

*Jordá Vargas, Liliana*

## **Eficacia y seguridad de la terapia de oxigenación hiperbárica en hipoxemia severa por COVID 19: ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico**

Maestría en Investigación Clínica

*Tesis 2021*

*Cita sugerida:* Jordá Vargas L. Eficacia y seguridad de la terapia de oxigenación hiperbárica en hipoxemia severa por COVID 19: ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 66 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisyt/20220412113340/tesis-jorda-vargas-liliana.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría en Investigación Clínica  
Instituto Universitario Hospital Italiano

**Eficacia y Seguridad de la Terapia de Oxigenación Hiperbárica en  
hipoxemia severa por COVID 19: Ensayo Clínico Controlado  
Aleatorizado Multicéntrico**

**Maestrando:** Liliana Jordá Vargas<sup>1</sup>

**Directores:** Dr Guillermo Keller<sup>2</sup>

Mariana Cannellotto<sup>1</sup>

**Tutor:** Fabrizio Verdini<sup>1</sup>

**Período:** 2019-2021

<sup>1</sup>Asociación Argentina de Medicina Hiperbárica e Investigación (AAMHEI)

<sup>2</sup>Hospital Donación Santojanni, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Conflicto de Interés: Liliana Jordá Vargas es Directora Científica y de Investigaciones Clínicas, Mariana Cannellotto es Directora Médica y Fabrizio Verdini es Enlace médico de Biobarica (Red Internacional de Centros de Medicina Hiperbárica)

Fecha de Entrega: Noviembre, 2021

***A mi familia porque les robé tiempo de calidad para poder iniciar este camino hacia mis sueños. A mis padres, y especialmente a mi madre que me vio empezar con mucha ilusión y hoy solo puede acompañarme desde el recuerdo. A los docentes de la MIC que pusieron todo de sí para que pueda avanzar en este proyecto y me brindaron las herramientas para llevar a cabo este estudio. A todos los profesionales del equipo de investigadores de los hospitales públicos, directores y tutores de esta tesis.***

## ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
<b>Objetivos</b>	<b>6</b>
MATERIALES Y MÉTODOS	7
<b>Diseño</b>	<b>7</b>
<b>Selección de Pacientes</b>	<b>7</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>7</b>
<b>Outcomes</b>	<b>8</b>
<b>Cálculo del tamaño muestral</b>	<b>8</b>
<b>Aleatorización</b>	<b>9</b>
<b>Estadística</b>	<b>9</b>
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	11
AGRADECIMIENTOS	14
CONFLICTO DE INTERÉS	14
IMÁGENES/TABLAS	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	
<b>1. Desarrollo del cálculo estadístico</b>	<b>31</b>
<b>3. Monitorización del estudio</b>	<b>57</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB) ha sido propuesto para el tratamiento de la hipoxemia en pacientes con “*Coronavirus 19 disease* (Covid-19). El objetivo de nuestro estudio fue analizar la seguridad y eficacia de TOHB a 1,45 atmósferas absolutas (ATA) en la disminución del tiempo de hipoxemia severa en pacientes con neumonía por Covid-19. Como objetivo secundario se plantea evaluar si TOHB disminuye la progresión al síndrome de distrés respiratorio (SDRA), el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y la mortalidad.

**Métodos:** Se realizó un ensayo multicéntrico controlado aleatorizado en 3 hospitales de Buenos Aires, Argentina para evaluar el tratamiento adyuvante con 5 sesiones de TOHB (1/día) durante 5 días consecutivos. El *outcome* primario fue el tiempo para normalizar el requerimiento de oxígeno (SpO2 saturación de oxígeno  $\geq 93\%$  a FiO2=0,21) en días. Outcomes secundarios fueron el desarrollo de SDRA, ARM y mortalidad dentro de los 30 días. **Resultados:** Se reclutaron 40 pacientes (20 en cada rama) con terminación precoz por beneficio clínico al 50% del cálculo del tamaño muestral. Para el evento de normalización de la hipoxemia en 3 días y 5 días el OR fue de 23,2 (IC=1,6-329,6) y 28,5 (IC=1,8 – 447,4) respectivamente. El tiempo para recuperar la hipoxemia fue más corto en el grupo tratamiento (Log Rank  $\chi^2$  28,31  $p < 0,001$ ) y el HR fue 6,9 (IC 95% 2,9 -16,2) Un paciente presentó un evento adverso (otalgia) a la segunda sesión y tuvo que interrumpir el tratamiento. TOHB no tuvo efecto significativo en la incidencia de SDRA, ARM ni mortalidad en este estudio. **Conclusión:** Nuestros resultados evidencian la seguridad y eficacia de TOHB en el tratamiento de la hipoxemia severa por COVID-19 acortando de manera significativa el tiempo en aumentar la SpO2 a valores  $\geq 93\%$ .

**Registro en *clinical trial*:** NCT04477954.

**Palabras claves:** COVID-19, Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica, hipoxemia, neumonía

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de “*Coronavirus 19 disease*” (Covid-19) desencadenó una crisis en la salud pública a nivel mundial. La característica clínica más peligrosa de esta enfermedad es la hipoxemia y la hipoxia sistémica, que produce un deterioro en la ventilación-perfusión e inflamación alveolar [1]. La hipoxemia se asoció de manera independiente con la mortalidad en pacientes con Covid-19. En pacientes con enfermedad moderada los valores de saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) mayores de 90% con suplemento de oxígeno indican una muy alta probabilidad de sobrevivida, mientras que los que poseen SpO<sub>2</sub> < 90% en las mismas condiciones se asociaron con alto riesgo de mortalidad [2]. En pacientes con Covid-19 la neumonía se presenta con alteración en la difusión de oxígeno que conduce a menor nivel de saturación de la hemoglobina [1,2, 3].

El tratamiento de oxigenación hiperbárica (TOHB) es un tratamiento en el cual el paciente respira altos niveles de oxígeno dentro de una cámara a presiones mayores del nivel del mar [4]. TOHB ha sido eficaz en proveer oxígeno y reducir el daño en pacientes con hipoxemia severa debido a intoxicación con monóxido de carbono o anemias severas [5,6]. El oxígeno administrado a presiones mayores aumenta la presión parcial de oxígeno alveolar y el intercambio hemato-alveolar (ley de Dalton), aumenta la difusión del gas a través de la membrana alveolar engrosada (ley de Fick) y produce mayor nivel de oxígeno diluido en plasma y tejidos (ley de Henry) [7]. Como resultado, se ha demostrado que TOHB ofrece una modulación de la respuesta inflamatoria y los niveles de citoquinas [8,9, 10]. Esta terapia tiene un efecto antitrombótico, antioxidante y disminuye la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y receptores *Toll like* (TLR) con aumento de la interleuquina 10 (IL-10) [8, 9, 10]. El oxígeno hiperbárico aumenta la actividad de enzimas antioxidantes incluyendo la primera línea de defensa como la superóxido dismutasa y catalasa [11]. Además, la hiperoxia generada, mejora la funcionalidad mitocondrial, y aumenta la mitofagia de las mitocondrias dañadas [12, 13, 14]. TOHB tiene actualmente más de 100 indicaciones entre las que se consideran indicaciones absolutas las que cursan con hipoxemias, incluido el edema pulmonar asociado a mal de altura ocasionada por hipoxia hipobárica [4, 5, 7, 15].

A pesar de que el oxígeno hiperbárico ha sido recientemente propuesto por varios autores como una terapéutica prometedora para hipoxemia por Covid-19, se han reportado pocos estudios de su aplicación en esta patología. El efecto antioxidante de la oxigenación hiperbárica podría ser beneficioso en el estrés oxidativo reportado en pacientes con Covid-19 [16, 17] También la restauración mitocondrial, efecto antiinflamatorio y antifibrinolítico de TOHB podría ser beneficioso debido a la fisiopatología conocida de esta enfermedad [18, 19, 20, 21, 22]. Algunas series de casos de pacientes con Covid-19 han reportado que los pacientes con Covid-19 tratados con TOHB mostraron sobrevivida y pudieron evitar la ventilación mecánica [23, 24, 25]. La saturación del oxígeno aumentó de manera significativa y se resolvió la taquipnea y los marcadores inflamatorios disminuyeron significativamente [23, 24, 25]. Si bien hay estudios que el uso de capuchas en el ámbito de la pandemia de Covid-19 logró disminuir el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica [26], no se ha demostrado aún que este dispositivo de oxigenación produzca suficiente hiperoxia con efecto antioxidante y antiinflamatorio demostrado como sucede con TOHB.

Existen preocupaciones en el impacto del uso del uso de oxígeno en pacientes con Síndrome Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Un aumento de presión de TOHB

podría empeorar un daño pulmonar agudo e inducir un edema pulmonar entre pacientes con Covid-19, por lo que las contraindicaciones deben ser evaluadas, y es por ello que algunos autores sugieren un tratamiento con oxígeno hiperbárico que no supere los 2 ATA (atmósfera absoluta) [21, 22] y hay reportes de tratamiento a presiones menores de tratamiento [23, 24, 25]. Una reciente revisión indica que la Sociedad Americana de Medicina Hiperbárica aún sugiere la realización del tratamiento sólo en el contexto de ensayos clínicos y reportan una adecuada medición de oxígeno transcutáneo efectiva para tratamiento con TOHB a 2 ATA [22]. TOHB realizada a presiones medias (menor a 2 ATA) es neurológicamente más segura que el tratamiento a presiones mayores porque no se induce neuro-excitabilidad [27, 28, 29]. Incluso en un estudio caso control en neumonía severa por Covid-19 no se han reportado eventos adversos en pacientes con neumonía por Covid con sesiones de 90 minutos diarias de TOHB a 2 ATA [30].

La eficacia en la producción de hiperoxia en pacientes hipoxémicos no ha sido reportada con el uso de TOHB a presiones menores de 2 ATA, más seguras a nivel neurológico, y que se pueden implementar con cámaras hiperbáricas portátiles y accesibles al manejo y utilización en las instituciones [31]. Además, esto permite trasladar e instalar la unidad hiperbárica en áreas exclusivas asignadas para el tratamiento de pacientes con Covid19, siendo una herramienta muy útil y segura en situación de emergencia como la reciente pandemia. Uno de estos dispositivos portátiles es la cámara semirrígida de tecnología *Revitalair* que presuriza con aire recirculando a una presión constante de 1,45 ATA y el oxígeno cercano al 100% es administrado a través de una mascarilla [31]. La oxigenación hiperbárica realizada con presiones menores a 2 ATA y cámaras portátiles podría ser una opción segura y efectiva en la disminución de los tiempos de hipoxemia en pacientes con neumonía por Covid-19. Reciente evidencia en ensayos clínicos realizado con las mismas cámaras y presión de tratamiento utilizada en este estudio demuestran que pueden desencadenar un estado de estrés oxidativo celular que involucra un aumento en cascada del factor inducible por hipoxia (HIF), respuesta antiinflamatoria y defensa antioxidante total en individuos sanos [32,33].

Nos propusimos en este ensayo evaluar la seguridad y eficacia de TOHB a 1,45 ATA en el tratamiento en pacientes con hipoxemia severa por Covid-19 para la reducción del tiempo de recuperación de hipoxemia (definida como  $\text{SatO}_2 \leq 93\%$  con  $\text{FiO}_2 0,21$ ).

Nuestro objetivo secundario fue analizar la eficacia en la disminución de la progresión a Síndrome Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), requerimiento de Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) y mortalidad.

**Pregunta principal:** ¿Es eficaz y segura TOHB a 1,45 ATA en la reducción de los tiempos de hipoxemia en pacientes con Covid-19?

**Preguntas secundarias:** ¿Reduce la progresión a SDRA, el requerimiento de ARM y la mortalidad a 30 días?

**Hipótesis** Los pacientes que reciben TOHB como tratamiento adyuvante al tratamiento convencional tienen tiempos menores de recuperación de la hipoxemia dentro de los 15 días.

Hipótesis nula: El tiempo de recuperación (en días) de la hipoxemia en pacientes con Covid-19 es igual en pacientes que reciben tratamiento estándar y con adyuvancia de TOHB a 1.45 ATA

Hipótesis alterna: El tiempo de recuperación (en días) es diferente entre los dos grupos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico de pacientes con hipoxemia por Covid-19. El protocolo fue aprobado por los comités de ética en investigación independiente de cada hospital. Este estudio se realizó en adherencia con las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación (BPC); los datos personales fueron protegidos y encriptados. Además, un programa de monitoreo de calidad fue desarrollado para evaluar la adherencia a las BPC. No se realizaron enmiendas al protocolo.

Todos los participantes otorgaron el consentimiento informado escrito, los procedimientos se realizaron acorde a los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

El estudio fue registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) con asignación [ClinicalTrials.gov identifier: NCT04477954].

### Selección de pacientes

Criterios de inclusión: pacientes mayor a 18 años (ambos sexos); con diagnóstico confirmado de Covid-19 por Reacción en Cadena de la Polimerasa en hisopado nasal; con neumonía (por definición clínica y radiológica); con dependencia de oxígeno (definida como la necesidad de suplemento de oxígeno continuo para mantener la saturación por oximetría de pulso  $SpO_2 \geq 93\%$  o gas arterial con  $PaO_2 \geq 60$  mmHg) y sin hospitalización previa durante los 6 meses anteriores.

