



Efecto de la posición prono prolongada continua versus la posición prono diaria intermitente sobre la mortalidad en pacientes con SDRA: un ensayo controlado aleatorio multicéntrico

Índice

I.	Justificación.....	2
II.	Relevancia científica y clínica.....	7
III.	Hipótesis.....	8
IV.	Objetivos.....	8
V.	Métodos	
	V.1. Diseño del estudio.....	8
	V.2. Lugar.....	8
	V.3. Organización y gestión del estudio.....	8
	V.4. Ética.....	9
	V.5. Criterios de elegibilidad.....	9
	V.6. Resultados del estudio.....	10
	V.7. Intervenciones.....	10
	V.8. Recomendaciones de manejo general.....	11
	V.9. Medidas de seguridad.....	11
	V.10. Randomización.....	11
	V.11. Tamaño muestral.....	11
	V.12. Duración del tratamiento.....	12
	V.13. Duración del seguimiento.....	12
	V.14. Análisis estadístico principal.....	12
VI.	Financiamiento.....	13
VII.	Referencias.....	13
VIII.	Evaluaciones.....	16

I. Justificación

Un estudio epidemiológico de referencia realizado en 50 países en 2015 reveló que el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) representa el 10% de todos los ingresos en la UCI, con una mortalidad asociada del 40% [1]. Durante la pandemia de Covid-19, estas cifras se elevaron a niveles sin precedentes, ya que la mayoría de los pacientes ingresados en la UCI y conectados a ventilación mecánica tenían SDRA asociado a Covid-19, con una mortalidad asociada que osciló entre 37 y 58% [2]. Aunque la pandemia de Covid-19 ya concluyó, se espera que el SDRA siga siendo un gran desafío para el sistema de salud, dadas las continuas amenazas que plantean los virus respiratorios.

El manejo del SDRA sigue dependiendo en gran medida de las terapias de soporte, y particularmente de la ventilación mecánica invasiva [3]. A través de décadas de investigación, la entrega de ventilación mecánica se ha refinado y los resultados clínicos han mejorado constantemente. El concepto actual de ventilación mecánica protectora tiene como objetivo prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador mecánico (VILI). Para los pacientes con SDRA moderado-grave [4], definido como relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por debajo de 150, el uso de la posición prono ha demostrado ser una intervención fundamental [5] y se convirtió en uno de los pilares más relevantes del manejo de UCI durante la reciente pandemia de Covid-19 [6, 7]. En este periodo, se observaron dos tendencias relevantes relacionadas con la posición prono: primero, su uso se expandió notablemente, y segundo, hubo varios centros que reportaron extender las sesiones de prono más allá de las 24 horas.

En las siguientes secciones analizaremos primero los efectos de la posición prono en la fisiopatología del SDRA y la potencial relación de estos efectos con la extensión de las sesiones de prono. En segundo lugar, discutiremos la evidencia clínica para el uso de la posición prono en el SDRA, con

especial énfasis en el papel de la duración de la sesión en el desarrollo histórico de esta intervención. En tercer lugar, revisaremos la experiencia reportada con el uso de sesiones extendidas, destacando la experiencia chilena durante la reciente pandemia Covid-19, que constituye la base para el presente estudio.

Efectos de la posición prono en la fisiopatología del SDRA

Uno de los efectos más evidentes y consistentes de la posición prono es una mejora en el intercambio de oxígeno que se observa en la mayoría de los pacientes con SDRA [8, 9]. El aumento de la oxigenación inducida por la posición prono se explica principalmente por una mejor relación ventilación-perfusión, debido al reclutamiento de regiones pulmonares dorsales, y la redistribución de la ventilación desde las regiones pulmonares ventrales menos perfundidas hacia las regiones dorsales mejor perfundidas [10-13].

El aumento de la oxigenación después de colocar a los pacientes en posición prono es progresivo y puede seguir mejorando después de las primeras 24 horas [14, 15]. Sin embargo, después de retornar a la posición supino, la mejora de la oxigenación se pierde parcialmente en la mayoría de los pacientes [5, 16, 17]. Curiosamente, se ha demostrado que cuanto más prolongada es la sesión de prono, más persistente es la mejora de la oxigenación cuando los pacientes regresan a supino [18]. Esta compleja dinámica temporal de los cambios fisiológicos inducidos por la posición prono puede explicarse por los hallazgos recientes de estudios que compararon los efectos tempranos y tardíos de la posición prono [13, 19]. Estos estudios revelaron que el reclutamiento de regiones dorsales inducidas por la posición prono ocurre lentamente a lo largo de la sesión y que la relación ventilación-perfusión continúa mejorando hacia el final de una sesión de prono de un día. Aunque los efectos clínicos de la posición prono en el intercambio de gases son evidentes y son los más atractivos para los médicos, un análisis post-hoc del ensayo PROSEVA no encontró relación entre la variación en el intercambio de gases inducidos por la posición prono y la sobrevida [9]. Los expertos coinciden en que el impacto favorable de la posición prono en la sobrevida se debe a su capacidad para prevenir VILI, en lugar de su efecto sobre la oxigenación [3, 20-22].

