



Mar 09, 2021

APPearl Protocolo v1.0

José de Jesús Vidal-Mayo¹, Thierry Hernández Gilsoul¹, [Javier Mancilla-Galindo](#)²,
[Ashuin Kammar-Garcia](#)¹, Ramón Alejandro Loeza Güemez¹,
 Nielzer Armando Rodríguez Almendros¹, Omar Yaxmehen Bello-Chavolla³

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán;

²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas; ³Instituto Nacional de Geriátria

In Development

This document is published without a DOI.

[Coronavirus Method Development Community](#) [APPearl](#)

Javier Mancilla-Galindo

SUBMIT TO PLOS ONE

ABSTRACT

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

Ensayo clínico adaptativo, multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto, del empleo de posición decúbito prono temprano en pacientes conscientes con COVID-19 grave sin soporte ventilatorio invasivo, para prevenir la ventilación mecánica invasiva y la muerte.

ATTACHMENTS

Protocolo v1.0 APPearl.docx	Plan de analisis estadísticos V1.0 24-02-21.docx	Consentimiento informado APPearl (version generica) 02-03-21.docx	AHFS (25-02-2021) COVID-19-Related Treatments.pdf	Hoja de recolección Appearl v1.0.docx
PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.pdf	Manejo de glucémico en el INNSZ.pdf	Algoritmo prono despierto INCMNSZ-1.pdf		

DOCUMENT CITATION

José de Jesús Vidal-Mayo, Thierry Hernández Gilsoul, Javier Mancilla-Galindo, Ashuin Kammar-Garcia, Ramón Alejandro Loeza Güemez, Nielzer Armando Rodríguez Almendros, Omar Yaxmehen Bello-Chavolla 2021. APPEARL Protocolo v1.0. [protocols.io](#)
<https://protocols.io/view/appearl-protocolo-v1-0-bs5dng26>

KEYWORDS

null, COVID-19, SARS-CoV-2, Awake Prone, Prone, Prone positioning, Oxygen therapy

LICENSE

This is an open access document distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

CREATED

Mar 09, 2021

LAST MODIFIED

Mar 09, 2021

DOCUMENT INTEGER ID

48005

DISCLAIMER:

DISCLAIMER – FOR INFORMATIONAL PURPOSES ONLY; USE AT YOUR OWN RISK

The protocol content here is for informational purposes only and does not constitute legal, medical, clinical, or safety advice, or otherwise; content added to protocols.io is not peer reviewed and may not have undergone a formal approval of any kind. Information presented in this protocol should not substitute for independent professional judgment, advice, diagnosis, or treatment. Any action you take or refrain from taking using or relying upon the information presented here is strictly at your own risk. You agree that neither the Company nor any of the authors, contributors, administrators, or anyone else associated with protocols.io, can be held responsible for your use of the information contained in or linked to this protocol or any of our Sites/Apps and Services.

ABSTRACT

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

Ensayo clínico adaptativo, multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto, del empleo de posición decúbito prono temprano en pacientes conscientes con COVID-19 grave sin soporte ventilatorio invasivo, para prevenir la ventilación mecánica invasiva y la muerte.

ATTACHMENTS

Protocolo v1.0 APPearl.docx	Plan de análisis estadísticos V1.0 24-02-21.docx	Consentimiento informado APPearl (version generica) 02-03-21.docx	AHFS (25-02-2021) COVID-19-Related Treatments.pdf	Hoja de recolección Appearl v1.0.docx	PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.pdf
Manejo de glucémico en el INNSZ.pdf	Algoritmo prono despierto INCMNSZ-1.pdf				

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

Early awake alternating prone positioning combined with non-invasive oxygen therapy in patients with COVID-19 (APPearl)

Título Descriptivo: Ensayo clínico adaptativo, multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto, del empleo de posición decúbito prono temprano en pacientes conscientes con COVID-19 grave sin soporte ventilatorio invasivo, para prevenir la ventilación mecánica invasiva y la muerte.