Criterios de exclusión: Pacientes que no podían dar su consentimiento; pacientes que se negaran a participar; participando en otros estudios; embarazadas o amamantamiento; que requieran ventilación mecánica según opinión del médico tratante; que no pudieran mantener la posición sentada ( $\geq 2$  horas) o tuvieran contraindicaciones para TOHB (Distrés Respiratorio, shock pulmonar, enfisema, quistes aéreos, neumotórax no tratado o Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa),

Se reclutaron los pacientes en forma consecutiva en 3 hospitales públicos de Buenos Aires situados en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) (Hospital de Infecciosas F. Muñiz y Hospital Donación Santojanni de Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Hospital Central Municipal de San Isidro en provincia de Buenos Aires).

### Tratamiento

Todos los pacientes fueron tratados según las guías del Ministerio de Salud de Argentina vigentes en el momento de la realización del estudio [34]. El tratamiento estándar consistió en el tratamiento de soporte, tratamiento antimicrobiano regular para la neumonía severa de la comunidad (ceftriaxona 2g/día y azitromicina 500 mg/día por 7 días) y monitoreo de las complicaciones. El tratamiento con dexametasona 8 mg/día fue administrado durante 10 días en casos moderados/severos. El suplemento de oxígeno con máscara de reservorio según necesidad.

Los participantes fueron aleatorizados y asignados en forma paralela a recibir TOHB en adición al tratamiento estándar o el tratamiento estándar solo para los síntomas respiratorios. TOHB consistió en 1 sesión por día de 90 minutos (durante 5 días consecutivos) de TOHB a 1,45 ATA (cámara hiperbárica de tecnología *Revitalair*) con una fracción inspirada de oxígeno cercana al 100%. Como medida preventiva las cámaras



fueron instaladas en sector de circulación de pacientes Covid-19 positivos, fueron limpiadas y desinfectadas con alcohol al 70% y sales de amonio cuaternario entre sesiones. Además, se agregó a la salida del aire de recirculación de la misma una conexión directa a un recipiente con peróxido de hidrógeno al 5% como medida preventiva. Los profesionales encargados del traslado y la instauración del tratamiento fueron debidamente capacitados y asesorados en el uso de equipo de protección personal requerido en cada institución.

### **Outcomes**

La medida del resultado primario fue el tiempo en días (desde el reclutamiento) para normalizar el requerimiento de oxígeno (oxígeno dependencia), que es cuando el paciente alcanzó  $SpO_2 \geq 93\%$  y / o un gas arterial con valores de  $PaO_2 \geq 60$  mmHg y  $FiO_2$  de 0,21.

La evaluación de saturación de oxígeno fue realizada con remoción de la máscara de oxígeno y respiración del paciente en aire ambiental al menos 5 minutos mientras se monitorea  $SpO_2$  con un oxímetro de pulso antes y después de la sesión diaria de oxigenación hiperbárica (hasta 3 horas de finalizada la misma). Para los pacientes en el grupo control se controló  $SpO_2$  en el aire de la habitación tres veces al día cada 8 horas, y en el estudio se utilizó la medida de la mañana. Una  $FiO_2$  de 0,21 fue usada para definir la condición de pulmón abierto para los pacientes de ambas ramas. El tiempo de normalización se reportó como la cantidad de días desde el reclutamiento midiendo las saturaciones diarias durante el periodo de al menos 15 días del estudio desde el día 0. Se tomó el tiempo en días desde la resolución completa de la hipoxemia sin retroceso en la medición de las  $SpO_2$  posteriores. Y se realizó el seguimiento de los pacientes durante los 30 días siendo la censura la no recuperación de la misma en ese periodo de tiempo con requerimiento de ARM o la mortalidad. El requerimiento de ARM fue decidido por cada médico tratante según falta de respuesta al tratamiento sin recuperación de la hipoxemia por al menos 5 días y/o mala evolución clínica y/o falla respiratoria o SDRA.

Los resultados secundarios fueron la necesidad de ARM, la presencia de SDRA y mortalidad dentro de los 30 días desde el día de reclutamiento.

Los eventos adversos (EA) relacionados a TOHB fueron registrados incluyendo la presencia de otalgias de cualquier grado, obstrucción de oídos, cambios significativos y constantes de la presión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC) ( $>10$  mmHg) después de 4 horas de tratamiento, barotrauma y signos relacionados con toxicidad al oxígeno. Se planificó el informe de seguridad, planificación de visitas de monitorización y clasificación de los EA según lo establecido en requerimiento de la norma ISO14155 de "Investigación clínica de productos sanitarios para humanos Buenas prácticas clínicas (ISO 14155:2011)" [35].

### **Cálculo del tamaño muestral**

El tamaño muestral de 80 pacientes (40 en cada grupo) fue calculado con una reducción de al menos 50% en los tiempos necesarios para alcanzar  $SpO_2 \geq 93\%$  (epi <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>) con un error alfa de 0,05 y un poder de 80%. Se requerirían 76 pacientes (en una relación 1 a 1 entre tratamientos con N de cada rama de 38 sujetos). Se planificó un análisis interino al 50% del tamaño muestral aprobado por comité de ética de cada institución con la posibilidad de terminación precoz por beneficio clínico, futilidad o análisis de seguridad (40 pacientes; 20 en cada grupo)

## Aleatorización

La asignación se realizó de manera aleatorizada según asistente de Google para asignación de números al azar del 0 al 10. Los números pares (grupo control), impares (grupo tratamiento) indicaron al investigador principal la asignación en una tabla 1 a 1 de manera paralela. La inclusión fue consecutiva y la rama a la que fue asignada no fue ciega a los investigadores de cada centro, así como tampoco los registros de las variables para el llenado del formulario de recogida de datos.

## Estadística

Se obtuvieron las medias, desvío estándar (DE) medianas y rangos intercuartílicos (RIC) de todas las variables involucradas en el estudio y se evaluó la distribución son diferentes gráficos y el test de *Shapiro-Wilk* para las variables continuas informando la medida de tendencia central adecuada según su distribución. Las variables binarias son descritas en porcentajes con el intervalo de confianza de 95% (IC95%). El análisis bivariado se realizó utilizando test de Chi<sup>2</sup>, test de Fischer, test de *Student* y test de *Student* para muestras pareadas y no pareadas según corresponda. En caso de que las variables continuas no posean distribución normal, se utilizó la contraparte no paramétrica (*Wilcoxon*) en caso de ser necesario. Para el análisis de tiempo evento se utilizó el modelo de regresión de Cox para el cálculo del *Hazard Ratio* ajustado por las mismas covariables citadas anteriormente para el resultado primario. Las medidas de efecto crudas y ajustadas fueron informadas con su IC95% respectivo. Un error tipo I de 5% y error tipo II del 20% fueron predefinidos y se utilizaron test de hipótesis a 2 colas para todas las variables. Las medidas de efecto del evento “recuperación de la hipoxemia” a los diferentes tiempos se calculó utilizando el análisis bivariado, y el cálculo de *Odds Ratio* (OR) con su IC95% para los diferentes resultados primarios y para el evento de mortalidad, ARM y SDRA dentro de los 30 días como evento de los outcomes secundarios. Se utilizó el modelo de Regresión logística múltiple incorporando las covariables como la edad, sexo y comorbilidades para el cálculo de OR ajustado de los diferentes eventos. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata Versión 13,0 (College Station, TX, USA). En la planificación inicial del protocolo de investigación se programó una evaluación de posible terminación precoz por beneficio clínico o seguridad. Un análisis interino de los resultados primarios y secundarios fue agendado cuando el 50% de los pacientes programados por el cálculo muestral habían sido reclutados. Se presentó un reporte de los resultados al comité de ética de los hospitales para la autorización de la terminación precoz del protocolo. El análisis fue realizado siguiendo la metodología de ajuste del error tipo alfa sugerida por Pocock y col. [36], por el cual el criterio de finalización del ensayo se basó en seguridad y beneficio clínico reportado y ajustado a un error tipo I de 0,0294.

## RESULTADOS

De Julio a Noviembre 2020, 40 pacientes fueron incluidos en el estudio, 20 asignados al grupo tratamiento (50%) y 20 al grupo control (50%). Del total de 42 pacientes tamizados, 2 fueron excluidos (un paciente por internación previa dentro de los 6 meses y otro paciente no podía mantener la posición supina más de 2 horas). Cuarenta (40) participantes fueron aleatorizados (Figura 1). Se administró dexametasona en 10 pacientes del grupo control y 8 pacientes del grupo tratamiento. Un paciente presentó otalgia (Evento no grave relacionado al dispositivo) al segundo día del

tratamiento con oxigenación hiperbárica (en la segunda sesión), por lo que debió interrumpir el tratamiento completo de 5 sesiones. Sin embargo este paciente había ya alcanzado el *outcome* primario ( $SpO_2 \geq 93\%$ ). El mismo fue incluido en el análisis estadístico de intención de tratar.

La interrupción temprana se realizó alcanzado el 50% del tamaño muestral calculado originalmente. Se procedió a realizar el análisis interino de los resultados aplicando el ajuste del error sugerido por Pocock. [35] para la sobre-estimación del efecto observado en el análisis. El análisis estadístico fue realizado por personal que no realizó reclutamiento, asignación ni seguimiento o control clínico de los sujetos involucrados. Durante este período se reportó sólo 1 evento adverso (barotrauma subjetivo u otalgia) que provocó la interrupción del tratamiento después del segundo día. Este evento fue reportado y clasificado como EA no grave relacionado al dispositivo según norma ISO 14155 [35]. Debido al beneficio clínico demostrado y la alta seguridad reportada en este análisis interino, se procedió a la terminación precoz del ensayo luego de consultar e informar a los comités de éticas institucionales de los hospitales involucrados. El análisis interino y el análisis estadístico se realizaron en un periodo de 2 semanas en el cual sólo 1 hospital continuó con el reclutamiento de pacientes siendo asignados aleatoriamente a rama tratamiento.

La media y DS de la edad fue de  $55,2 \pm 9,2$  años, y 26 (65,0%) de los pacientes fueron hombres. Los datos clínicos y demográficos de ambos grupos son reportados en la Tabla 1. Catorce (35,0%) de los pacientes fueron obesos, 13 (32,5%) tuvieron hipertensión, 7 (17,0%) eran diabéticos y 2 (5,0%) tenían enfermedad renal crónica. Sin diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes presentaron fiebre (87,5%), odinofagia (42,5%), anosmia (15,0%), disgeusia (17,5%), disnea (92,5%) y cefalea (10,0%) al momento del enrolamiento, no encontrándose diferencias significativas entre ambas ramas ( $p < 0,05$ ). No se pudo rechazar la hipótesis de igualdad entre los grupos control y tratamiento ( $p < 0,05$ ) para las diferentes variables clínicas y demográficas (Tabla 1). Los parámetros bioquímicos fueron comparables al inicio del estudio entre ambos grupos (Tabla 1). Los pacientes incluidos en el grupo tratamiento recibieron un promedio de  $6,2 \pm 1,2$  sesiones de TOHB de 90 minutos, a 1,45 ATA en cámara hiperbárica monoplaza.

La mediana de tiempo de recuperación de la hipoxemia fue de  $3,0 \pm 3,5$  ( $p_{25}=1,0$ ;  $p_{75}=4,5$ ) en el grupo tratamiento versus  $9,0 \pm 7,0$  ( $p_{25}=5,5$ ;  $p_{75}=12,5$ ) en grupo control. El tiempo para recuperar la hipoxemia fue más corto en el grupo tratamiento (Log Rank  $\chi^2_{28,31}$   $p < 0,001$ ) y el *Hazard Ratio* (HR) fue 6,9 (IC 95%= 2,9 -16,2) (Tabla 2, Figura 2). *Hazard Ratio* (HR) para el uso de TOHB ajustado con regresión de Cox por edad, sexo, HTA, tabaquismo, obesidad, diabetes, EPOC y asma (modelo LR 25,84  $p=0,002$ ) fue de 7,7 (IC95%=3,1-19,5)  $z$  4,3  $p < 0,001$ . Sin embargo cuando se adiciona la presencia de saturación menor a 90% previa al inicio del tratamiento como co-variable en el análisis multivariable se obtiene un HR de 6,34 (IC 95%=2,43-16,53;  $z$  3,78  $p < 0,001$ ; LR=31,49  $p < 0,001$ ). Se identifica la presencia de saturación previa menor al 90% como un factor de riesgo independiente por el análisis de regresión de Cox en los tiempos de recuperación de la hipoxemia (ajustando por tratamiento, edad, sexo HTA tabaquismo, obesidad, diabetes, EPOC y asma) con un HR de 0,12 (IC95%= 0,02-0,75;  $z$ -2,28  $p=0,02$ ) (Tabla 3).