Varios estudios fisiológicos han demostrado, a través de imágenes avanzadas y técnicas fisiológicas, que la posición prono puede atenuar los mecanismos que conducen al VILI. En primer lugar, la posición prono puede inducir el reclutamiento de regiones pulmonares previamente colapsadas, principalmente en las áreas dorsales, lo que demostramos al estudiar el efecto de la posición prono con tomografía computarizada en 24 pacientes con SDRA [23]. Esto puede resultar en una disminución del *strain* pulmonar global porque el volumen tidal puede distribuirse entre un mayor número de unidades alveolares, con menos deformación de cada alveolo. Dilken y cols. mostraron recientemente en 40 pacientes con SDRA por Covid-19, que el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) aumenta progresivamente, mientras el *strain* global disminuye, a lo largo de una sesión de prono de 16 horas [16]. Interesantemente, estos efectos se perdieron casi por completo en los primeros minutos después de volver al paciente a la posición supino. En segundo lugar, la distribución de la ventilación en los pacientes con SDRA en supino es marcadamente heterogénea. Las regiones dorsales tienden a no estar aireadas y la mayor parte de la ventilación se dirige hacia las regiones ventrales, que pueden resultar sobredistendidas y concentrar un *strain* significativo [24]. Tras el inicio de la posición prono se ha demostrado consistentemente, tanto en pacientes con SDRA clásica como con SDRA por Covid-19, que se produce una redistribución de la ventilación con menos sobredistensión de las áreas ventrales y una mejor ventilación de las áreas dorsales, lo cual da lugar a una distribución más homogénea de la ventilación y a una menor concentración del *strain* [13, 25, 26]. Los estudios con modelos animales de lesión pulmonar aguda han confirmado que la posición prono, al inducir una distribución más homogénea de la ventilación, resulta en una lesión pulmonar sustancialmente menor y una distribución más homogénea de las lesiones, en comparación con la posición supino [27, 28]. En tercer lugar, se ha demostrado que la posición prono puede disminuir la apertura y el cierre repetidos de las unidades pulmonares [11, 23].

Aunque la evidencia sobre el papel protector de la posición prono en el SDRA es convincente [22], suele aplicarse de forma intermitente, con ciclos diarios repetidos de 16 a 18 horas, alternados con períodos variables de posición supino que pueden durar varias horas [7], tiempo durante el cual se pierden la mayoría de los mecanismos de protección pulmonar descritos anteriormente. Esto refleja una falta de coherencia entre la noción teórica de la posición prono como intervención protectora pulmonar, y la forma en que se aplica en la práctica clínica.

Ensayos clínicos sobre la posición prono en el SDRA

Los primeros informes de posición prono en pacientes con SDRA se publicaron en los años 70, destacando su marcado impacto en la oxigenación cuando se aplica durante unas horas [29]. Su uso se hizo más popular en los años 90 y los dos primeros ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el impacto de la posición prono en la mortalidad en el SDRA se publicaron en 2001 (Prone-Supine I) y 2004 (multicéntrico francés 1), respectivamente [17, 30]. Estos ensayos se planificaron sobre la base de que una mejor oxigenación en respuesta a la posición prono debería conducir a una mejor sobrevida. Las sesiones de prono se limitaron a 7 a 8 horas por día. La duración más bien corta de las sesiones se debió en parte a la percepción de temor ante las complicaciones derivadas de mantener a los pacientes en posición prono. Ambos ensayos confirmaron que la posición prono mejoró la oxigenación, pero no encontraron evidencia de beneficio en la mortalidad. Sin embargo, un análisis post hoc sugirió una tendencia favorable con posición prono en los pacientes más graves [17]. Poco después, se iniciaron otros dos ensayos de posición prono (ensayo español y ensayo Prone-Supine II), pero ahora las sesiones se extendieron a 17 y 20 horas por día, respectivamente, bajo la racionalidad de que la posición prono podría prevenir el VILI. Aunque ambos estudios mostraron una tendencia favorable a favor de la posición prono, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad [31, 32]. En estos ensayos los pacientes recibieron un promedio de 7 y 10 sesiones diarias, respectivamente. Por último, el estudio PROSEVA, un ensayo clínico randomizado francés, publicado en 2013, que incluyó a 466 pacientes con SDRA, fue el primer estudio que demostró un beneficio de sobrevida de la posición prono en el SDRA (mortalidad del 16% para los pacientes pronados a los 28 días frente al 32,8% para los pacientes en supino, $p < 0,001$) [5]. Los pacientes aleatorizados a posición prono recibieron sesiones diarias de al menos 16 horas, pero fueron retornados a la posición supino todos los días. Las sesiones se repitieron si el paciente tenía una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ después de volver a la posición supino. Los pacientes requirieron 4 ± 4 sesiones y permanecieron en posición prono el 73% del periodo durante el cual se extendió la intervención. Por lo tanto, definimos esta estrategia como posición prono diaria intermitente. En comparación con ensayos anteriores, PROSEVA seleccionó una población más grave (SDRA con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ persistentemente por debajo de 150, después de 12 horas de estabilización en ventilación mecánica), en una fase más temprana (< 36 horas de ventilación mecánica en la inclusión), aplicó una ventilación más protectora con volúmenes tidales de 6 ml/kg, y estableció criterios más estrictos para las sesiones de prono repetidas ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ debía caer por debajo de 150 después de regresar a supino), lo que resultó en menos sesiones/paciente en comparación con el estudio español y el Prone-Supine II. Después del ensayo PROSEVA se publicó un metaanálisis que confirmó que la posición prono era una intervención eficaz para disminuir la mortalidad en el SDRA, pero este efecto solo se hizo evidente en ensayos en que se aplicaban sesiones de prono de al menos 12 horas diarias [33].

En cuanto a la seguridad, el principal evento adverso relacionado con la posición prono son las úlceras por presión, con una incidencia que varía entre 22 y 41% [17, 30, 33-35]. Las úlceras por presión relacionadas con la posición prono son generalmente menores (grado I o II) y se presentan con mayor frecuencia en la cara y en la superficie ventral del tórax [36]. La otra complicación que se ha asociado significativamente a la posición prono es la obstrucción del tubo traqueal, aunque este evento adverso es más infrecuente [33]. Otras complicaciones reportadas con la posición prono son las extubaciones no planificadas, retiro de catéteres venosos centrales, neumonía asociada al ventilador, o barotrauma. Sin embargo, el análisis de los ensayos clínicos de prono vs supino no ha mostrado diferencias en la incidencia de estas complicaciones entre los pacientes que recibieron

posición prono y aquellos que permanecieron en posición supino [33].

A pesar de la evidencia convincente proporcionada por el ensayo PROSEVA, los estudios observacionales realizados antes de la pandemia de Covid-19 describieron un bajo uso de la posición prono en el SDRA [1, 37]. Sin embargo, durante la reciente pandemia, el uso de la posición prono en pacientes con ventilación mecánica que desarrollaron SDRA relacionado con Covid-19 aumentó al 50-76% [14, 38-41]. Aunque la duración estándar de las sesiones de prono continuó siendo de 16 a 24 horas [6-8, 39, 42], debido al aumento de la carga de trabajo, muchos centros decidieron extender las sesiones de prono más allá de las 24 horas, e incluso durante varios días [14, 15, 43].