Autores del protocolo: José de Jesús Vidal Mayo, Thierry Hernández Gilsoul, Javier Mancilla Galindo, Ashuin Kammar García, Ramón Alejandro Loeza Güemez, Nielzer Armando Rodríguez Almendros, Omar Yaxmehen Bello-Chavolla

Investigador Principal del Estudio: José de Jesús Vidal Mayo

Instituciones Participantes:

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México
- Otros centros que se agregarán conforme aprueben el estudio.

Registros:

- Universal Trial Number (UTN): Pendiente
- ClinicalTrials.gov: Pendiente
- INCMNSZ: SME-3394-20-20-1

Versión del Protocolo: 1.0

24 de febrero de 2021

I.

1. Esquema de evaluaciones

Tabla 1. Esquema de evaluaciones

A	B	C
Etapa del Estudio	Días	Procedimientos
ELEGIBILIDAD	0 ó 1	1. Identificación de pacientes con COVID-19 grave en áreas de hospitalización no críticas, con al menos 12 horas y no más de 48 horas de estancia hospitalaria al momento de aleatorización. 2. Firma de documento de consentimiento informado (Anexo) 3. Llenado de hoja de tamizaje para criterios de selección (Anexo) 4. Revisar estatus de prueba diagnóstica para SARS-CoV-2. En caso de no haber sido realizada, programar toma de muestra.
ALEATORIZACIÓN	1	1. Captura de datos de identificación e historia clínica en hoja de captura de datos (Anexo) 2. Generar código de identificación del paciente previo a aleatorización 3. Aleatorización en sitio web el Instituto Nacional de Geriátrica
INTERVENCIÓN	1 a 3 y hasta mejora de parámetros clínicos	1. Posición decúbito prono más cuidados hospitalarios estándar en grupo de intervención; posición decúbito supino (30-60° inclinación) y cuidados hospitalarios estándar en grupo control. 2. Captura de datos en hoja de captura de datos (Anexo).
PROCEDIMIENTOS	Diario hasta el egreso	1. Evaluación médica diaria continua de criterios de intubación. 2. Evaluación de eventos adversos 3. Captura de datos en hoja de captura de datos (Anexo) 4. Cuidados hospitalarios estándar
PRUEBAS DE LABORATORIO	1 a 28	1. Se realizarán a juicio del médico tratante.
SEGUIMIENTO	15 y 28	1. Diariamente para pacientes hospitalizados 2. Entrevista telefónica o teleconferencia tras el alta: Día 28 a. Formato de seguimiento (Anexo)

II. Marco Teórico

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 prono (29–32), 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).

III. Pregunta de Investigación e Hipótesis

1. 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?

1. Hipótesis

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

IV. Objetivos

1. Objetivo Primario

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. Objetivos Secundarios

2. 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.
 3. Evaluar cuántos pacientes alcanzan una $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ con un dispositivo de oxigenación que proporcione una FiO_2 de $< 40\%$ (puntas nasales de oxigenación con un flujo ≤ 4 L).
 4. Evaluar cuántos pacientes toleran la posición prono alternado.
 5. Comparar los cambios en la oxigenación durante el tiempo mínimo de duración de la intervención (3 días).
 6. Describir las complicaciones asociadas al tratamiento en posición prono.
 7. Evaluar cuántos pacientes desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
 8. Describir cuántos pacientes desarrollan fallas orgánicas de novo durante la estancia hospitalaria.
 9. Evaluar la duración de la estancia hospitalaria.
 10. Evaluar la duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos.
 11. Evaluar el tiempo total bajo ventilación mecánica invasiva
 12. Evaluar el tiempo total libre de ventilación mecánica invasiva.
-
1. **Objetivos Exploratorios**
 2. Describir las características clínicas de los pacientes con falla respiratoria hipoxémica aguda por COVID-19 (enfermedad grave).
 3. Identificar los factores asociados a requerimiento de ventilación mecánica invasiva y desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).

