):		
Cultivo de expectoración	Sí	No
• Resultado de la prueba	Positivo	Negativo
• Agente etiológico (Cuál):		
Hemocultivo	Sí	No
• Resultado de la prueba	Positivo	Negativo
• Agente etiológico (Cuál):		
Urocultivo	Sí	No
• Resultado de la prueba	Positivo	Negativo
• Agente etiológico (Cuál):		

Resultados de laboratorio basales (primera valoración durante la hospitalización)

Hematología		Pruebas de función hepática	
Leucocitos, x10 ⁹ /ml		BT mg/dl	
Neutrófilos, x10 ⁹ /ml		AST, UI/L	
Linfocitos, x10 ⁹ /ml		ALT, UI/L	
Monocitos, x10 ⁹ /ml		FA, UI/L	
Hemoglobina (g/dl)		Proteínas totales, g/L	

Plaquetas, x10 ⁹ /ml		Albumina, g/L	
Química sanguínea		Globulinas, g/L	
Glucosa, mg/dl		Gasometría	
BUN, mg/dl		pH	
Creatinina, mg/dl		PaO ₂ , mmHg	
Electrolitos séricos		PaCO ₂ , mmHg	
Sodio (Na) mmol/l		SaO ₂ , %	
Potasio (K) mmol/l		HCO ₃ , mmol/l	
Cloro (Cl) mmol/l		PaO ₂ /FiO ₂	
CO ₂ , mmol/l		Otros	
Coagulación		DHL, UI/L	
TP, segundos		CPK, UI/L	
TTP, segundos		PCR, mg/dl	
Dimero D, mcg/ml		Ferritina, ng/mL	
Fibrinógeno, mg/dL		Procalcitonina, ng/dL	
Notas:			

Grupo de estudio:

Experimental (Ventilación en decúbito prono)	Control (Ventilación en decúbito supino)
---	---

Grupo Experimental (Ventilación en decúbito prono)

Fecha inicio:	Hora:	Sí	No
• Toleró la maniobra inicial		Sí	No
• Complicaciones del prono (en las primeras 72 horas)		Sí	No
○ Retiro de acceso vascular		Sí	No
○ Vómito		Sí	No
○ Caída de la cama		Sí	No
○ Lesiones por presión		Sí	No
○ Exacerbación de la dificultad respiratoria		Sí	No
○ Intolerancia a la posición prono			
Tiempo en posición prono			
Primeras 24 h	Segundo día	Tercer día	Tiempo total
Horas:	Horas:	Horas:	Horas:
Flujo de O ₂ :	Flujo de O ₂ :	Flujo de O ₂ :	
Contraindicaciones para prono despierto		Sí	No
• Indicación de IOT		Sí	No
• Estado de choque no resuelto		Sí	No
• Arritmias que condicionen inestabilidad clínica		Sí	No
• Embarazo		Sí	No
• Agitación o alteración aguda del estado mental (ECG<10)		Sí	No
• Trauma o cirugía abdominal/torácica en últimos 15 días		Sí	No
• Inestabilidad de columna, pelvis o fémur por fractura o cirugía reciente		Sí	No

• TVP en últimos 2 días	Sí	No
• Colocación de marcapaso cardiaco <2 días	Sí	No
• Hipertensión intracraneal	Sí	No
• Obesidad mórbida	Sí	No
• Cirugía/trauma facial reciente	Sí	No
• Lesiones por presión	Sí	No
• Condición médica aguda grave	Sí	No

Grupo Control (Ventilación en decúbito supino)

Fecha inicio:	Hora:	Sí	No
Equipo de ventilación:			
• Mascarilla reservorio	Sí	No	
• Puntas nasales de alto flujo	Sí	No	
• Otro:	Sí	No	
Tiempo en posición supina a 30-60°			
Primeras 24 h	Segundo día	Tercer día	Tiempo total
Horas:	Horas:	Horas:	Horas:
Flujo de O ₂ :	Flujo de O ₂ :	Flujo de O ₂ :	