Experiencia con la sesiones de prono prolongadas (> 24 horas)

Uno de los primeros informes de posición prono prolongado en pacientes con SDRA fue del Hospital Clínico Universidad de Chile en 2009, que describió 15 pacientes con SDRA tratados con posición prono durante una sesión continua de 55 ± 7 horas, con una baja tasa de eventos adversos [44]. El abordaje también se aplicó durante la pandemia de H1N1 en ese centro, informando de 10 pacientes que recibieron una posición prono durante 82 ± 49 horas, con una sobrevida del 80% [45]. Después de la pandemia de H1N1 en 2009, el uso de la posición prono prolongado fue adoptado por otros centros en Chile, pero no en el resto del mundo. Hasta 2019 solo hubo otros 3 estudios monocéntricos que informaron el uso de posición prono prolongado: uno de Corea, uno de Taiwán y otro de México [46-48].

Durante la pandemia de Covid-19, debido a la intensa carga de trabajo generada por la sobrecarga de pacientes, algunos centros decidieron ampliar las sesiones de prono para disminuir la frecuencia de los cambios de posición, [15, 18]. La mayoría de los informes publicados hasta ahora corresponden a series retrospectivas de casos de centros individuales, incluyendo entre 10 y 81 pacientes con Covid-19, con una duración media de sesiones de prono que osciló entre 29 horas y 3 días, y cuyo objetivo fue reportar la factibilidad y seguridad de la posición prono prolongada (Tabla 1). Uno de estos estudios, aunque retrospectivo, se basó en un registro prospectivo con información detallada sobre los eventos adversos relacionados con la posición prono. En 61 pacientes que se sometieron a una primera sesión de prono prolongado de 3 (2-5) días, los principales eventos adversos fueron las úlceras por presión en la zona ventral de grado I a III, en el pecho, el abdomen o la ingle, que se observaron en 40 pacientes, y que se asociaron de forma independiente al tiempo total en posición prono, pero no a la duración de la sesión [43].

Durante la pandemia de Covid-19 en Chile, sobre la base de la experiencia previa de los centros académicos nacionales, se recomendó la posición prono prolongado como estrategia nacional para pacientes con SDRA ventilados mecánicamente con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg. El protocolo indicaba que los pacientes debían permanecer en posición prono durante al menos 48 horas y que las sesiones de prono debían prolongarse más, si era necesario, hasta que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ estuviera por encima de 200 mmHg. La razón para establecer una duración mínima de 48 horas de posición prono era asegurar un período significativo de protección pulmonar continua, mientras que el umbral de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 200 mmHg en posición prono se estableció para tener un margen de reserva, de modo que el paciente retornara a la posición supino solo si había una alta probabilidad de que no se requirieran nuevas sesiones de prono (esto porque la mayoría de los pacientes muestran una disminución en la oxigenación después de volver a la posición supino). Por lo tanto, definimos esta estrategia como posición prono prolongada continua, en contraste con la posición prono diaria intermitente aplicada en el ensayo PROSEVA. Esta experiencia fue reportada y es la mayor serie de pacientes de posición prono prolongado publicada hasta ahora [14]. Fue un estudio de cohorte retrospectivo de 417 pacientes de 15 UCI de Chile, que fueron tratados con una primera sesión de posición prono de 4 (3-5) días, de los cuales 318 (76,3%) recibieron solo una sesión de prono. Los principales eventos adversos fueron las úlceras por presión menores (grado I-II) en el 23,9% de los pacientes, mientras que los eventos adversos más graves fueron las extubaciones no planificadas, que se presentaron en 17 pacientes (4,2%). A pesar de que estos pacientes fueron

tratados en el contexto de una pandemia, con personal de enfermería altamente tensionado, la tasa de eventos adversos observados fue menor que la reportada en los ensayos clínicos randomizados de posición prono que aplicaron la estrategia diaria intermitente [33]. La mortalidad a los 90 días fue del 36,2%, también inferior a la registrada durante la pandemia de Covid-19 [2]. El 24% de los pacientes recibieron una sesión de prono >5 días. Estos pacientes tenían una gravedad más alta al inicio y exhibieron una mayor tasa de úlceras por presión y mortalidad. Aunque la duración de la sesión de prono no se asoció de forma independiente a la mortalidad o a las úlceras por presión, para el presente ensayo decidimos establecer una duración máxima de 5 días (120 horas) para las sesiones de prono en el grupo prono prolongado continuo.

Solo dos estudios observacionales de posición prono prolongada han incluido un grupo de control tratado con sesiones de prono convencionales (<24 horas). Uno de ellos fue un estudio multicéntrico retrospectivo del Mass General Hospital (Boston, EE.UU.) en el que se aplicó la posición prono sin protocolo durante la pandemia de Covid-19 y se definió la duración de las sesiones para cada paciente según los criterios de los equipos tratantes [49]. Se analizaron 263 pacientes consecutivos tratados en posición prono y se separaron en 2 grupos según si la duración de la primera sesión fue menor ó mayor a 24 horas (intermitente o prolongado, respectivamente). 110 pacientes fueron clasificados en el grupo prono intermitente y recibieron sesiones de 17 (14-20) horas, mientras que 157 fueron clasificados como prono prolongado y recibieron sesiones de 40 (17-55) horas. La mortalidad a los 30 días fue de 25,5% y 34,9% en los grupos prolongado e intermitente, respectivamente. Se utilizó probabilidad inversa de ponderación de tratamiento (IPTW) para controlar el posible sesgo de selección del tratamiento y, después de aplicar modelos multivariados de sobrevida, la posición prono prolongado se asoció a una reducción de la mortalidad a 30 días (aHR 0,47; IC95%: 0,33-0,67, $p < 0,001$). No se observaron diferencias en las complicaciones relevantes relacionadas con la posición prono, incluyendo úlceras por presión o extubaciones accidentales. El segundo estudio que comparó prono prolongado vs prono convencional fue un estudio prospectivo pero no randomizado, realizado en Grecia [50]. Se analizaron 63 pacientes con SDRA tratados con posición prono, de los cuales 26 recibieron una sesión estándar (20 [20-22] horas) y 37 recibieron una sesión prolongada (46 [40-48] horas). La mortalidad al día 28 fue del 34,6% en el grupo estándar y del 21,6% en el grupo prolongado ($p=0,25$). No se observaron diferencias en la tasa de complicaciones. No se aplicó ningún método para corregir el posible sesgo de selección del tratamiento.