La normalización de la oxemia (definida como  $SpO_2 \geq 93\%$ ) fue alcanzada en el grupo TOHB a menor tiempo. El resultado primario de la recuperación medida como proporción de pacientes con evento recuperación de la hipoxemia a los 3 días tuvo un OR de 23,2 (IC 95% 1,6 – 329,6;  $p=0.001$ ) y a los 5 días un OR de 28,5 (IC 95% 1,8 –

447,4;  $p < 0,001$ ) (Tabla 2). Los OR ajustados por regresión logística múltiple del evento recuperación de la hipoxemia, ajustando por edad, sexo, HTA, obesidad, diabetes, tabaquismo y EPOC fueron: a los 3 días OR 30,8 (IC 2,5-387,5)  $z = 2,7$   $p = 0,008$ , y a los 5 días un OR 82,3 (CI 4,7-1465,2)  $z = 3,0$   $p = 0,003$ . La presencia de saturación previa menor al 90% al inicio del tratamiento se asoció con disminución en la recuperación de la hipoxemia dentro de los 3 días ( $p = 0,006$  OR=0,05; IC 0,003-0,750), sin asociación con la variable tratamiento. Cuando se adiciona la variable saturación previa  $< 90\%$  dentro del análisis por regresión logística multivariable se obtiene a los 3 días OR 22,33 (IC 1,7-299,4)  $z = 2,4$   $p = 0,02$ , sin asociación demostrada con la variable tratamiento. Sin embargo no se puede demostrar que sea un factor de riesgo negativo independiente de la recuperación de la hipoxemia cuando se ajusta por edad, sexo, HTA, obesidad y diabetes (OR=0,02; 0,0-1,4;  $z = -1,8$   $p = 0,071$ ) (Tabla 2).

La saturación de oxígeno fue medida antes y después de cada sesión de TOHB. La saturación post- sesión mostró un inmediato aumento de la saturación inducida por la hiperoxia generada. La mediana y RIQ de las saturaciones fueron  $90,0 \pm 6,0\%$  y  $95,0 \pm 4,0\%$  para pre- y post-sesiones respectivamente ( $z = 7,65$ ,  $p < 0,001$ ) con una diferencia de  $5,10 \pm 3,6$ . La saturación pre-sesión de cada día mostró un aumento sucesivo diario con una curva de mejora mayor que los que no recibieron TOHB (Tabla 4, Figura 2). Los parámetros bioquímicos fueron comparables al inicio del estudio entre ambos grupos (Tabla 1). Sin embargo, entre los marcadores de inflamación se observó que hay evidencia de que se puede rechazar la hipótesis de igualdad entre las proporciones de los pacientes que poseían aumento de la proteína C reactiva (PCR) entre grupo control y grupo TOHB después de recibir las 5 sesiones de oxigenación hiperbárica. No se observaron cambios en los otros marcadores bioquímicos inflamatorios o de perfil bioquímico entre los grupos de pacientes después de 5 días de tratamiento (Tabla 5).

Cuatro (10,0%) de los 40 pacientes presentaron pobre evolución clínica y desarrollo de SDRA, requerimiento de ARM dentro de los 30 días desde la inclusión en el protocolo con 3 pacientes en el grupo control y con 1 paciente (5,0%) en el grupo tratamiento, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Dos (5,0%) de los pacientes murieron dentro de los 30 días (1 de cada grupo). El OR para mortalidad fue de 1,0 (IC 0,1-17,8) (Tabla 2).

Un paciente presentó una otalgia en la segunda sesión después de que se había recuperado de la hipoxemia. Este evento adverso le impidió completar el esquema de 5 sesiones de tratamiento. Sin embargo, el paciente fue incluido en el análisis de intención de tratar (Figura 1). La revisión por el servicio de otorrinolaringología reveló que no había signos objetivos de barotrauma, siendo descrita como barotrauma subjetivo u otalgia (evento adverso no grave relacionado con el dispositivo).

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que el suplemento adicional con oxígeno con Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB) contribuye a aumentar la saturación de oxígeno en pacientes con hipoxemia severa por Covid-19, siendo una terapia segura prácticamente sin efectos adversos. Aunque se debe considerar que los eventos adversos pueden estar subestimados debido al bajo número de pacientes involucrados en este estudio y a la baja frecuencia de EA reportados [37].

La recuperación de la hipoxemia obtenida en nuestro ensayo es coincidente con los reportes de serie de casos clínicos publicados donde se puede observar la recuperación paulatina con aumento de la saturación de oxígeno después de 5 sesiones

de TOHB [23, 24, 25]. En los reportes de casos anteriormente mencionados se obtuvo una disminución del Dímero D y Proteína C Reactiva y mejora en las imágenes pulmonares [23, 25]. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con DD aumentado antes y después de 5 días entre grupo control y el grupo de pacientes que recibió oxigenación hiperbárica. Sin embargo, las proporciones de pacientes con PCR normalizada mejoraron de manera significativa después de las 5 sesiones de TOHB.

No se obtuvo diferencia significativa en la mortalidad entre ambos grupos reportando 5% de mortalidad y en un solo hospital (donde la cámara hiperbárica fue ubicada en terapia intensiva). Estos resultados son concordantes con el estudio de Gorenstein y col que reportan la seguridad de la terapia y la comparación con controles pareados en un análisis interino donde no se reportaron diferencias entre el grupo que recibió TOHB a 2 ATA y el grupo control (10 y 22% respectivamente) [30]. El estudio de Gorenstein [30], como el nuestro, tiene la limitación del bajo tamaño muestral y el tipo de población al cual se instaura la oxigenación hiperbárica. Aquellos casos de pacientes con Covid-19 que necesitaban ventilación mecánica presentaron mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, el hecho de que nuestro estudio tenga un diseño controlado aleatorizado mejora considerablemente la calidad de la evidencia, a pesar de que deban considerarse otras variables para futuros estudios y definir mejor la población y los factores necesarios para la disminución de la mortalidad asociada a Covid-19. Se necesitan nuevas estrategias para evaluar la asociación de la severidad, días previos de hipoxemia y tiempo de instauración del tratamiento para asociarlos con la mortalidad.

El análisis interino y la suspensión temprana por beneficio clínico (superioridad y seguridad) deben ser tomados en cuenta como una importante limitante de nuestro estudio. Además el pequeño número de pacientes incluidos en este estudio como consecuencia de la planificación con consideraciones éticas en el contexto de la emergencia sanitaria y con una marcada evidencia de beneficio clínico en el *outcome* primario que no permite ampliar el tamaño muestral para lograr evidencia de mayor calidad y análisis de subgrupos para los *outcomes* secundarios. Los resultados deben ser analizados considerando esta limitante, a pesar de que se aplicó el ajuste para el error considerando la sobreestimación del efecto en análisis interinos.

Sin embargo, una fortaleza importante es el hecho de que este estudio incluya grupo control. En las series de casos clínicos, como se sugiere por Paganini y col, no es posible determinar si el desarrollo de la mejora fue realmente el efecto del tratamiento con oxígeno hiperbárico [19]. Comparando nuestros dos grupos en este estudio controlado, los efectos en la recuperación de la hipoxemia son más significativos cuando se adiciona la oxigenación hiperbárica como terapia adyuvante en el suplemento de oxígeno.

Otra de las limitantes de nuestro estudio fue que no se pudieron obtener las imágenes pulmonares de todos los pacientes reclutados y el reporte de los síntomas y signos clínicos no fueron programados en el diseño. No se procedía la búsqueda retrospectiva, ya que no podemos asegurar que hayan sido evolucionados en todas las historias clínicas estos registros en el tiempo de finalización del tratamiento. Por otro lado, los saturómetros utilizados en los diferentes centros fueron diferentes.

En el contexto del inicio de este protocolo, el tratamiento para la neumonía por Covid-19 se encontraba en estudio y por otro lado no era posible definir los días previos de hipoxemia. Muchos pacientes iniciaban el cuadro en su domicilio y eran internados con un cuadro inflamatorio o avanzado con neumonía bilateral. Tampoco fue registrada la

fecha de inicio de los síntomas, lo que puede ayudar a poner en contexto el momento de instauración de la terapia y el grado de gravedad de los pacientes reclutados en el estudio. Así, no fue posible determinar cuando la hipoxemia fue establecida y TOHB podría haber sido efectiva en reducir la mortalidad cuando la hipoxemia fue recientemente establecida. Más aún, en uno de los hospitales el tratamiento se realizaba recién cuando el paciente tenía acceso a la unidad de terapia intensiva siendo derivado de otro servicio.

Con respecto a otros dispositivos de oxigenación, las cámaras hiperbáricas no son ampliamente halladas en las instituciones de salud. Sin embargo, este estudio se realizó con cámaras hiperbáricas portátiles que realizan el tratamiento a presiones menores a las cámaras utilizadas e indicadas para patologías disbáricas. Este tratamiento puede ser fácilmente disponible en la mayoría de las instituciones hospitalarias en comparación con cámaras hiperbáricas de mayor presión de tratamiento [31] y pueden ser utilizadas por personal de salud entrenado dentro de los sectores dedicados a la internación para Covid-19, sin necesidad de traslado de estos pacientes.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia del dispositivo como dispositivo de oxigenación adicional al requerimiento y suplemento del oxígeno normobárico, reduciendo los días de requerimiento de este recurso y con un posible efecto en la disminución de los días de internación y costos asociados. Nuestra hipótesis de eficacia en la disminución de la mortalidad no pudo ser aceptada con los resultados obtenidos en este estudio. Además de no poseer el dato de gravedad, días previos de hipoxemia, los pacientes que fallecieron, aunque no se encontraron diferencias entre las ramas, pertenecían al centro que realizó el reclutamiento cuando el paciente fue derivado al servicio de terapia intensiva. No es posible realizar análisis de subgrupos por el bajo número de pacientes, pero es probable que este tratamiento adyuvante pudiera tener más efecto en pacientes moderados. Consideramos que se deberían realizar estudios donde el objetivo principal sea evaluar la mortalidad en condiciones en que se pueda conocer el tratamiento adecuado para esta enfermedad emergente evaluando la adyuvancia del oxígeno hiperbárico sobre un tratamiento establecido y estudiado para neumonía por Covid-19. La mortalidad en estos pacientes es multifactorial y aún los factores de riesgo están siendo estudiados [38], pero la consideración del oxígeno como droga terapéutica no es algo que esté en discusión, sólo se debe analizar la manera y tiempo de implementarlo como tratamiento adyuvante sobre el tratamiento de base efectivo para neumonía por Covid [38, 39]. Así, la oxigenación hiperbárica es una herramienta más poderosa de oxigenación que debe ser tomada en cuenta ante la oxigenación normobárica sola, ya que podría disminuir de manera significativa la morbimortalidad de estos pacientes [38]. Por otro lado, también se debería considerar y estudiar a futuro si la corrección de la hipoxemia podría prevenir las secuelas relacionadas a la hipoxia como sucede con la aplicación de TOHB en Intoxicación con monóxido y su efecto sobre la disminución de las secuelas neurológicas asociadas al tiempo y grado de hipoxemia involucrada en la intoxicación [5].

Se demostró que la hiperoxia generada por este dispositivo médico portátil, accesible al costo y manejo, es segura y efectiva en la recuperación de la hipoxemia con respecto al grupo que recibió sólo oxígeno normobárico. Se registró un aumento de la saturación de oxígeno antes y después de cada sesión con un aumento progresivo de la misma y disminución de los días de hipoxemia con respecto a los pacientes que no recibieron oxígeno hiperbárico adicional. Para evaluar si el efecto a mayor presión de tratamiento con otras cámaras hiperbáricas es más efectivo se deberían realizar estudios de superioridad que demuestren que las mayores presiones disminuyen aún más los días

de hipoxemias, pero el valor de tiempo de recuperación en días obtenido en este estudio con respecto al grupo control (mediana ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) de 3 (1, 5) y 9 (6, 13) para grupo TOHB y grupo control respectivamente,  $p < 0,01$ ) demuestra la eficacia y seguridad de este dispositivo en la disminución del tiempo de hipoxemia severa por Covid-19. En este estudio, ajustando por diferentes covariables (edad, sexo, comorbilidades, saturación previa menor a 90%) se observa un efecto positivo en este punto, tanto en el porcentaje de los pacientes que obtienen saturaciones mayores al 93% a los 3 días y 5 días, como el tiempo requerido para la normalización de la oxemia.

Este ensayo intervencional demostró el efecto en la disminución de los tiempos de hipoxemia y sirvió de base para un estudio posterior con continuidad temporal a cargo de uno de los hospitales involucrados en este estudio. Actualmente se está desarrollando un estudio en colaboración con un centro universitario (Instituto Alberto Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional) para el impacto de la oxigenación hiperbárica en la medición de biomarcadores asociados a la cascada inflamatoria que se presenta en pacientes con neumonía por Covid 19.