Tabla 2. Objetivos y desenlaces primarios, secundarios y exploratorios

A	B
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 PaO2/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): a) Proporción de pacientes que cumplan la duración de la posición en decúbito prono ≥ 12 horas/día. b) 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

V. Diseño del Estudio

1. Diseño General

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

Se contempla 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 decúbito 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 decúbito 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 SpO2/FiO2 >235 con un dispositivo de oxigenación que aporte una FiO2 $<40\%$ (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 (SaO2 $<90\%$ o PaO2 ≤ 60 mmHg con un dispositivo de oxigenación que aporte FiO2 $\geq 60\%$) con síndrome de dificultad respiratoria, escalamiento en el requerimiento de FiO2 $\geq 20\%$ 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/disconfort del paciente sin respuesta a tratamiento farmacológico. Al conjunto de estas últimas 2

condiciones (exacerbación de dificultad respiratoria y agitación/disconfort) 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 de $<40\%$ (puntas nasales de oxigenación con un flujo ≤ 4 L); es decir, alcance una relación $SpO_2/FiO_2 \geq 235$. Esta condición en la mejoría 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, 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 sobrevivencia 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 5 litros o mascarilla reservorio) 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 OxMaR (37) en su versión adaptada al español (38). El formulario de asignación estará disponible en una página web del Instituto Nacional de Geriátrica.

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.

VI. 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.

1. Criterios de Selección

2. Criterios de inclusión

3. Edad mayor o igual a 18 años al momento de la evaluación inicial.

4. 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:

a. Paciente con síntomas de COVID-19, que cumple con ≥ 1 de los siguientes criterios:

i. Taquipnea (≥ 30 respiraciones por minuto)

ii. 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.

iii. Cociente de Presión Arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno (PaFi) < 300

iv. Infiltrados pulmonares en estudio de imagen abarcando $> 50\%$ de campos pulmonares, dentro de las últimas 24 a 48 horas.

1. Administración de oxígeno suplementario mediante un dispositivo que aporte una FiO₂ $\geq 40\%$ (cánulas nasales a un flujo de 5 litros o mascarilla reservorio)

2. 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.

1. Criterios de no inclusión

2. Pacientes en cuidados paliativos

3. Pacientes con indicación de intubación orotraqueal inminente a criterio del equipo médico tratante: hipoxemia refractaria con síndrome de dificultad respiratoria, acidosis respiratoria aguda (PH ≤ 7.15 , PaCO₂ > 45 mmHg) con síndrome de dificultad respiratoria, requerimiento de protección de la vía aérea.

4. 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.

5. Agitación o alteración aguda del estado mental (ECG < 10 puntos) que no permitan la cooperación del paciente para su movilización a posición prono

6. Inestabilidad de la pelvis, columna vertebral o fémur por cirugía reciente o de causa traumática

7. Alteraciones anatómicas que limiten la adaptación de la posición en prono (xifo-escoliosis grave, contracturas en las extremidades, otras alteraciones).

8. Cirugía abdominal en últimos 15 días

9. Lesión torácica o cirugía de tórax en los últimos 15 días

10. Embarazo

11. Hipertensión intracraneal

12. Trombosis venosa profunda en últimos 2 días

13. Colocación de marcapasos cardíaco en últimos 2 días

14. Sonda pleural con fuga aérea

15. Trauma o cirugía facial reciente

16. Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)

17. Úlceras o lesiones por presión

18. Criterios de Eliminación

19. Paciente quien retire su consentimiento para participar en el estudio.

20. Paciente que durante su atención hospitalaria se descarte infección por SARS CoV-2 mediante 2 pruebas diagnósticas.

21. 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.

22. Paciente que amerite traslado a otra unidad médica previo a la consignación del éxito terapéutico.

1. Fallas en el 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.

1. Estrategias de reclutamiento

2. 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.

1. Compensación

No se dará ninguna compensación por la participación en este estudio.

1. Costos para el paciente

Este estudio no conlleva costos adicionales para el paciente ni para el centro participante, toda vez que no se solicitarán estudios de diagnóstico ni se involucrarán costos de tratamientos más allá de los habitualmente empleados en la atención de pacientes con COVID-19 grave.