La experiencia reportada hasta ahora con posición prono prolongada indica que es una estrategia factible, que permite disminuir el número de sesiones, y por lo tanto la necesidad de movilizar al paciente repetidamente. Parece ser seguro, con una tasa de eventos adversos similares a la reportada con la posición prono intermitente diaria, y hay un par de estudios observacionales que sugieren que puede estar asociado con una mayor sobrevida. Además, como se discutió previamente, existe una racionalidad fisiológica y clínica para proponer que la posición prono continua prolongada puede ser superior al prono diario: el prono promueve la protección pulmonar, pero su eficacia para disminuir la mortalidad depende de que se aplique por un tiempo suficiente. Sin embargo, la calidad de la evidencia sigue siendo baja para formular recomendaciones sobre la duración óptima de las sesiones. Las últimas Guías de Práctica Clínica emitidas por la *European Society of Intensive Care Medicine* en junio de 2023 recomendaban el uso de posición prono en pacientes con SDRA moderado-severo y aplicar sesiones de al menos 16 horas, pero en cuanto al impacto de las diferentes duraciones de las sesiones de prono por encima de ese mínimo, se reconocía que había un vacío de investigación [20]. Por lo tanto, un ensayo controlado aleatorizado prospectivo parece estar justificado.

Tabla 1. Estudios de cohorte de posición prono prolongado (>24 horas) en SDRA

Estudio	Diagnóstico	Diseño	Pacientes	Duración de la	Número de	Úlceras	Supervivencia
---------	-------------	--------	-----------	----------------	-----------	---------	---------------

(Autor, año)			(n)	sesión	sesiones	por presión (%)	%
Chan[46], 2007	SDRA	U-P	11	> 72 horas	1 (1-1)	18.2	63.6
Romero[44], 2009	SDRA	U-P	15	55 7 horas	1 (1-1)	13.3	60
Lee K[47], 2010	SDRA	U-R	96	79 61 horas	NR	20	44
Cornejo[45], 2011	H1N1	U-R	10	82 49 horas	1 (1-2)	50	80
Hernandez[48], 2019	SDRA	U-R	7	57 17 horas	1 (1-1)	57.1	100
Tamaño de la fuente:[18], 2020	COVID-19	U-R	10	36 (33-39) horas	NR	NR	NR
Rezoagli[51], 2021	COVID-19	U-R	15	39 6 horas	2 (2-4)	67	67
Parker[52], 2021	COVID-19	U-R	12	57 (45-66) horas	NR	0	67
Douglas[43], 2021	COVID-19	U-R	61	3 (2-5) días	1 (1-1.5)	65.6	68.9
Lucchini[53], 2021	COVID-19	U-R	37	34 (30-41) horas	3 (2-4)	51	84
Concha[54], 2022	COVID-19	U-R	17	48 18 horas	3±1	52.9	82
Garg[55], 2022	COVID-19	U-R	10	60 (66-71) horas	2 (2-2)	10	100
Cornejo[14], 2022	COVID-19	M-R	417	4 (3-5) días	1 (1-1)	36.2	66.7
Walter[15], 2022	COVID-19	U-R	81	29 (34-42) horas	2 (1-4)	26	70
Okin[49], 2023	COVID-19	M-R-C	157	40 (27-55) horas	1 (1-2)	29.2	70.7
Karlis[50], 2023	COVID-19	U-P-C	37	46 (40-48) horas	1 (1-2)	22.2	78.4

Abreviaturas: U=Unicéntrico, M=Multicenter, R=retrospective, P=prospective, C=controlled; NR=no se informó

II. Pertinencia científica y clínica de la propuesta

Desde una perspectiva científica, una posición prono prolongada y continua no solo representa una forma diferente de dosificar la intervención, sino que también refleja una comprensión más completa de los mecanismos fisiológicos subyacentes a través de los cuales la posición prono puede mejorar los resultados. La posición prono prolongada y continua parece teóricamente más apropiada si asumimos que el prono es una estrategia de protección pulmonar, y que interrumpir una estrategia de protección en un período en el que el paciente es altamente vulnerable al VILI puede ser perjudicial.

La historia de la posición prono en el SDRA constituye un ejemplo interesante sobre el desarrollo de la investigación clínica, en la que los estudios observacionales, los estudios fisiológicos y los ensayos clínicos se han retroalimentado mutuamente, con un perfeccionamiento progresivo de nuestra comprensión. Los primeros estudios probaron sesiones de prono de 6 a 8 horas y fallaron. Más tarde, el ensayo PROSEVA pudo confirmar el efecto favorable de la posición prono sobre la mortalidad mediante la aplicación de sesiones diarias de prono de 16 horas que se convirtieron en el nuevo estándar. Sin embargo, la reciente pandemia Covid-19 demostró ser una oportunidad única para desafiar nuestros límites y ahora la opción de extender las sesiones de prono por varios días ha demostrado ser factible, potencialmente superior y sin problemas evidentes de seguridad. Varios investigadores han propuesto que ahora se requiere un ensayo aleatorizado para avanzar. Planeamos comparar el enfoque estándar de posición prono, establecido hace 10 años por el ensayo PROSEVA (que definimos como intermitente diario en esta propuesta), con una posición prono prolongada continua. Este estudio representa una nueva oportunidad para seguir perfeccionando la forma en que aplicamos esta intervención fundamental.

III. Hipótesis

En pacientes con SDRA moderado a grave, conectados a ventilación mecánica, la posición prono prolongada continua disminuye el riesgo de mortalidad en comparación con la posición prono diaria intermitente, sin asociarse a un aumento de eventos adversos potencialmente relacionados con la posición prono.