En conclusión, aunque nosotros no encontramos diferencia significativa en la mortalidad, nuestros resultados soportan el efecto beneficioso de TOHB en la disminución de los tiempos de hipoxemia. Se demuestra la eficacia y de TOHB en la disminución de los tiempos de hipoxemia con reporte de 1 solo evento adverso menor sugiriendo ser además segura como tratamiento adyuvante en neumonía por Covid-19.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todo el equipo de investigadores involucrado en el desarrollo de esta investigación y autores del manuscrito que fue enviado a revista científica para su evaluación. Contribuciones: Diseño del estudio: Liliana Jordá Vargas, Mariana Cannellotto, Fabrizio Verdini, Guillermo Keller, Mariano Duarte. Reclutamiento de pacientes: Hospital Donación Francisco Santojanni: Guillermo A Keller (PhD); Héctor E Di-Salvo (PhD); Elizabeth R García (MD) Hospital Municipal Central Municipal de San Isidro Dr Angel Melchor Posse: Ramiro Larrea (MD), Mariela Mansur (MD), Daniela M Brito (MD) Hospital de Infecciosas Francisco J Muñoz: Eleonora Cunto (MD); Viviana Chediack (MD), Cecilia Domínguez (MD). Seguimiento y Monitoreo de calidad: Liliana Jordá Vargas (BC), Pilar María Emilia Fraga (BC), Mariana Cannellotto, Guillermo Keller. Análisis de resultados y cálculos estadísticos: Liliana Jordá Vargas, Guillermo Keller. Elaboración y corrección del manuscrito en inglés: Fabrizio Verdini Guillermo Di Girolamo; Esteban Estrada; Javier Roberti, Guillermo Keller. Asesoramiento metodológico en el diseño, seguimiento y monitorización del ensayo: Guillermo Keller. El estudio fue aceptado el 14 de octubre de 2021 para su publicación en Emergency Medicine Journal (FI: 2.97).

## CONFLICTO DE INTERÉS

Liliana Jordá Vargas es Directora Científica, Mariana Cannellotto es Directora Médica y Fabrizio Verdini es Enlace médico de Biobarica (red de centros de Medicina Hiperbárica que utilizan cámaras hiperbáricas de tecnología *Revitalair*).

El estudio no fue financiado. Se realizó con cámaras hiperbáricas donadas por la empresa OXAVITA SRL a los diferentes hospitales. Liliana Jordá Vargas es directora técnica de OXAVITA SRL (empresa que fabrica y exporta las cámaras hiperbáricas de tecnología *Revitalair*) y fue la encargada de la gestión de las donaciones a los diferentes

centros de investigación, además de la monitorización, coordinación, seguimiento y análisis de los resultados.



Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los pacientes reclutados

	<b>Total n=40</b>	<b>TOHB n=20</b>	<b>Control n=20</b>	<b>P</b>
<b>Características demográficas</b>				
Hombre, n (%)	26(65)	13(65)	13(65)	1,00
Edad, años <sup>a</sup>	55 ± 9	53 ± 9	58 ± 9	0,09
Peso, kg <sup>b</sup>	82,0 ± 15,0	79,5 ± 15,5	86,0 ± 21,0	0,11
Altura, cm <sup>b</sup>	172,5 ± 9,5	171,0 ± 4,5	175,0 ± 8,5	0,05
IMC, kg/m <sup>2b</sup>	27,7 ± 5,2	27,9 ± 4,3	27,2 ± 10,0	0,47
<b>Signos vitales en el enrolamiento</b>				
TAs, mmHg <sup>b</sup>	120 ± 10	120 ± 13	125 ± 10	0,16
TAd, mmHg <sup>a</sup>	78 ± 10	76 ± 11	80 ± 10	0,26
FC, ppm <sup>a</sup>	89 ± 13	86 ± 15	92 ± 12	0,18
FR, rpm <sup>a</sup>	26,4 ± 4,6	25,3 ± 0,9	27,4 ± 1,0	0,15
Temperatura °C <sup>b</sup>	36,7 ± 0,6	36,8 ± 0,8	36,7 ± 0,4	0,27
<b>Perfil bioquímico en el enrolamiento</b>				
Hematocrito % <sup>a</sup>	38,3± 4,8	39,0 ± 3,99	37,7 ± 5,4	0,40
Recuento de Leucocitos /mm <sup>3a</sup>	9.008 ± 3.456	9.214 ± 3,209	8.803 ± 3.758	0,71
Linfocitos, /mm <sup>3a</sup>	1319 ± 489	1403 ± 563	1245± 415	0,35

Recuento de Plaquetas, x1000/mm <sup>3b</sup>	281,5±140,5	299,5 ± 103.9	268,0±204,5	0,07
Glucemia, mg/dL <sup>b</sup>	109,0 ± 20,5	109,0 ± 14,0	107,0 ± 102,5	0,73
Uremia, mg/dL <sup>b</sup>	39,0 ± 20,0	34,0 ± 22,0	40,5 ± 13,0	0,29
Creatininemia, mg/dL <sup>b</sup>	0,88 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0.84
Sodio, mEq/L <sup>a</sup>	136,4 ± 4,8	136,7 ± 3,2	136,4 ± 4,8	0,79
Potasio, mEq/L <sup>a</sup>	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,3	0,09
Ferritina (ng/mL) <sup>b</sup>	610± 663	577±451	699± 542	0,29
LDH (U/L) <sup>a</sup>	530 ± 228	513.8 ± 208.5	546.2 ± 250.4	0,65
Dímero D (ng/mL) <sup>b</sup>	531.5 ±308.5	566 ± 266	489 ± 356	0,65
PCR (mg/mL) <sup>b</sup>	50,8± 55.5	37,5 ± 53.3	64,8 ± 151	0,06

---

**Comorbilidades en el enrolamiento**

---

Obesidad, n (%)	14 (35,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	0,51
Hipertensión, n (%)	13 (32,5)	8 (40,0)	5 (25,0)	0,31
Diabetes, n (%)	7 (17,5)	3 (15,0)	4 (20,0)	1,00
EPOC, n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	0,49
Asma, n (%)	2 (5,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	0,49
IRC, n (%)	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1,0
Cáncer, n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	0,49

---

Los datos son descritos como <sup>a</sup> media  $\pm$  DE; <sup>b</sup> mediana  $\pm$  RIC; IMC (Índice de Masa Corporal); TAD (Presión Arterial Diastólica); TAS (Presión Arterial Sistólica); ppm (pulsaciones por minuto); rpm (respiraciones por minuto); EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica); IRC (Insuficiencia Renal Crónica), LDH(láctico Deshidrogenasa); PCR (Proteína C Reactiva) PCT (procalcitonina). Test de *Wilcoxon*, Test de *Student*, *chi*<sup>2</sup>.

Tabla 2. *Outcomes* dentro de los 30 días

<b>Outcome primario</b> <i>(tiempo)</i>	<b>Total</b> mediana ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )	<b>TOHB</b> mediana ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )	<b>Control</b> Mediana ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )	<b><i>P</i></b>	<b>Efecto Crudo</b>		<b>Efecto Ajustado<sup>a</sup></b>	
					<b>HR<sub>c</sub></b>	<b>IC</b>	<b>HR<sub>a</sub></b>	<b>IC</b>
Días para recuperación	5 (3,9)	3 (1, 5)	9 (6, 13)	<0,01*	6,9	(2,9 -16,2)	6,3	(2,43-16,5)
<b>Outcomes primario recuperación de la hipoxemia</b>	<b>Total</b> n (%)	<b>TOHB</b> n (%)	<b>Control</b> n (%)	<b><i>P</i></b>	<b>Efecto Crudo</b>		<b>Efecto Ajustado<sup>b</sup></b>	
					<b>OR<sub>c</sub></b>	<b>IC</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC</b>
SpO <sub>2</sub> ≥93% a 3d	12(30)	11 (55)	1 (8)	0.001*	23,2	(1,6 – 329,6)	22,3	(1,7-299,4)
SpO <sub>2</sub> ≥93% a 5d	27(68)	19 (95)	8 (40)	<0,001*	28,5	(1,8 – 447,4)	93,0	(5,1-1670)
SpO <sub>2</sub> ≥93% a 10d	33 (83)	20 (100)	13(65)	0,004*	∞	-	∞	-
SpO <sub>2</sub> ≥93% a 15d	36 (90)	20 (100)	16 (80)	0,106	∞	-	∞	-
<b>Outcomes secundarios</b>	<b>Total</b> n (%)	<b>TOHB</b> n (%)	<b>Control</b> n (%)	<b><i>P</i></b>	<b>Efecto Crudo</b>		<b>Efecto Ajustado<sup>b</sup></b>	
					<b>OR<sub>c</sub></b>	<b>IC</b>	<b>OR<sub>a</sub></b>	<b>IC</b>
SDRA	4 (10)	1 (5)	3 (15)	0,605	0,3	(0,0 – 3,4)	-	-
ARM	4 (10)	1 (5)	3 (15)	0,605	0,3 <sup>c</sup>	(0,0 – 3,4)	-	-
Muerte	2 (5)	1 (5)	1 (5)	1,000	1,0 <sup>c</sup>	(0,1 – 17,8)	-	-

HR<sub>c</sub> (*Hazard Ratio* crudo); HR<sub>a</sub> (*Hazard Ratio* ajustado); <sup>a</sup>ajustado por edad, sexo, sat previa ≤90%, hipertensión, tabaquismo, EPOC, asma, obesidad, diabetes; OR<sub>c</sub> (*Odds*

Ratio crudo); ORa (*Odds Ratio ajustado*); <sup>b</sup>ajustado por edad, sexo, sat previa  $\leq 90\%$ , hipertensión, obesidad, diabetes. SDRA (Distrés Respiratorio Agudo), ARM (Asistencia Respiratoria Mecánica), \* estadísticamente significativo ( $p \leq 0,0293$  según Ajuste de Pocock por análisis interino);

Tabla 3. Análisis de Regresión de Cox para diferentes variables en tiempo de recuperación de la hipoxemia.

Variable	HR ajustado	IC 95%	Z	P
TOHB	6,34	2.43-16,52	3,78	<0,001*
Edad	1,00	0,95-1,04	0,12	0,904
Sexo	0,86	0,40-1.86	-0,38	0,705
sat < 90% <sup>a</sup>	0,12	0,19-0,75	-2,28	0,023*
HTA	1,16	0,47-2,88	0,32	0,746
TBQ	0,25	0,11-5,31	-0,89	0,372
EPOC leve	0,67	0,10-4,44	-0,40	0,686
Asma	1,70	0,31-9,30	0,61	0,540
Obesidad	1,11	0,45-2,80	0,24	0,813
Diabetes	1,41	0,49-4,05	0,65	0,518

TOHB: Tratamiento con oxigenación hiperbárica <sup>a</sup> saturación previa menor a 90%,

\* estadísticamente significativo ( $p \leq 0,0293$  según Ajuste de Pocock por análisis interino)

Tabla 4: Respuesta de saturación de oxígeno

<b>Evaluación de la saturación pre-sesión de TOHB (1sesión/día)</b>	<b>Total (n=40)</b>	<b>TOHB (n=20)</b>	<b>Control (n=20)</b>	<b>P</b>
1 <sup>st</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>a</sup>	85,1±4,3	86,5 ± 3,9	84,1 ± 4,5	0,15
2 <sup>nd</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>a</sup>	86,7±4,6	89,0 ± 4,1	84,4 ± 3,9	<0,01*
3 <sup>rd</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>a</sup>	87,9±3,1	89,6 ± 2,8	86,4 ± 2,5	<0,01*
4 <sup>th</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>b</sup>	89,0 ± 4,0	93,0 ± 3,0	88,0 ± 4,0	<0,01*
5 <sup>th</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>b</sup>	91,0± 5,0	93,0 ± 3,0	88,0 ± 4,0	<0,01*
6 <sup>th</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>b</sup>	93,0 ± 5,0	94,0 ± 2,0	90,0 ± 4,0	<0,01*
7 <sup>th</sup> SpO <sub>2</sub> , % <sup>b</sup>	92,0 ± 5,0	94,0 ± 2,0	91,0 ± 2,5	0,02*

Los datos son presentados como <sup>a</sup> media ± DE o <sup>b</sup> mediana ± RIC;\* estadísticamente significativo. TOHB: Tratamiento de oxigenación hiperbárica.

Tabla 5. Cambios en parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento en grupo control y grupo TOHB.