VII. Intervención en 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 3**) (39). 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 SpO₂/FiO₂ >235 con un dispositivo de oxigenación que aporte una FiO₂ <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 3. Secuencia de posición prono alternado.



Tabla 3. Cambios de posición secuenciales, duración y monitorización de la intervención.

A	B	C
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

1. Minimización de Sesgos
2. 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 (29,40–42); se eligieron las siguientes 6 variables:

- 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 o mascarilla reservorio)

Se utilizará el software para aleatorización y minimización en línea de código abierto OxMaR (37) en su versión adaptada al español (38). El formulario de asignación estará disponible en un sitio web administrado por el Instituto Nacional de Geriátría 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 Geriátría) 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.

1. 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.

1. 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.

1. 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 ANEXO
- Tromboprofilaxis de acuerdo con ANEXO

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 (43).

VIII. Consideraciones estadísticas

1. Variables de investigación

2. Variable independiente

Aplicación de termoterapia local con un cojín eléctrico de aplicación en tórax posterior.

1. Variables dependientes

- 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 (44).
- Hallazgos por imagen: tomografía de tórax (patrón compatible, patrón indeterminado, patrón no compatible y estudio negativo) (45).
- Resultados de estudios de laboratorio: biometría hemática con diferencial de los leucocitos, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, creatinina fosfocinasa, 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 (46), NEWS-2 (47), SOFA (48) y APACHE II (49).
- 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, glucoceptido, 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: ROX (50)
- Complicaciones derivadas de COVID-19: 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 ≤ 500 / μL 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 (51): neumonía que ocurre 48 horas o más después del ingreso y que no se encontraba incubándose al momento del ingreso
- Neumonía asociada al ventilador (51): neumonía que ocurre 48 horas después de la intubación orotraqueal
- Enfermedad grave COVID-19 (52): evidencia de neumonía por SARS-CoV2 con cualquiera de los siguientes: 1) frecuencia

respiratoria ≥ 30 rpm; 2) SpO₂ <93%; 3) relación PaO₂/FiO₂ <300 y 4) progresión de infiltrados en el estudio de imagen (tomografía de tórax) $\geq 50\%$ en 24-48 horas.

- Lesión renal aguda (53): 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 (54): elevación de transaminasas 2-3 veces su límite superior normal acompañada de datos de disfunción hepática (ictericia o INR >1.5) y que preceden a la encefalopatía clínica
- Falla cardíaca aguda (55): inicio abrupto o nuevo de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca
- Choque séptico (46): 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 (52):

oInicio: dentro de 1 semana de un insulto clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.

oImagen de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales, no completamente explicadas por el volumen sobrecarga, colapso lobular o pulmonar, o nódulos.

oOrigen 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.

oDeterioro de la oxigenación en adultos:

§SIRA leve: 200 mmHg <PaO₂ / FiO₂ \leq 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O)

§SIRA moderado: 100 mmHg <PaO₂ / FiO₂ \leq 200 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O)

§SIRA grave: PaO₂ / FiO₂ \leq 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH₂O)

§Cuando PaO₂ no está disponible, SpO₂ / FiO₂ \leq 315 sugiere SIRA (incluso en pacientes no ventilados) (56).

1. 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 calculó 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), 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:

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

Donde:

-Z α : valor de Z correspondiente al riesgo α fijado como 1.96

-Z β : 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.

1. Consideraciones para el análisis estadístico

Se incluye un documento adjunto con el plan estadístico detallado.

IX. Consideraciones de Logística

1. Capacitación del Personal y Captura de Datos

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.

1. Cronograma de Actividades

- Presentación del proyecto

oMarzo de 2021

- Capacitación del personal involucrado

oMarzo de 2021

- Reclutamiento, aplicación de la intervención y seguimiento de pacientes:

oMarzo de 2021 hasta diciembre de 2021 como máximo

- Análisis final de datos:

oPeriodo de 4 semanas tras la conclusión del seguimiento del último paciente incluido en el estudio.