IV. Objetivos

Outcome Primario

Comparar los efectos de la posición prono prolongada continua, versus la posición prono diaria intermitente, sobre la mortalidad a 28 días, en pacientes con SDRA moderado a grave con ventilación mecánica.

Outcomes secundarios

Comparar los efectos de la posición prono prolongada continua versus la posición prono diaria intermitente, en pacientes con SDRA moderado a grave con ventilación mecánica, sobre los siguientes resultados:

- Mortalidad por todas las causas al día 60 y al día 90, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.
- Días libres del ventilador mecánico a los 28 días (VFD28). El número de VFD se define como el número de días desde el momento del inicio de la respiración sin asistencia, hasta el día 28 después de la aleatorización.
- Días libres de UCI al día 28.
- Días libres de hospitalización al día 28 y al día 90.
- Uso de procedimientos de rescate tales como oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), eliminación extracorpórea de CO₂ (ECCO₂R).
- Mediciones fisiológicas diarias que incluyen gases arteriales y parámetros ventilatorios hasta el día 7.
- Ocurrencia de neumotórax hasta el día 7.
- Úlceras por presión al día 3 y al día 7, clasificadas por grado y ubicación.
- Eventos adversos potencialmente relacionados con la posición prono (desplazamiento del tubo endotraqueal, de catéteres vasculares o sonda gástrica; obstrucción del tubo endotraqueal, extubación no planificada, desaturación arterial de oxígeno, hipotensión arterial, bradicardia, paro cardíaco).

V. Métodos

V.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de dos grupos paralelos, con ocultación de la asignación y análisis por intención de tratar, que compara una estrategia de posición prono prolongado continuo vs. posición prono diario intermitente en pacientes con SDRA moderado a severo, conectados a ventilación mecánica invasiva. La intervención no es compatible con el ocultamiento a los médicos ni al personal de investigación, pero el ocultamiento de la asignación de tratamiento se mantendrá para los investigadores que realizan el análisis. El estudio se registrará prospectivamente en www.clinicaltrials.gov.

V.2 Lugar

El estudio se realizará en 35-45 UCI latinoamericanas.

V.3 Organización y gestión de los juicios

Comité Directivo (steering committee): Este comité será responsable de la supervisión general del estudio, asistiendo en el desarrollo del protocolo del estudio y preparando el manuscrito final.

Junta Consultiva: se establecerá un comité de expertos internacionales sobre el tema, que asesorará al Comité Directivo sobre los diferentes aspectos solicitados.

Comité de Coordinación del Estudio: será el comité ejecutivo, que llevará a cabo el ensayo en todos los aspectos organizativos, logísticos y del procedimiento, además de controlar la calidad de los datos.

Comisión de Vigilancia de la Seguridad de los Datos (DSMB): El DSMB se establecerá con epidemiólogos e intensivistas independientes, que supervisarán el ensayo y proporcionarán recomendaciones al Comité Directivo para continuar el ensayo según lo previsto, o detener el ensayo basándose en evidencia respecto al aumento de la mortalidad en el grupo de posición prono prolongado continuo en comparación con el grupo de posición prono intermitente diario. El análisis interino se realizará después de incluir el 33% y el 66% de la muestra del estudio planificada.

V.4 Ética

El uso de la posición prono está bien validado en el SDRA y ambos grupos recibirán la intervención en los términos propuestos por las directrices recientes [20]. Muchos informes han sugerido que el novedoso enfoque propuesto (posición prono prolongado continuo) parece ser razonablemente seguro [14, 15, 43, 49]. Hasta ahora no existe evidencia clara respecto a la superioridad de un enfoque frente al otro en términos de seguridad y eficacia [20, 49, 50].

El Comité de Ética Institucional de cada centro participante debe aprobar el estudio. El consentimiento informado se obtendrá del representante legal autorizado del paciente.

V.5 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- 1) Edad ≥ 18 años
- 2) Intubación endotraqueal y ventilación mecánica durante menos de 72 horas.
- 3) SDRA moderado-severo definido como:
 - Dentro de una semana de un insulto clínico conocido o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoren.
 - Infiltrados bilaterales, no plenamente explicados por derrames, colapso lobar/pulmonar o nódulos.
 - Insuficiencia respiratoria no plenamente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos.
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg medida en supino *
- 4) Posición prono ha sido indicada por el médico tratante, o ya se ha iniciado en las últimas 16 horas.

**Este criterio debe estar presente en la última evaluación de gases arteriales realizada en posición supino antes de comenzar el posicionamiento en prono, y obtenido después de un período de estabilización en ventilación mecánica invasiva con PEEP de 5 cmH₂O y volumen tidal de 5 a 7 ml/kg (peso corporal ideal). Las evaluaciones de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ obtenidas después de que el paciente se ha posicionado en prono no se consideran para la elegibilidad.*

Criterios de exclusión:

- 1) Contraindicaciones para el posicionamiento en prono, como presión intracraneal > 20 mmHg, hemoptisis masiva, cirugía traqueal reciente, esternotomía, cirugía abdominal con herida abierta, trauma facial reciente o cirugía facial, columna inestable, fractura de fémur o pélvicas, o un drenaje torácico anterior con fuga de aire.

- 2) Paciente en oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) antes de la aleatorización.
- 3) Insuficiencia respiratoria crónica que requiere oxigenoterapia o ventilación no invasiva (VNI).
- 4) Embarazo conocido.
- 5) Limitación de la terapia de soporte vital o transición a cuidados paliativos

El uso de posición prono vigil antes de la intubación no es un criterio de exclusión.

Todos los pacientes conectados a ventilación mecánica invasiva que tengan diagnóstico de SDRA y/o hayan sido posicionados en prono, serán evaluados para determinar su elegibilidad. Si el paciente es potencialmente elegible (todos los criterios de inclusión presentes y ninguno de los criterios de exclusión), se solicitará el consentimiento informado al representante legal del paciente.

V.6 Resultados

Resultado primario

El objetivo primario de eficacia es la mortalidad por todas las causas hasta el día 28.