Condición	TOHB		Control		Entre grupos	
	Pre (n/%)	Post(n/%)	Pre (n/%)	Post(n/%)	P <sup>1</sup> Pre	P <sup>1</sup> Post
SpO <sub>2</sub> ≥ 93% <sup>2</sup>	0 (0,0)	19(95,0)	0(0,0)	8(40,0)	1,000	<0,001*
Trombocitopenia	0(0)	0(0)	6(30,0)	4(20,0)	0,091	0,106
Leucopenia	1(5,0)	4(20,0)	1(5,0)	7(35,0)	1,000	0,288
Anemia	7(35,0)	6(30,0)	9(45,0)	12(60,0)	0,519	0,057
Aumento PCR	19(95,0)	15(75,0)	20(100,0)	20(100,0)	1,000	0,047*
Aumento de DD	9 (52,9)	3 (17,7)	9 (47,4)	6 (31,6)	0,738	0,335
Aumento LDH	12(60,0)	4(20,0)	12(60,0)	5(25,0)	1,000	1,000
Aumento Ferritina	19(95,0)	17(85,0)	20(100,0)	19(95,0)	1,000	0,605
Aumento PCT	14(82,3)	9(52,9)	13(68,4)	11(57,9)	0,451	0,765

<sup>1</sup>P entre pre y post de grupo tratamiento y grupo control. <sup>2</sup>SpO<sub>2</sub> ≥ 93%: saturación mayor o igual a 93% por oximetría de pulso; PCR: Proteína C Reactiva; DD: Dímero D; LDH: Láctico Deshidrogenasa; PCT: Procalcitonina; \* p ≤ 0,05

Figura 1. Diagrama de Flujo de reclutamiento de pacientes

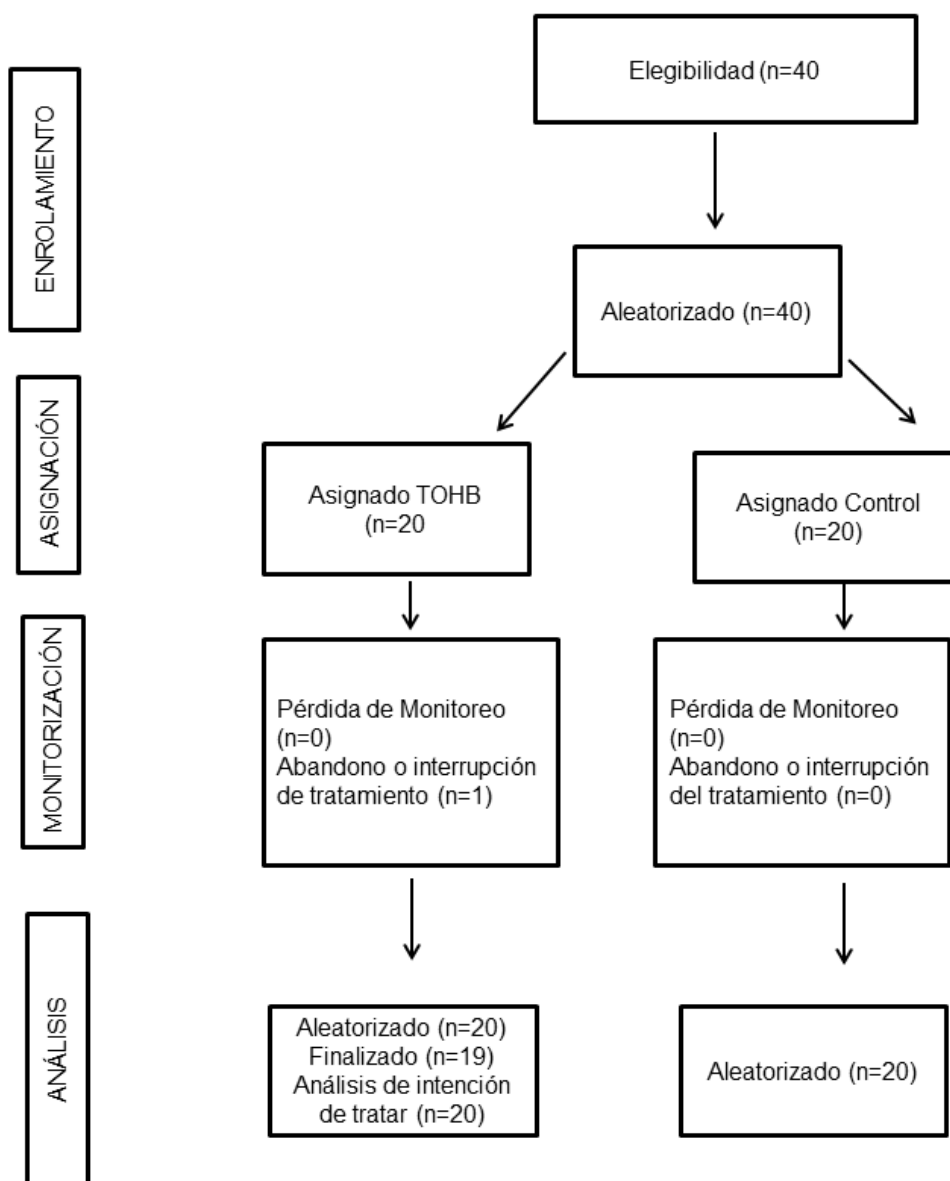


Diagrama de Flujo acorde a guías CONSORT "Statement for the Report of randomized trials" TOHB Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica;



Figura 2. Curva de Recuperación de hipoxemia

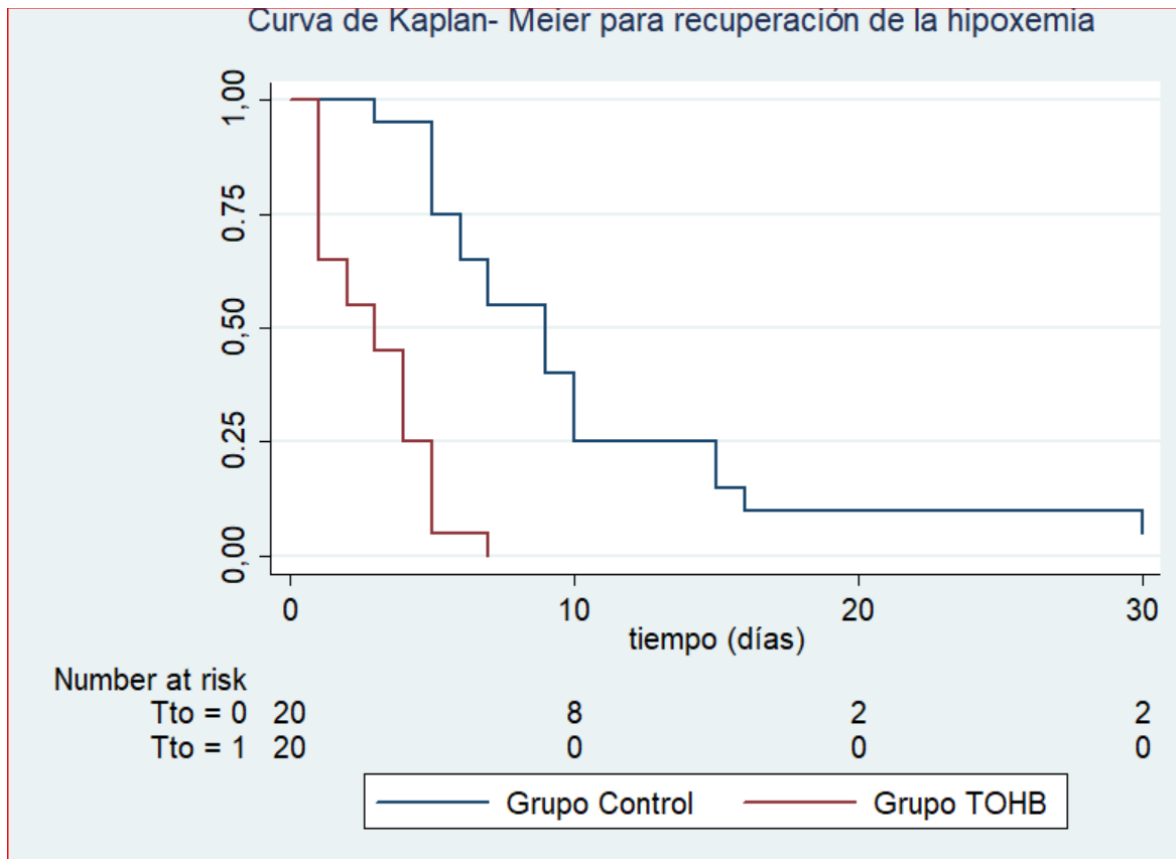
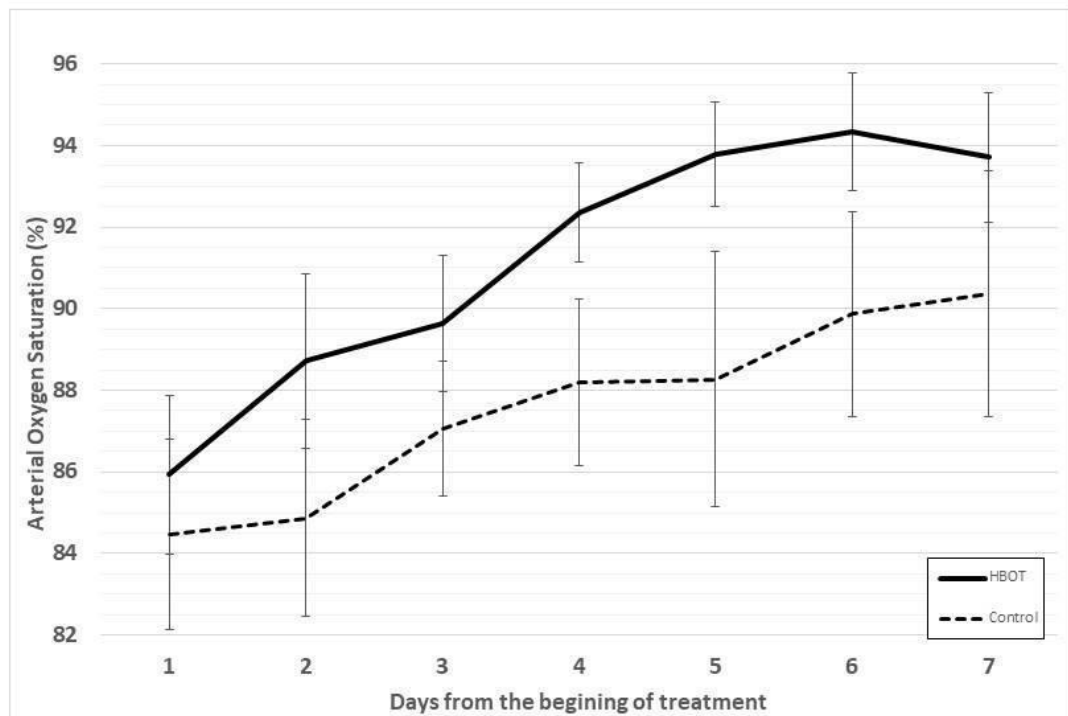




Figura 3. Saturación de oxígeno en grupo control y grupo tratamiento



HBOT (Hyperbaric Oxygen Therapy o Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica)

## REFERENCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
2. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376101; PMCID: PMC7151468.
3. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):356-360. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP. PMID: 32539537; PMCID: PMC7397783.
4. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Indications for hyperbaric oxygen therapy. <https://www.uhms.org/resources/hbo-indications.html>. Last accessed January 25, 2021
5. Lin CH, Su WH, Chen YC, Feng PH, Shen WC, Ong JR, Wu MY, Wong CS. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(39):e12456. doi: 10.1097/MD.00000000000012456. PMID: 30278526; PMCID: PMC6181555.
6. Thenuwara K, Thomas J, Ibsen M, Ituk U, Choi K, Nickel E, Goodheart MJ. Use of hyperbaric oxygen therapy and PEGylated carboxyhemoglobin bovine in a Jehovah's Witness with life-threatening anemia following postpartum hemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2017 Feb;29:73-80. doi: 10.1016/j.ijoa.2016.10.006. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27890467.
7. Jain KK, *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 2017. Sixth Edition, Springer, Switzerland, ISBN 978-3-319-47138-9 ISBN 978-3-319-47140-2 (eBook)
8. Kendall AC, Whatmore JL, Winyard PG, Smerdon GR, Eggleton P. Hyperbaric oxygen treatment reduces neutrophil-endothelial adhesion in chronic wound conditions through S-nitrosation. *Wound Repair Regen*. 2013 Nov-Dec;21(6):860-8. doi: 10.1111/wrr.12108. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24134224.
9. Al-Waili NS, Butler GJ. Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. *ScientificWorldJournal*. 2006 Apr 3;6:425-41. doi: 10.1100/tsw.2006.78. PMID: 16604253; PMCID: PMC5917171.
10. Wu ZS, Lo JJ, Wu SH, Wang CZ, Chen RF, Lee SS, Chai CY, Huang SH. Early Hyperbaric Oxygen Treatment Attenuates Burn-Induced Neuroinflammation by Inhibiting the Galectin-3-Dependent Toll-Like Receptor-4 Pathway in a Rat Model. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 27;19(8):2195. doi: 10.3390/ijms19082195. PMID: 30060489; PMCID: PMC6121430.
11. Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrietz G, Hightower LE. Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jun;1197:178-83. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x. PMID: 20536847.
12. Tezgin, D., Giardina, C., Perdrietz, G.A. et al. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic energy metabolism: the caloristasis