- Preparación del reporte final:

oPeriodo de 4 semanas tras la conclusión del análisis de datos

X. Consideraciones 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.

XI. Investigadores participantes

1. Roles de los investigadores

- Dr. José de Jesús Vidal Mayo, Investigador principal y coordinador del estudio

oDepartamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

- Dr. Thierry Hernández Gilsoul, Investigador principal

oDepartamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

- Dr. Javier Mancilla Galindo, Investigador principal

oInstituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

- Mtro. Ashuin Kammar García, Investigador principal

oDepartamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

oSección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México

- Dr. Ramón Alejandro Loeza Güemez, Investigador principal

oDepartamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

- Dr. Nielzer Armando Rodríguez Almendros, Investigador principal

oDepartamento de Atención Institucional Continua y Urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México

- Dr. Omar Yaxmehen Bello-Chabolla, Investigador asociado

oInstituto Nacional de Geriátrica, Ciudad de México

1. Contribuciones al protocolo de investigación

Conceptualización del proyecto, J.J.V.M. y T.H.G.; Diseño del estudio, J.J.V.M., J.M.G. y A.K.G.; Redacción del protocolo de

investigación, J.J.V.M, J.M.G. y A.K.G.; Diseño estadístico inicial, A.K.G. y O.Y.B.C.; Aportaron recomendaciones y experiencia para la mejora del protocolo T.H.G., R.A.L.G y N.A.R.A.

XII.Financiamiento y conflictos de interés

1. Necesidades Financieras

No se requiere financiamiento específico para este proyecto debido a que la maniobra de intervención que se evaluará no involucra costos adicionales.

En caso de solicitarse algún financiamiento, este será empleado para cubrir los costos de publicación de los productos de investigación que se obtengan a partir de este proyecto.

1. Fuente del Financiamiento

Se buscará financiamiento de instituciones públicas.

1. Conflictos de interés

Los autores de este protocolo de investigación declaran no tener conflictos de interés con relación a este proyecto de investigación.

XIII.Bibliografía

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. Guérin 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. Voggenteiter 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 Jun;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 Oct;14(Supplement_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, Isgrò 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, Alzahran 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, Gaune M, Loundou A, Lehingue S, et al. Effect of Prone Positioning on the respiratory support of non-intubated patients with COVID-19 and acute hypoxemic respiratory failure: A retrospective matching cohort study. *Chest.* 2021 Jan;

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, Skavronneck 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.202009-11640C.

37. O'Callaghan CA. OxMaR: Open source free software for online minimization and randomization for clinical trials. *PLoS One.* 2014;9(10).

38. 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.

39. Bamford AP, Bentley A, Dean J. ICS Guidance for Prone Positioning of the Conscious COVID Patient 2020. *Intensive Care Soc.* 2020;

40. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano- Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in a National Cohort. *Rev Investig Clin.* 2020 Jun 23;72(3):151–8.

41. Vera-Zertuche JM, Mancilla-Galindo J, Tlalpa-Prisco M, Aguilar-Alonso P, Aguirre-García MM, Segura-Badilla O, et al. Obesity is a strong independent risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: A national observational study. *Cambridge Open Engag.* 2021;

42. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 31;105(8):1–10.

43. 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>

44. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet.* 1974 Jul;304(7872):81–4.

45. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020 Apr;295(1):202–7.

46. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762.

47. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. 1st ed. Vol. 17, Updated report of a working party. London: RCP; 2017.

48. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.

49. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care.* 1985 Oct;13(10):818–29.

50. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun;199(11):1368–76.
51. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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 Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
52. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19 - Interim Guidance [Internet]. WHO. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
53. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012 Aug 7;120(4):c179–84.
54. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047–81.
55. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute Heart Failure Syndromes. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3958–68.
56. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe 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 Jan;193(1):52–9.

XIV.Lista de Modificaciones al Protocolo

A	B	C
Versión	Fecha	Cambios y justificación