Resultados secundarios

- Mortalidad por todas las causas al día 60 y al día 90, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.
- Días libres de ventilación mecánica al día 28 (VFD28). El número de VFD se define como el número de días desde el inicio de la respiración sin asistencia hasta el día 28 después de la aleatorización.
- Días libres de UCI al día 28.
- Días libres de hospitalización al día 28 y al día 90.
- Uso de procedimientos de rescate tales como oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), eliminación extracorpórea de CO₂ (ECCO₂R).
- Mediciones fisiológicas diarias que incluyen gases arteriales y parámetros ventilatorios hasta el día 7.
- Ocurrencia de neumotórax hasta el día 7.
- Úlceras por presión en los días 3 y 7, por grado y ubicación
- Eventos adversos potencialmente relacionados con el posicionamiento en prono (desplazamiento del tubo endotraqueal, catéteres vasculares o sonda gástrica; obstrucción del tubo endotraqueal, extubación no planificada, desaturación de oxígeno arterial, hipotensión arterial, bradicardia, paro cardíaco).

V.7 Intervenciones

Una vez reclutados, todos los pacientes serán aleatorizados para ser asignados en uno de dos grupos:

1) *Prono prolongado continuo*: La primera sesión de prono se extenderá durante al menos 48 horas. El paciente volverá a la posición supino a las 48 horas si la PaO₂/FiO₂ es ≥ 200 mmHg en posición prono. Si la PaO₂/FiO₂ es <200 mmHg la sesión de prono se prolongará hasta alcanzar este umbral, o hasta un máximo de 5 días (120 horas), después de lo cual el paciente volverá a la posición supino, independiente de la relación PaO₂/FiO₂.

Si después de retornar a la posición supino la PaO₂/FiO₂ empeora y disminuye a <150 mmHg, durante el periodo de tratamiento (hasta día 7), la posición prono se reiniciará con una nueva sesión en cualquier momento (hasta el día 7). La duración de las sesiones repetidas debe seguir los mismos criterios de la primera sesión (>48 horas + PaO₂/FiO₂ ≥ 200 mmHg o un máximo de 120 horas).

2) *Prono diario intermitente*: La primera sesión de prono se prolongará hasta completar al menos 16 horas, tras lo cual el paciente deberá volver a la posición supino antes de completar las 24 horas de prono.

Si después de retornar a la posición supino la PaO₂/FiO₂ empeora y disminuye a <150 mmHg, durante el período de tratamiento (hasta día 7), la posición prono se reiniciará con una nueva sesión en cualquier momento (hasta el día 7). La duración de las sesiones repetidas debe ser entre 16 y 24 horas.

V.8 Recomendaciones de manejo general

Las recomendaciones para el manejo de pacientes en ambos grupos incluyen:

-Protocolo de posición prono: todos los centros participantes deben adaptar el protocolo general de enfermería para la atención de pacientes en posición prono que será proporcionado por el estudio y será aplicado para ambos grupos de estudio. Cada centro participante puede decidir aplicar la posición prono ya sea por la "posición de nadador" o por la posición prono completa (ambos brazos a los lados). La rotación de la cabeza (y el cambio de la parte superior del brazo para la posición del nadador) se programará cada 2-4 horas. Además, se debe seguir una lista de verificación con recomendaciones sobre las acciones que se deben realizar antes, durante y después de movilizar a los pacientes de posición supino a prono, y las acciones preventivas que se deben realizar mientras el paciente permanece en posición prono.

-La ventilación mecánica debe establecerse inicialmente en modo controlado por volumen, con un volumen tidal de 5-7 ml/kg de peso corporal ideal.

-Asegurar una sedación adecuada mientras el paciente permanece en posición prono.

-Utilizar bloqueadores neuromusculares (NMB) en infusión continua durante las primeras 48 horas. Después de las primeras 48 horas, el NMB puede prolongarse si el paciente permanece en posición prono.

 se proporciona ninguna guía específica para las combinaciones de PEEP y FiO₂, pero las presiones de meseta deben mantenerse <30 cmH₂O si es posible.

V.9 Medidas de seguridad

Las sesiones de  no pueden ser interrumpidas en cualquier momento en caso de:

-Complicaciones potencialmente mortales como: paro cardíaco, extubación no planificada, hipotensión grave o bradicardia, hipoxemia grave y persistente (SpO₂ < 85%), hemoptisis.

-En caso de cualquier procedimiento de urgencia indicado por el equipo tratante (Ej. necesidad de instalar una catéter venoso central).

-En caso de que el paciente esté conectado a ECMO, se concluye el período de tratamiento, pero el seguimiento continuará. El uso de la posición prono durante ECMO se deja a criterio del equipo tratante, pero esta indicación no forma parte del protocolo del estudio.

-Disminución de PaO₂/FiO₂ > 20% en posición prono respecto al valor medido en posición supino, durante dos sesiones consecutivas de prono.

Las sesiones de posición prono pueden prolongarse más allá de la extensión máxima para cada grupo (24 horas para el grupo de posición prono diario intermitente y 120 horas para el grupo de posición prono continuo) si la PaO₂/FiO₂ permanece por debajo de 80 mmHg a pesar de una FiO₂ > o igual a 0.9 y PEEP optimizado. En estos casos, la sesión de prono debe interrumpirse y el paciente debe volver a supino tan pronto como la oxigenación del paciente aumente por encima de ese umbral. Sin embargo, el posicionamiento en prono se reanuda con una nueva sesión en cualquier momento si la PaO₂/FiO₂ es <150 mmHg después de volver a colocar al paciente en posición supino durante el período de tratamiento (hasta el día 7), pero la duración de las sesiones repetidas debe seguir los mismos criterios de la primera (>48 hrs + PaO₂/FiO₂ ≥ 200 mmHg o máximo de 120 horas).

V.10 Aleatorización

La aleatorización será centralizada y vía web, en una proporción de 1:1, en tamaños de bloques

aleatoriamente variables para ocultar la asignación. La secuencia de asignación será generada por computador, estratificada por centro y estratificada por neumonía Covid-19 o no como causante de SDRA.