- concept. *Cell Stress and Chaperones* 25, 667–677 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01100-5>
13. Han G, Liu K, Li L, Li X, Zhao P. The effects of hyperbaric oxygen therapy on neuropathic pain via mitophagy in microglia. *Mol Pain*. 2017 Jan-Dec;13:1744806917710862. doi: 10.1177/1744806917710862. PMID: 28580811; PMCID: PMC5464519.
  14. Liu YD, Wang ZB, Han G, Jin L, Zhao P. Hyperbaric oxygen relieves neuropathic pain through AKT/TSC2/mTOR pathway activity to induce autophagy. *J Pain Res*. 2019 Jan 23;12:443-451. doi: 10.2147/JPR.S189353. PMID: 30774414; PMCID: PMC6361320.
  15. Pennardt A. High-altitude pulmonary edema: diagnosis, prevention, and treatment. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Mar-Apr;12(2):115-9. doi: 10.1249/JSR.0b013e318287713b. PMID: 23478563.
  16. Beltrán-García J, Osca-Verdegál R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, Sanchis-Gomar F, Carbonell N, García-Giménez JL. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Antioxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 29;9(10):936. doi: 10.3390/antiox9100936. PMID: 33003552; PMCID: PMC7599810.
  17. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623. PMID: 32882706; PMCID: PMC7470753.
  18. Solaimanzadeh I. Heterogeneous Perfusion in COVID-19 and High Altitude Pulmonary Edema: A Review of Two Cases Followed by Implications for Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, Thrombosis Development, Ventilation Perfusion Mismatch and Emergence of Treatment Approaches. *Cureus*. 2020 Sep 3;12(9):e10230. doi: 10.7759/cureus.10230. PMID: 32913696; PMCID: PMC7474561.
  19. Paganini M, Bosco G, Perozzo FAG, Kohlscheen E, Sonda R, Bassetto F, Garetto G, Camporesi EM, Thom SR. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1289:27-35. doi: 10.1007/5584\_2020\_568. PMID: 32696443; PMCID: PMC7979083.
  20. Wu KE, Fazal FM, Parker KR, et al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. *Cell Syst*. (2020);11(102–08):e3. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.06.008>
  21. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, Kanchi M. Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19? *Indian J Anaesth*. 2020 Oct;64(10):835-841. doi: 10.4103/ija.IJA\_613\_20. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33437070; PMCID: PMC7791429.
  22. Feldmeier JJ, Kirby JP, Buckey JC, Denham DW, Evangelista JS, Gelly HB, Harlan NP, Mirza ZK, Ray KL, Robins M, Savaser DJ, Wainwright S, Bird N, Huang ET, Moon RE, Thom SR, Weaver LK. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med*. 2021 First-Quarter;48(1):1-12. PMID: 33648028.
  23. Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care*. 2020 May 1;29(Sup5a):S4-S8. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup5a.S4. PMID: 32412891.
  24. Levina, O.A., Evseev, A.K., Shabanov, A.K., et al. The safety of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Covid-19. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2020; 9(3): 314-320.
  25. Chen R, Zhong X, Tang Y, Liang Y, Li B, Tao X, Liao C. The Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy to severe and critically ill patients with COVID-19 pneumonia

- [https://www.ihausa.org/Hyperbaric\\_oxygen\\_therapy\\_in\\_the\\_treatment\\_ofCOVID-19\\_Severe\\_Cases.pdf](https://www.ihausa.org/Hyperbaric_oxygen_therapy_in_the_treatment_ofCOVID-19_Severe_Cases.pdf)
26. Daya D, O'Neill OJ, Feiertag TD, Tuazon-Boer R, Sullivan J, Perez L, Gurash S, Eaton M, Bodley T, Marker J, Smykowski E, Hall T. The use of oxygen hoods in patients failing on conventional high-flow oxygen delivery systems, the effects on oxygenation, mechanical ventilation and mortality rates in hypoxic patients with COVID-19. A Prospective Controlled Cohort Study. *Respir Med.* 2021 Apr;179:106312. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106312. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33636568; PMCID: PMC7879107.
  27. Kot J, Winklewski PJ, Sicko Z, Tkachenko Y. Effect of oxygen on neuronal excitability measured by critical flicker fusion frequency is dose dependent. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(3):276-84. doi: 10.1080/13803395.2015.1007118. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25715640.
  28. Efrati S, Ben-Jacob E. Reflections on the neurotherapeutic effects of hyperbaric oxygen. *Expert Rev Neurother.* 2014 Mar;14(3):233-6. doi: 10.1586/14737175.2014.884928. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24471697.
  29. Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions. *Undersea Hyperb Med.* 2016 Jan-Feb;43(1):21-8. PMID: 27000010.
  30. Gorenstein SA, Castellano ML, Slone ES, Gillette B, Liu H, Alsamarraie C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. *Undersea Hyperb Med.* 2020 Third-Quarter;47(3):405-413. PMID: 32931666
  31. Cannellotto M, Romero-Feris D, Pascuccio MM, Jordá-Vargas L. Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación. *Asoc Med Arg.* 2018; 131 (4):12-20
  32. Fratantonio D, Virgili F, Zucchi A, Lambrechts K, Latronico T, Lafère P, Germonpré P, Balestra C. Increasing Oxygen Partial Pressures Induce a Distinct Transcriptional Response in Human PBMC: A Pilot Study on the "Normobaric Oxygen Paradox". *Int J Mol Sci.* 2021; 22(1):458. doi: 10.3390/ijms22010458. PMID: 33466421; PMCID: PMC7796168.
  33. Bosco G, Paganini M, Giaccon TA, Oppio A, Vezzoli A, Dellanoce C, Moro T, Paoli A, Zanotti F, Zavan B, Balestra C, Mrakic-Sposta S. Oxidative Stress and Inflammation, MicroRNA, and Hemoglobin Variations after Administration of Oxygen at Different Pressures and Concentrations: A Randomized Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9755. doi: 10.3390/ijerph18189755. PMID: 34574676; PMCID: PMC8468581.
  34. Ministerio de Salud de la Nación de Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19. Buenos Aires, Argentina 2020.
  35. UNE ISO14155\_2011. AENOR. Traducción de la norma: Investigación clínica de productos sanitario para humanos Buenas prácticas clínicas (ISO 14155:2011)
  36. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika.* 1977. pp. 191–199. doi:10.1093/biomet/64.2.191
  37. Hadanny A, Meir O, Bechor Y, Fishlev G, Bergan J, Efrati S. The safety of hyperbaric oxygen treatment--retrospective analysis in 2,334 patients. *Undersea Hyperb Med.* 2016 Mar-Apr;43(2):113-22. PMID: 27265988.
  38. Geier MR, Geier DA. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Med Hypotheses.* 2020 Jul;140:109760. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109760. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32344310; PMCID: PMC7175905.

39. Muralidharan M, Rao G. Oxygen as a Therapeutic Drug: Hyperbaric Oxygen Therapy. Biomedical and Pharmacology Journal. 2020; 13(02):521-8.

## ANEXO 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 1. CÁLCULO MUESTRAL

Estimación del número de pacientes: Planteando como objetivo una reducción de al menos un 50% de los tiempos de hipoxemia con un error alfa de 0,05 y un poder de 80% se requerirían 76 pacientes (en una relación 1 a 1 entre tratamientos con N de cada rama de 38 sujetos)

Efecto esperado a los 5 días que sea al menos 50% mayor la cantidad de expuestos con respecto a la estimación de los que se recuperan sin cámara hiperbárica con suplemento de oxígeno normobárico (30%).

Utilizando openepi:

Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials		
Two-sided confidence level(%)	95	(1-alpha) usually 95%
Power (1-beta or % chance of detecting )	80	Usually 80%
Ratio of Unexposed to Exposed in sample	1.0	For equal samples, use 1.0
Percent of Unexposed with Outcome	30	Between 0.0 and 99.9
Please fill in 1 of the following. The others will be calculated.		
Odds ratio	9.33	
Percent of Exposed with Outcome	80	Between 0.0 and 99.9
Risk/Prevalence Ratio	2.67	
Risk/Prevalence difference	50.00	Between -99.99 and 99.99



<b>Sample Size: X-Sectional, Cohort, &amp; Randomized Clinical Trials</b>			
Two-sided significance level(1-alpha):			95
Power(1-beta, % chance of detecting):			80
Ratio of sample size, Unexposed/Exposed:			1
Percent of Unexposed with Outcome:			30
Percent of Exposed with Outcome:			80
Odds Ratio:			9.4
Risk/Prevalence Ratio:			2.7
Risk/Prevalence difference:			50
	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss with CC</b>
Sample Size - Exposed	16	15	19
Sample Size-Nonexposed	16	15	19
Total sample size:	32	30	38
<b>References</b>			
Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15			
Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19			
CC = continuity correction			
Results are rounded up to the nearest integer.			
Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.			
Results from OpenEpi, Version 3, open source calculator--SSCohort			

## **2. ANÁLISIS INTERINO Y TERMINACIÓN PRECOZ**

Programación del análisis interino presentado en PIC inicial. Se planificó un análisis interino con el objetivo de analizar la seguridad del tratamiento y el beneficio clínico por consideraciones éticas. Se consensuó este análisis debido a la discusión sobre la incorporación del grupo control en la situación epidemiológica en que se realizó este estudio.

Para tratar el problema del error alfa global se utilizó el método Pocock o nivel nominal fijo por el cual para un error planificado de 0,05, en el primer análisis interino se debería considerar un error ajustado de 0,0294.

Si bien se eligió previo al análisis el método menos exigente (Pocock), si se hubiera elegido otra metodología como Peto-Haybittle que plantea un error fijo de 0,001 para todos los análisis interinos, se hubiera podido realizar igual la terminación precoz debido a que al marcado beneficio clínico que se obtuvo a los 3 días del ensayo obteniéndose una probabilidad menor de 0,001 de rechazar la hipótesis nula de igualdad siendo que esta es verdadera (error tipo alfa). No se acepta así la hipótesis de igualdad entre la recuperación de la hipoxemia entre ambos grupos con un margen de error mucho más ajustado en el análisis interino.

Este ajuste del error y la demostración del marcado beneficio clínico y seguridad del tratamiento hicieron posible la terminación precoz al 50% del tamaño muestral con el primer análisis interino.

Bibliografía consultada:

1. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977. pp. 191–199. doi:10.1093/biomet/64.2.191
2. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35: 1–39.

## **2. PLANIFICACIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

1. Se trabajó con la aceptación de un error alfa de 5% y potencia de 80%.
2. Adaptación de la base de datos para el paquete estadístico STATA13.0
2. Análisis de las variables de la Tabla 1. Se evaluó la normalidad de cada variable de la tabla poblacional con gráficas, test de swilk para encontrar la adecuada medida de tendencia central para la presentación de la tabla. Se informaron las variables cuantitativas como proporciones
3. Se utilizó *ttest* para variables con distribución normal y para variables que no poseían distribución normal se utilizó test no paramétrico o test de Wilkonson. Para las variables categóricas se utilizó  $\chi^2$  y si no cumplían los supuestos se utilizó Fischer.
4. Definición de los eventos: Para el outome primario se midió en días hasta el día que el pacientes presenta  $\text{sat} \geq 93\%$  y continúa con aumento de la misma hasta los 30 días. Se toma el tiempo en esos días. Se determinó como evento 1 a los pacientes que a los 3, 5 y 10 días hayan cumplido con el criterio anterior. Evento de mortalidad, ARM o distrés (ocurrencia dentro de los 30 días)
6. Una vez definido el evento, se realizaron los cálculos de las medidas de efecto utilizando análisis bivariado. Para el ajuste del análisis multivariable se analizaron los supuestos de la regresión logística múltiple para el cálculo de los OR ajustados. Para el ajuste multivariable por regresión de Cox se utilizaron todas las variables. Se realizó análisis de tiempo al evento con las curvas y los cálculos de los HR.
7. Se analizaron las saturaciones previas y posteriores al tratamiento y la proporción de pacientes con alteraciones en los parámetros bioquímicos

## **3. ANÁLISIS DE VARIABLES DE TABLA 1**

### **Variables continuas**

Se analizaron las variables con diferentes comandos (*describe, sum, d, by, histogram,*

*graph box, qnorm, swilk, ttest, ,ttest unequal, ranksum*)

Se realizó un análisis de cada variable de la normalidad para saber qué estimador se informa para cada una y si se aplica test paramétrico o no paramétrico.

Comandos usados en Stata 13,0

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M		
VARIABLE	media	SD	rango	mediana	p75	p25	iqr	total análisis normalidad					histograma	boxplot
Edad	55,2		9,2 32-72	56	61,5	48	13,5	2,9	leve negativ	ok	ok	ok		
Peso	85,9	17,7	45-140	82	90	75	15	5	1,12	no ok	no ok	no ok		
Talla	172,2	7,5	147-181	172,5	179	169,5	9,5	5	-1,3	no ok	no ok	no ok		
BMI	28,98	5,9	20,8-45,7	27,72	30,27	25,07	5,2	4,8	1,5	no ok	no ok	no ok		
TAs	124,9	12,7	106-160	120	130	120	10	4	1,1	más omeno	más omeno	más omeno		
TAd	77,8	10,4	55-110	80	80	70	10	4	0,4	ok	ok	ok		
FC	88,8	13,4	53-118	91,5	97	79	18	3	-0,5	ok	ok	ok		
FR	26,4	4,6	16-34	28	30	24	6	2,7	-0,65	ok	ok	ok		
HTO	38,3	4,8	22,9-47	38,5	41	35	6	4,07	-0,52	ok	ok	ok		
GB	9.008	3.456	2.710-18.10	8.830	11.150	6.205	4.945	2,9	0,56	OK	OK	OK		
LINF	1.319	488,5	320-2600	1165	1720	970	750	2,9	0,45	OK	OK	OK		
PLQ	266955	113197	22800-43000	281500	352500	212000	140500	2,6	-0,7	no ok	no ok	no ok		
GLU	138,4	74,8	85-423	109	119,5	99	20,5	7,3	0,715	no ok	no ok	no ok		
UREA	42,1	24,8	16-163	39	46	26	20	15,3	3,1	no ok	no ok	no ok		
CREAT	0,95	0,48	0,5-3,6	0,88	1,1	0,7	0,4	25,3	0,54	no ok	no ok	no ok		
SODIO	136,5	4	126-147	136	139	134	5	3,4	0,2	ok	ok	ok		
POTASIO	4	0,37	3,2-5,0	4	4,2	3,7	0,5	3,7	0,47	ok	ok	ok		
temp	36,7	0,8	34,7-39,6	36,7	37	36,4	0,6	7,8	1,08	ok	ok	ok		