Tratamientos farmacológicos recibidos

Tipo de tratamiento			
• Antiviral (Oseltamivir)	Sí	No	Fecha inicio:
• Antibióticos	Sí	No	Fecha inicio:
• Antimalárico (Cloroquinina/HXQ)	Sí	No	Fecha inicio:
• Tocilizumab	Sí	No	Fecha inicio:
• Protocolo (remdesivir)	Sí	No	Fecha inicio:

Seguimiento de variables clínicas y gasometría

Seguimiento de signos vitales después la intervención							
	Basal	1 hora	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas
TAS, mmHg							
TAD, mmHg							
TAM, mmHg							
FC, lpm:							
FR, rpm:							
SpO ₂ , %:							
SpO ₂ /FiO ₂ :							
T, °C:							
ECG, puntaje							

Seguimiento de los parámetros de la gasometría después la intervención				
	Basal	4 horas	12 horas	24 horas
pH				
PaO ₂ , mmHg				
PaCO ₂ , mmHg				
SaO ₂ , %				
HCO ₃ , mmol/l				
PaO ₂ /FiO ₂				

Destino del paciente después de la intervención			
• Hospitalización	Sí	No	Fecha:
• Área de terapia intensiva	Sí	No	Fecha:
• Otro hospital	Sí	No	Fecha:

Eventos

Intubación orotraqueal	Fecha:	Hora:	Sí	No
Causa de la intubación orotraqueal:				
• Falla respiratoria aguda persistente			Sí	No
• Falla respiratoria hipoxémica aguda			Sí	No
Logró una relación SpO ₂ /FiO ₂ ≥235	Sí	No	Fecha:	
Inicio de la ventilación mecánica invasiva	Sí	No	Fecha:	
• Retiro de la VMI	Sí	No	Fecha:	
Ingreso a UCI	Sí	No	Fecha:	
• Egreso de UCI	Sí	No	Fecha:	
Lesión renal aguda	Sí	No	Fecha:	
• Lesión renal aguda KDIGO 1	Sí	No	Fecha:	
• Lesión renal aguda KDIGO 2	Sí	No	Fecha:	
• Lesión renal aguda KDIGO 3	Sí	No	Fecha:	
Terapia de reemplazo renal	Sí	No	Fecha:	
• HDI	Sí	No	Fecha:	
• TRRC	Sí	No	Fecha:	
• SLED	Sí	No	Fecha:	
Falla hepática aguda	Sí	No	Fecha:	
Desarrollo de SIRA	Sí	No	Fecha:	
Defunción	Sí	No	Fecha:	

Observaciones:

Ventilación temprana en posición prono alternado en pacientes conscientes sin soporte ventilatorio invasivo con COVID-19 (APPEARL)

Investigador responsable, INNSZ Ciudad de México: Dr. José de Jesús Vidal Mayo, interstrok@hotmail.com, Tel: +52 55 48 15 80 75

Tiempo en posición prono

Código de Caso: _____ Sexo: _____ Edad: _____ Grupo de estudio: **Intervención** **Control**

Esta tabla debe ser llenada para todo paciente del proyecto, independientemente de si pertenece al grupo control o de intervención:

Fecha de inicio del seguimiento:

Día desde inicio	Tiempo en prono completo (h)	Tiempo en prono lateral (h)	Tiempo en decúbito supino (h)	Tiempo sentado (h)
Día 1				
Día 2				
Día 3				
Día 4				
Día 5				
Día 6				
Día 7				
Día 8				
Día 9				
Día 10				
Día 11				
Día 12				
Día 13				
Día 14				
Día 15				
Día 16				
Día 17				
Día 18				
Día 19				
Día 20				
Día 21				
Día 22				
Día 23				
Día 24				
Día 25				
Día 26				
Día 27				
Día 28				

Eventos adversos específicos:

1. Lesión dermatológica: No Sí, especificar: _____

Intens: Leve Moderado Severo Gravedad: Grave No Grave

2. Retiro de acceso IV: No Sí, especificar: _____

Intens: Leve Moderado Severo Gravedad: Grave No Grave

3. Náusea, vómito, otro síntoma: No Sí, especificar: _____

Intens: Leve Moderado Severo Gravedad: Grave No Grave