V.11 Tamaño de la muestra

Basado en el test Z de dos colas, con varianza no agrupada, un tamaño muestral de 376 pacientes para cada grupo aleatorizado permite alcanzar un poder estadístico de 80% para detectar diferencias entre las proporciones de mortalidad a los 28 días de un 10% entre los grupos. Se asume que la tasa de mortalidad a los 28 días será de 45% en el grupo de posición prono diaria intermitente, y de 35% en el grupo de posición prono prolongado continuo. El nivel de significancia de la prueba es 0.05. Considerando posibles abandonos debido a la revocación del consentimiento informado o pérdidas en el seguimiento, se enrolarán 780 pacientes.

V.12 Duración del período de tratamiento

La duración del período de tratamiento se limitará a 7 días después de la aleatorización. Si el médico tratante decide extender o iniciar una nueva sesión de prono después del día 7, la duración de las sesiones dependerá de criterios clínicos.

V.13 Duración del seguimiento

El estado del paciente será revisado diariamente hasta el día 28 o hasta que sean dados de alta de la UCI si ocurre antes del día 28. También comprobaremos el estado en el día 28, día 60, día 90, al alta de la UCI y alta hospitalaria. En el apéndice 1 se provee un cuadro con los detalles de las evaluaciones de los pacientes a lo largo del estudio.

V.14 Análisis estadístico principal

Los análisis estadísticos se llevarán a cabo de manera ciega respecto a la asignación del tratamiento, con las ramas de tratamiento designadas por letras en lugar de etiquetas explícitas. Los análisis estadísticos serán realizados por el equipo estadístico de HCor, Sao Paulo (Dr. Alexandre Cavalcanti). Se utilizará el software R (<https://www.R-project.org/>). Se definirá de antemano un plan de análisis detallado. Pueden ocurrir modificaciones posteriores antes de revelar la base de datos. Se redactará un plan de análisis estadístico de acuerdo con los estándares especificados en la Declaración CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>).

Todos los análisis se basarán en la intención de tratar (ITT). El resultado primario, la mortalidad por todas las causas a los 28 días, se comparará mediante una prueba de chi-cuadrado. El efecto del tratamiento no ajustado se expresará como una diferencia de riesgo absoluto con un intervalo de confianza del 95%. También se calculará el odds ratio y su intervalo de confianza del 95%. Se utilizará regresión logística para un análisis ajustado donde se ajustarán las siguientes variables: edad, PaO₂/FiO₂ basal, puntuaciones de gravedad.

Los análisis de la duración de la ventilación mecánica, la estadía en UCI y en el hospital se complican por el riesgo competitivo de mortalidad. El tiempo hasta el destete exitoso de la ventilación mecánica, al alta de la UCI y al alta hospitalaria se resumirá con curvas de incidencia acumulada que tengan en cuenta el riesgo competitivo de muerte. Se utilizarán modelos de Cox específicos de la causa para probar y estimar los efectos del tratamiento. Otros resultados secundarios que sean binarios se compararán con pruebas de chi-cuadrado y se resumirán con diferencias de riesgo y odds ratio con sus intervalos de confianza del 95% asociados.

VI. Financiamiento: FONDECYT regular N° 1241941 (ANID, Chile) / Consorcio Biotecnológico BMRC - CORFO 23CTEC-250091

VII. Referencias

1. Bellani, G., et al., *The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition!* Crit Care, 2016. 20(1): p. 268.
2. Schultz, M.J., A.S. Neto, and F. Paulus, *Battling COVID-19-related mortality: from a fight for ventilators to a cry for oxygen.* Lancet Respir Med, 2021. 9(9): p. 939-941.
3. Thompson, B.T., R.C. Chambers, and K.D. Liu, *Acute Respiratory Distress Syndrome.* N Engl J Med, 2017. 377(6): p. 562-572.
4. Force, A.D.T., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.* JAMA, 2012. 307(23): p. 2526-33.
5. Guerin, C., et al., *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2013. 368(23): p. 2159-68.
6. Langer, T., et al., *Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients.* Crit Care, 2021. 25(1): p. 128.
7. Stilma, W., et al., *Incidence and Practice of Early Prone Positioning in Invasively Ventilated COVID-19 Patients-Insights from the PROVENT-COVID Observational Study.* J Clin Med, 2021. 10(20).
8. Camporota, L., et al., *Prone Position in COVID-19 and -COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study.* Crit Care Med, 2022. 50(4): p. 633-643.
9. Albert, R.K., et al., *Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2014. 189(4): p. 494-6.
10. Richter, T., et al., *Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(4): p. 480-7.
11. Fossali, T., et al., *Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study.* Crit Care Med, 2022. 50(5): p. 723-732.
12. Bachmann, M.C., et al., *Prone position improves ventilation-perfusion mismatch in patients with severe acute respiratory distress syndrome.* Med Intensiva (Engl Ed), 2023. 47(3): p. 175-178.
13. Wang, Y.X., et al., *Prone positioning improves ventilation-perfusion matching assessed by electrical impedance tomography in patients with ARDS: a prospective physiological study.* Crit Care, 2022. 26(1): p. 154.
14. Cornejo, R.A., et al., *Continuous prolonged prone positioning in COVID-19-related ARDS: a multicenter cohort study from Chile.* Ann Intensive Care, 2022. 12(1): p. 109.
15. Walter, T., et al., *Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments.* Crit Care, 2022. 26(1): p. 208.
16. Dilken, O., et al., *Effect of prone positioning on end-expiratory lung volume, strain and oxygenation change over time in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A prospective physiological study.* Front Med (Lausanne), 2022. 9: p. 1056766.