N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
<b>TRATAMIENTO</b>									
VARIABLE	shapiro W	p	normalidad	media	SD	mediana	p75	p25	iqr
Edad	0.98	0.85	SI	52,8	8,5				
Peso	0,87	menor a 0,0	NO			79,5	89,5	74	15,5
Talla	0,87	menor a 0,0	NO			171	174	169,5	4,5
BMI	0,82	menor a 0,0	no			27,88	29,03	24,71	4,32
TAs	0,91	menor a 0,0	NO			120	127,5	115	12,5
TAd	0,96	0,15	SI	75,9	10,7				0
FC	0,96	0,42	SI	85,9	14,6				0
FR	0,94	0,05	si	25,3	0,94				0
HTO	0,96	0,21	si	39	3,99				0
GB	0,96	0.2316	SI	9.214	3.209				0
LINF	0,96	0,21	SI	1402,6	562,6				0
PLQ	0,92	menor a 0,0	NO	304105	82721	299500	372000	268050	103950
GLU	0,63	menor a 0,0	no			109	115,5	101,5	14
UREA	0,697	menor a 0,0	no			34	46	24	22
CREAT	0,54	menor a 0,0	no			0,88	1,03	0,7	0,33
SODIO	0,98	0,72	si	136,7	3,2				0
POTASIO	0,96	0,21	si	3,9	0,4				0
temp	0,87	menor a 0,0	no			36,8	37,15	36,4	0,75

VARIABLE	CONTROL							TEST HIPOTESIS (TTEST O WILCOXON)			
	media	SD	rango	mediana	p75	p25	iqr	t	p	z	p
Edad	57,7		9,3					1,73	0,092		
Peso				86	100	79	21	2,24	0,03	1,59	0,113 no PARAM
Talla				175	179,5	171	8,5	2,19	0,03	97	0,05 no PARAM
BMI				27,24	32,12	25,8	6,32	1,287	0,2057	0,73	0,465 no PARAM
TAs				125	130	120	10	1,07	0,292	1,4	0,16 no PARAM
TAd	79,7	9,9						0	1,13	0,26	
FC	91,7	11,7						0	1,36	0,18	
FR	27,4	1,07						0	1,47	0,15	
HTO	37,7	5,53						0	-0,85	0,401	
GB	8.803	3.758						0	-0,371	0,712	
LINF	1244,8	414,5						0	-0,938	0,355	
PLQ	229805	128659		268000	310000	105500	204500	-2,17	0,04	-1,84	0,07 no PARAM
GLU				107	199,5	97	102,5	1,22	0,229	-0,352	0,725 no PARAM
UREA				40,5	45,5	32,5	13	0,9478	0,349	1,056	0,2911 no PARAM
CREAT				0,86	1,1	0,715	0,385	0,893	0,377	0,203	0,839 no PARAM
SODIO	136,4	4,8						0	-0,2708	0,788	
POTASIO	4	0,3						0	1,73	0,09	
temp				36,7	36,8	36,4	0,4			-1,11	0,265 no PARAM

### Variables categóricas

Se aplicó chi2 y test de Fischer por si no se cumple el supuesto de chi2.

Comandos usados en *Stata 13,0 (tab X Tto, col row chi2 expected)*. Se evaluó si se cumple los supuestos para uso de chi2 o Fischer según corresponda

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
variable	frecuencia	%	frectto	%tto	frecontrol	%control	chi2	p	supuestos	Fischer
obesidad	14	35	6	30	8	40	0,4396	0,507	si	
HTA	13	32,5	8	40	5	25	1,025	0,311	si	
DBT	7	17,5	3	15	4	20	0,1732	0,677	no	1
EPOC	2	5	0	0	2	10	2,105	0,147	no	0,487
asma	2	5	2	10	0	0	2,1053	0,147	no	0,487
IR	2	5	1	5	1	5	0	1	no	1
cáncer	2	5	0	0	2	10	2,105	0,147	no	0,487
fiebre	35	87,5	17	85	18	90	0,2286	0,633	no	1
odínofagia	17	42,5	10	50	7	35	0,9207	0,337	si	
anosmia	6	15	4	20	2	10	0,784	0,376	no	0,661
disgeusia	7	17,5	4	20	3	15	0,173	0,677	no	1
disnea	37	92,5	19	95	18	90	0,36	0,548	no	1
cefalea	4	10	2	10	2	10	0	1	no	1
hombre	26	65	13	65	13	65	0	1	si	

#### **4. ANÁLISIS DE OUTCOMES**

Se aplicó test de *Mantel Haenzel* para diferentes eventos.

Se definió como evento por ejemplo recuperación de la saturación a mayor o igual a 93% (considerando la saturación previa a la sesión que no es inducida por la hiperoxia transitoria) a los 3, 5, 10 y 15 días.

Ejemplo del cálculo para psat 93% a 3 días

```
. tab ev_3d Tto, row col chi2 expected
```

Key
frequency
expected frequency
row percentage
column percentage

ev_3 d	Tto		Total
	0	1	
0	19	9	28
	14.0	14.0	28.0
	67.86	32.14	100.00
	95.00	45.00	70.00
1	1	11	12
	6.0	6.0	12.0
	8.33	91.67	100.00
	5.00	55.00	30.00
Total	20	20	40
	20.0	20.0	40.0
	50.00	50.00	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 11.9048 Pr = 0.001

```
. mhoods ev_3d Tto
```

Maximum likelihood estimate of the odds ratio  
Comparing Tto==1 vs. Tto==0

Odds Ratio	chi2(1)	P>chi2	[95% Conf. Interval]
23.222222	11.61	0.0007	1.635926 329.643101

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
Evento	Total	%	frec tto	%tto	frec control	%control	Chi2	p	supuesto	Fischer	odds MH	IC odds	chi2 odds
sat93 a 3 d	12	30	11	91	1	8	11,9	0,001	si	no	23,22	1,63-329,64	11,61
sat93 a 5 d	27	67,5	19	95	8	40	13,79	menor a 0,0	si	no	28,5	1,8-447,4	13,44
sat 93 a 10 c	33	82,5	20	100	13	65	8,48	0,004	no	0,008	infinito	no	8,27
sat93 15d	36	90	20	100	16	80	4,44	0,035	no	0,106	infinito	no	4,44
DR	4	10	1	5	3	15	1,11	0,292	no	0,605	0,3	0,03-3,35	1
ARM	4	10	1	5	3	15	1,11	0,292	no	0,605	0,3	0,03-3,35	1
mor-30d	2	5	1	5	1	5	0	1	no	1	1	0,05-17,8	0

Para el análisis de los tiempos (variable continua) en dos grupos se analizó la normalidad, se informó en mediana y se utilizó el ttest para dos grupos analizando previamente la varianza

## 5. AJUSTE BIVARIADO PARA ANÁLISIS DE PROBABLES CONFUNDIDORES Y MODIFICADORES DE EFECTO

Se calculó Odds Ratio con análisis bivariado y test de Mantel Haenzel

Para evento: recuperación a 3 días;recuperación a 5 días

Comandos utilizados.

*tab X, col row chi2 exact, ttest para continuas (análisis de igualdad de varianza sdtest), mhodds X, X*

Var	Con Tto	Con Ev-3d	Con Ev-5d	Vía Causal	Conf o mod de ef
Edad	No t1,73 p=0,09 17	No t1,75 p=0,08 8	No t1,75 p=0,088	No	No
Sexo	No p=1,00 0	No p=0,88 5	No P=0,69 7	No	No
HTA	No p=0,31 1	Si p=0,02 2  OR 5,13 (IC 1,05- 25,06)	No p=0,871	No	No
EPOC	No p=0,48 7	No p=1,00 0	No p=1,000	No	No
Obesidad	No p=0,50 7	No p=0,38 5	No p=0,697	No	No
Diabetes	No	No	No	No	No

	p=1,00 0	p=0,92 8	p=0,074		
Asma	No p=0,14 7	No p=1,00 0	No p=1,000	No	No
TBQ	No p=1,00 0	No p=1,00 0	No p=1,000	No	No
Edad cat más 65	No p=0,17 7	No p=0,64 3	No p=0,343	No	No
Sat menos 90%	No p=0,18 2	Si p=0,00 6 OR 0,05 IC 0,003. 0,750	No p=0,152	No	No
Disnea	No p=1,00 0	No p=1,00 0	No p=1,000	No	No

Se incorporaron al análisis las variables disnea y sat previa de menos de 90% por estar registrado como factor de riesgo independiente de mortalidad. Por este estudio sat menos de 90% se asocia con la recuperación de la hipoxemia a los 3 días de manera independiente (ver análisis multivariable)

Cita: Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. Mayo Clin Proc. n June 2020; 95(6):1138-1147

## 6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDISPONENTES PARA RESPUESTA A TRATAMIENTO. AJUSTE MULTIVARIABLE POR REGRESIÓN LOGÍSTICA

Cálculo de OR ajustado por otras variables predictoras

( edad, sexo, comorbilidades)

Supuestos de la Regresión logística

- ✓ Variable Rta binaria

- ✓ Observaciones independientes
- ✓ Ausencia de outliers
- ✓ Linealidad entre logit de la respuesta y cada predictor
- ✓ Ausencia de multicolinealidad

Análisis Regresión logística múltiple. Realizado falta chequear los supuestos (pendiente)

```
. logit ev_3d Tto
```

```
Iteration 0: log likelihood = -24.434572
Iteration 1: log likelihood = -18.285258
Iteration 2: log likelihood = -17.74616
Iteration 3: log likelihood = -17.733103
Iteration 4: log likelihood = -17.733081
Iteration 5: log likelihood = -17.733081
```

```
Logistic regression                Number of obs =          40
                                   LR chi2(1)      =          13.40
                                   Prob > chi2     =          0.0003
Log likelihood = -17.733081        Pseudo R2      =          0.2743
```

ev_3d	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	3.14511	1.120112	2.81	0.005	.9497297	5.34049
_cons	-2.944439	1.025978	-2.87	0.004	-4.95532	-.9335584

```
. logistic ev_3d Tto
```

```
Logistic regression                Number of obs =          40
                                   LR chi2(1)      =          13.40
                                   Prob > chi2     =          0.0003
Log likelihood = -17.733081        Pseudo R2      =          0.2743
```

ev_3d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	23.22222	26.0115	2.81	0.005	2.585011	208.6148
_cons	.0526316	.0539989	-2.87	0.004	.0070458	.3931522

```
. estat gof
```

Logistic model for ev\_3d, goodness-of-fit test

```
number of observations =          40
number of covariate patterns =          2
Pearson chi2(0) =          0.00
Prob > chi2 =
```



Logistic model for ev\_3d, goodness-of-fit test

```

number of observations =      40
number of covariate patterns =      2
      Pearson chi2(0) =      0.00
      Prob > chi2 =

```

. fitstat

Measures of Fit for logistic of ev\_3d

```

Log-Lik Intercept Only:      -24.435      Log-Lik Full Model:      -17.733
D(38):                      35.466      LR(1):                  13.403
                              Prob > LR:                  0.000
McFadden's R2:              0.274      McFadden's Adj R2:      0.192
Maximum Likelihood R2:      0.285      Cragg & Uhler's R2:    0.404
McKelvey and Zavoina's R2:  0.435      Efron's R2:            0.298
Variance of y*:             5.826      Variance of error:     3.290
Count R2:                   0.750      Adj Count R2:         0.167
AIC:                        0.987      AIC^n:                39.466
BIC:                        -104.711     BIC':                 -9.714

```

. logistic ev\_3d Tto Edad Gnero HTA TBQ EPOC Asma Obesidad

note: TBQ != 0 predicts failure perfectly

TBQ dropped and 1 obs not used

note: EPOC != 0 predicts failure perfectly

EPOC dropped and 2 obs not used

note: Asma != 0 predicts failure perfectly

Asma dropped and 2 obs not used

```

Logistic regression                      Number of obs =      35
                                          LR chi2(5)      =      18.31
                                          Prob > chi2     =      0.0026
Log likelihood = -13.348283              Pseudo R2      =      0.4068