17. Gattinoni, L., et al., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. N Engl J Med, 2001. 345(8): p. 568-73.
18. Carsetti, A., et al., *Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective*. Crit Care, 2020. 24(1): p. 225.
19. Mezidi, M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure strategy in supine and prone position on lung and chest wall mechanics in acute respiratory distress syndrome*. Ann Intensive Care, 2018. 8(1): p. 86.
20. Grasselli, G., et al., *ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies*. Intensive Care Med, 2023.
21. Gattinoni, L., L. Camporota, and J.J. Marini, *Prone Position and COVID-19: Mechanisms and Effects*. Crit Care Med, 2022. 50(5): p. 873-875.
22. Guerin, C., et al., *Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom*. Intensive Care Med, 2020. 46(12): p. 2385-2396.
23. Cornejo, R.A., et al., *Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(4): p. 440-8.
24. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(9): p. 1701-11.
25. Gattinoni, L., et al., *Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure*. Anesthesiology, 1991. 74(1): p. 15-23.
26. Protti, A., et al., *Lung response to prone positioning in mechanically-ventilated patients with COVID-19*. Crit Care, 2022. 26(1): p. 127.
27. Dhelft, F., et al., *Prone position decreases acute lung inflammation measured by [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography in experimental acute respiratory distress syndrome*. J Appl Physiol (1985), 2023. 134(2): p. 467-481.
28. Broccard, A., et al., *Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs*. Crit Care Med, 2000. 28(2): p. 295-303.
29. Piehl, M.A. and R.S. Brown, *Use of extreme position changes in acute respiratory failure*. Crit Care Med, 1976. 4(1): p. 13-4.
30. Guerin, C., et al., *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. 292(19): p. 2379-87.
31. Mancebo, J., et al., *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 173(11): p. 1233-9.
32. Taccone, P., et al., *Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. 302(18): p. 1977-84.
33. Munshi, L., et al., *Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Am Thorac Soc, 2017. 14(Supplement_4): p. S280-S288.
34. Girard, R., et al., *The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning*. Intensive Care Med, 2014. 40(3): p. 397-403.
35. Bloomfield, R., D.W. Noble, and A. Sudlow, *Prone position for acute respiratory failure in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 2015(11): p. CD008095.
36. Gonzalez-Seguel, F., et al., *Adverse Events of Prone Positioning in Mechanically Ventilated Adults With ARDS*. Respir Care, 2021. 66(12): p. 1898-1911.
37. Guerin, C., et al., *A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study*. Intensive Care Med, 2018. 44(1): p. 22-37.
38. Patel, B.V., et al., *Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom*. Intensive Care Med, 2021. 47(5): p. 549-565.
39. Network, C.-I.G.o.b.o.t.R. and C.-I.C.U.I. the, *Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study*.

- Intensive Care Med, 2021. 47(1): p. 60-73.
40. Estenssoro, E., et al., *Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study*. Lancet Respir Med, 2021. 9(9): p. 989-998.
 41. Ferrando, C., et al., *Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS*. Intensive Care Med, 2020. 46(12): p. 2200-2211.
 42. Scaramuzzo, G., et al., *Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill COVID-19 patients: a cohort study*. Ann Intensive Care, 2021. 11(1): p. 63.
 43. Douglas, I.S., et al., *Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure*. Crit Care Med, 2021. 49(3): p. 490-502.
 44. Romero, C.M., et al., *Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study*. J Crit Care, 2009. 24(1): p. 81-8.
 45. Cornejo, R., et al., *Systematic approach for severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza*. Minerva Anestesiol, 2011. 77(5): p. 510-21.
 46. Chan, M.C., et al., *Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia*. J Formos Med Assoc, 2007. 106(9): p. 708-16.
 47. Lee, K., et al., *Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning*. Korean J Intern Med, 2010. 25(1): p. 58-65.
 48. Hernández-López, G.D., Gorordo-Delsol, Luis Antonio, Hernández-Romero, Marcos, Zamora-Gómez, Sergio Edgar, Carrasco-Flores, Mario Arturo, Toledo-Rivera, Marco Antonio. , *Ventilación en posición prono en pacientes postoperados de cirugía abdominal complicados con síndrome de dificultad respiratoria aguda: análisis de una cohorte*. . Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica), 2019. 33(5): p. 5.
 49. Okin, D., et al., *Prolonged Prone Position Ventilation Is Associated With Reduced Mortality in Intubated COVID-19 Patients*. Chest, 2023. 163(3): p. 533-542.
 50. Karlis, G., et al., *Prone Position Ventilation in Severe ARDS due to COVID-19: Comparison between Prolonged and Intermittent Strategies*. J Clin Med, 2023. 12(10).
 51. Rezoagli, E., et al., *Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study*. Minerva Anestesiol, 2021. 87(12): p. 1383-1385.
 52. Parker, E.M., et al., *Efficiency of Prolonged Prone Positioning for Mechanically Ventilated Patients Infected with COVID-19*. J Clin Med, 2021. 10(13).
 53. Lucchini, A., et al., *Short and long-term complications due to standard and extended prone position cycles in CoViD-19 patients*. Intensive Crit Care Nurs, 2022. 69: p. 103158.
 54. Concha, P., et al., *Invasive mechanical ventilation and prolonged prone position during the COVID-19 pandemic*. Med Intensiva (Engl Ed), 2022. 46(3): p. 161-163.
 55. Garg, S.K. and P. Garg, *Safety of prolonged prone ventilation in critically ill COVID-19 patients: A short report*. J Infect Public Health, 2022. 15(4): p. 397-399.

VIII. Evaluaciones

	Elegibilidad	D0 (Inclusión)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D28	Alta UCI	Alta hospital	Día 60	Día 90
Criterios de inclusión/exclusión	X													
Consentimiento informado por escrito (representante)	X													
Fecha de intubación	X													
Fecha diagnóstico SDRA	X													
Factores de riesgo del SDRA	X													
Aleatorización	X													
Puntuación de Charlson		X												
APACHE II score		X												
PUNTUACIÓN DEL SOFA		X												
Altura		X												
Peso		X												
Evaluación de la sedación (RASS)		X	X	X	X	X	X	X	X					
Análisis de gases en sangre arterial	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Parámetros ventilatorios	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Terapias de rescate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Posición pronó	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Evaluación úlceras por presión					X				X					
Agentes bloqueadores neuromusculares	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Estado vital	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Días sin ventilador										X				
Esteroides	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Radiografía de tórax frontal	X	X												
Evaluación del neumotórax		X	X	X	X	X	X	X	X					
Sedantes, analgésicos	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		