```

ev_3d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	30.79246	39.78677	2.65	0.008	2.446873 387.505
Edad	.919379	.0597158	-1.29	0.196	.8094818 1.044196
Gnero	1.205306	1.238513	0.18	0.856	.1608587 9.031297
HTA	6.065239	7.929533	1.38	0.168	.4677455 78.64774
TBQ	1 (omitted)				
EPOC	1 (omitted)				
Asma	1 (omitted)				
Obesidad	.9864048	1.326287	-0.01	0.992	.0707225 13.75791
_cons	1.953672	7.027085	0.19	0.852	.0016951 2251.667

```

Logistic regression
Number of obs = 33
LR chi2(5) = 20.05
Prob > chi2 = 0.0012
Pseudo R2 = 0.4530
Log likelihood = -12.10169
    
```

ev_5d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	82.95189	121.5299	3.02	0.003	4.696352	1465.183
Edad	1.026958	.0631891	0.43	0.666	.9102861	1.158584
Gnero	.6611045	.8132079	-0.34	0.737	.0593238	7.367354
HTA	2.560771	3.601949	0.67	0.504	.1625851	40.333
Diabetes	1	(omitted)				
Obesidad	3.876368	5.50895	0.95	0.340	.2391822	62.82334
_cons	.0383257	.1387771	-0.90	0.368	.0000317	46.31131

```

. logistic ev10d Tto Edad Gnero HTA Obesidad
note: Tto != 0 predicts success perfectly
Tto dropped and 20 obs not used
    
```

```

Logistic regression
Number of obs = 20
LR chi2(4) = 2.60
Prob > chi2 = 0.6266
Pseudo R2 = 0.1004
Log likelihood = -11.648432
    
```

ev10d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	1	(omitted)				
Edad	1.039973	.0601893	0.68	0.498	.9284495	1.164893
Gnero	.4020607	.4772849	-0.77	0.443	.0392494	4.118605
HTA	.302019	.387195	-0.93	0.350	.0244779	3.726434
Obesidad	1.355155	1.636421	0.25	0.801	.1270919	14.44973
_cons	.4507072	1.473462	-0.24	0.807	.0007432	273.314

```

. logistic ev10d Tto Edad Gnero HTA Obesidad
note: Tto != 0 predicts success perfectly
Tto dropped and 20 obs not used
    
```

```

Logistic regression
Number of obs = 20
LR chi2(4) = 2.60
Prob > chi2 = 0.6266
Pseudo R2 = 0.1004
Log likelihood = -11.648432
    
```

ev10d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	1	(omitted)				
Edad	1.039973	.0601893	0.68	0.498	.9284495	1.164893
Gnero	.4020607	.4772849	-0.77	0.443	.0392494	4.118605
HTA	.302019	.387195	-0.93	0.350	.0244779	3.726434
Obesidad	1.355155	1.636421	0.25	0.801	.1270919	14.44973
_cons	.4507072	1.473462	-0.24	0.807	.0007432	273.314

Los OR ajustados por Regresión logística

OR ajustado del outcome primario (recuperación de la hipoxemia) con Regresión logística por edad, sexo, HTA obesidad, diabetes, tabaquismo y EPOC

A los 3 días: OR 30.8 (CI 2,5-387,5) z2,7 p=0,008

A los 5 días: OR 82,3 (CI 4,7-1465,2) z 3,0 p=0,003

A los 10 y15 dan infinito también

Chequeo Supuesto de linealidad

boxtid logistic Ev-3d Tto

```
. boxtid logistic ev_3d Tto

Iteration 0: Deviance = 35.46616
Iteration 1: Deviance = 35.46616 (change = 0)

[Total iterations: 0]

Box-Tidwell regression model

Logistic regression                               Number of obs = 40
                                                    LR chi2(1) = 13.40
                                                    Prob > chi2 = 0.0003
Log likelihood = -17.733081                       Pseudo R2 = 0.2743
```

ev_3d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	23.22222	26.0115	2.81	0.005	2.585011 208.6148
_cons	.0526316	.0539989	-2.87	0.004	.0070458 .3931522

```
Deviance: 35.466.
```

```
. boxtid logistic ev_3d Tto Edad Gnero

Iteration 0: Deviance = 34.20309
Iteration 1: Deviance = 34.00669 (change = -.1963952)
(unprofitable step attempted, step length divided by 10)
Iteration 2: Deviance = 34.00341 (change = -.0032837)
(unprofitable step attempted, step length divided by 10)
Iteration 3: Deviance = 34.0014 (change = -.0020063)
(unprofitable step attempted, step length divided by 10)
Iteration 4: Deviance = 34.0002 (change = -.0012069)
(unprofitable step attempted, step length divided by 10)
Iteration 5: Deviance = 33.99948 (change = -.0007184)
-> gen double IEdad_1 = X^7.7534-565652.4901 if e(sample)
-> gen double IEdad_2 = X^7.7534*ln(X)-966348.1908 if e(sample)
      (where: X = Edad/10)

[Total iterations: 5]
```

Box-Tidwell regression model

```

Logistic regression                               Number of obs =      40
                                                  LR chi2(4)      =     14.87
                                                  Prob > chi2     =     0.0050
Log likelihood = -16.998523                    Pseudo R2      =     0.3043
    
```

ev_3d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IEdad_l	.999998	.0000233	-0.08	0.932	.9999524 1.000044
IEdad_pl	1.000001	.0000124	0.05	0.960	.9999764 1.000025
Tto	19.71659	22.61828	2.60	0.009	2.081415 186.769
Gnero	.8779128	.8129128	-0.14	0.888	.142979 5.390519
_cons	.0714346	.0862281	-2.19	0.029	.0067055 .7610031

Edad	-.0534188	.0539919	-0.99 Nonlin. dev. 0.398		(P = 0.528)
pl	7.753399	14.50294			

Deviance: 33.999.

**lintrend ev\_3d Tto, groups(2) graph**

```
. lintrend ev_3d Tto, groups(2) graph
```

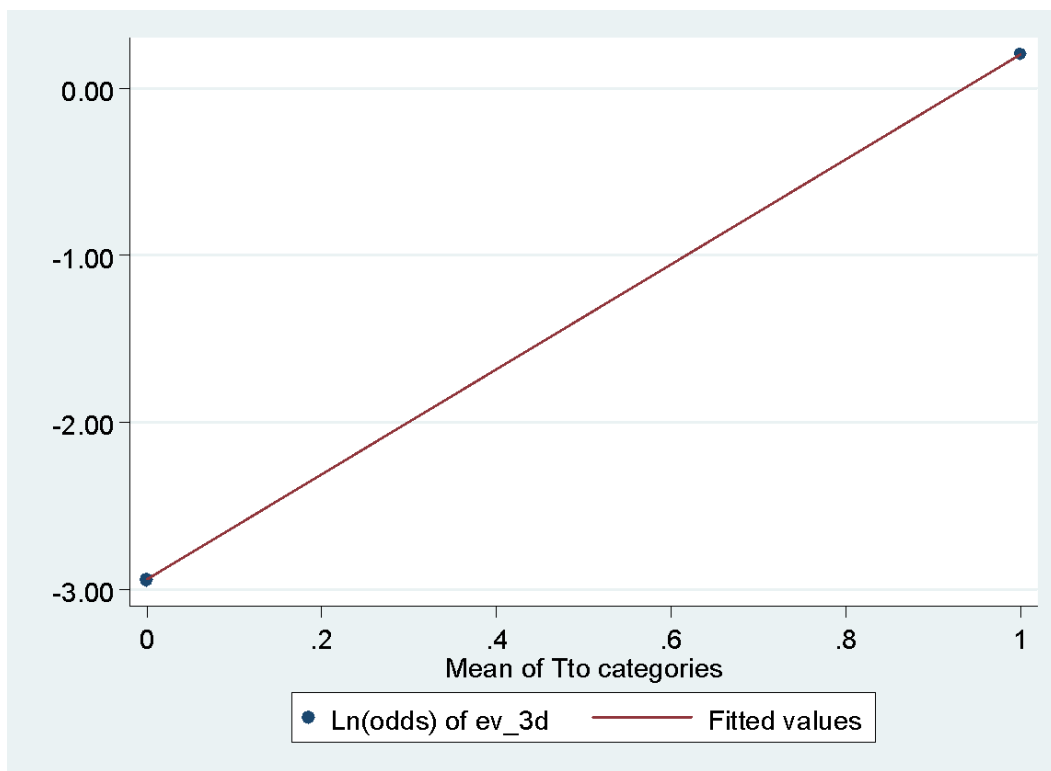
The proportion and ln(odds) of ev\_3d by categories of Tto

(Note: 2 Tto categories of equal sample size;  
Uses mean Tto value for each category)

Tto	min	max	d	total	ev_3d	ln_odds
0	0	0	1	20	0.05	-2.94
1	1	1	11	20	0.55	0.20

```

Test for linear trend:                        Chi2(1) =   13.40
                                              Prob > chi2 =   0.0003
    
```

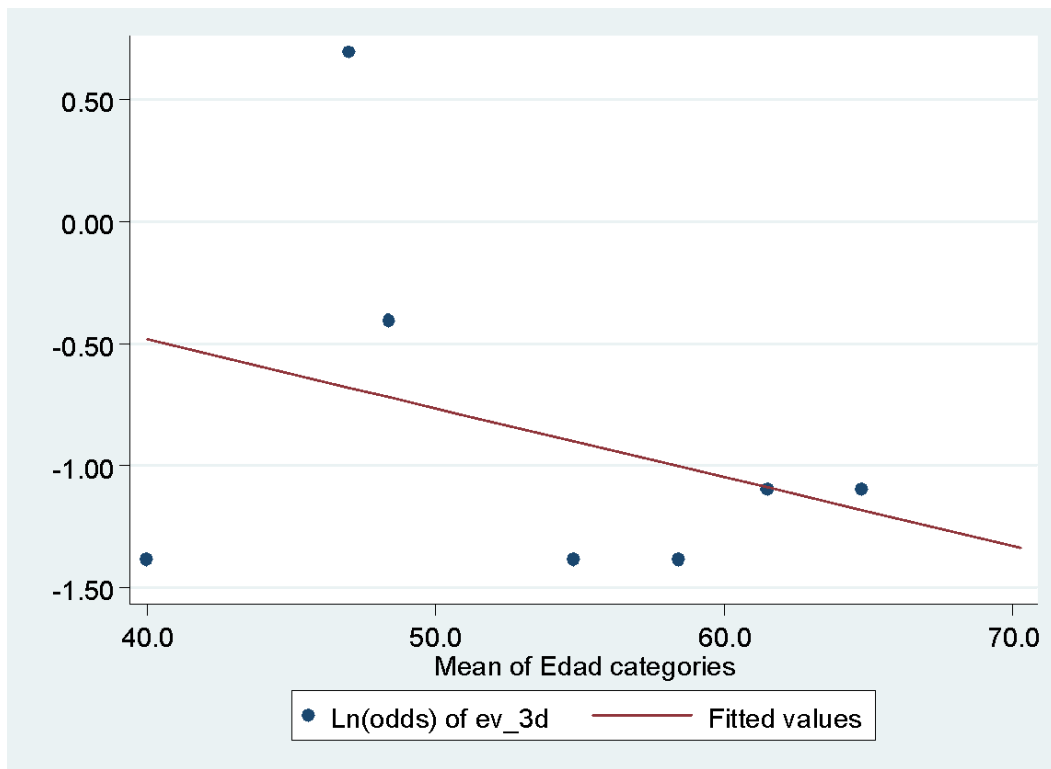


The proportion and ln(odds) of ev\_3d by categories of Edad

(Note: 10 Edad categories of equal sample size;  
Uses mean Edad value for each category)

Edad	min	max	d	total	ev_3d	ln_odds
40.0	32	42	1	5	0.20	-1.39
47.0	47	47	2	3	0.67	0.69
48.4	48	49	2	5	0.40	-0.41
51.0	51	51	3	3	1.00	.
54.8	52	56	1	5	0.20	-1.39
58.4	57	59	1	5	0.20	-1.39
60.0	60	60	0	2	0.00	.
61.5	61	62	1	4	0.25	-1.10
64.8	63	67	1	4	0.25	-1.10
70.3	68	73	0	4	0.00	.

Test for linear trend: Chi2(1) = 3.05  
Prob > chi2 = 0.0807



Así con el resto de cada variable predictora continua o categórica

\*\*\* Multicolinealidad

collin Tto Age HTA etc

```

. collin Tto Edad Gnero HTA Obesidad Diabetes
(obs=40)

Collinearity Diagnostics

```

Variable	VIF	SQRT VIF	Tolerance	R-Squared
Tto	1.11	1.05	0.9022	0.0978
Edad	1.09	1.04	0.9197	0.0803
Gnero	1.06	1.03	0.9409	0.0591
HTA	1.37	1.17	0.7286	0.2714
Obesidad	1.37	1.17	0.7292	0.2708
Diabetes	1.07	1.03	0.9355	0.0645
Mean VIF	1.18			

	Eigenval	Cond Index
1	4.1841	1.0000
2	1.0436	2.0024
3	0.8318	2.2428
4	0.4410	3.0801
5	0.2995	3.7375
6	0.1885	4.7114
7	0.0114	19.1772

-----

Condition Number            19.1772  
 Eigenvalues & Cond Index computed from scaled raw sscp (w/ intercept)  
 Det(correlation matrix)    0.6184

No hay colinealidad. Todos las variables tienen valor de VIF menor a 10.

Debido a que el análisis de probables confundidores dio que hay una asociación entre poseer la saturación previa de 90% (se utilizó este punto en base a una publicación que se asociaba con mortalidad) con la recuperación de la hipoxemia a los 3 días, se analiza incluyendo esa variable como una de las covariables

Regresión logística múltiple

Ajustando agregando la variable presat 90 se observa un valor más cercano al crudo y no se observa presat 90 como factor de riesgo independiente para recuperación de la hipoxemia a los 3 días.

Logistic regression		Number of obs	=	38
		LR chi2(7)	=	25.16
		Prob > chi2	=	0.0007
Log likelihood = -11.117837		Pseudo R2	=	0.5309

ev_3d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	22.32761	29.57259	2.34	0.019	1.665094 299.3959
presat_90	.0235105	.0487943	-1.81	0.071	.0004024 1.373618
Edad	.9016745	.0579011	-1.61	0.107	.7950416 1.022609
Gnero	1.046807	1.306154	0.04	0.971	.0907358 12.07686
HTA	7.781156	13.14607	1.21	0.225	.2837657 213.3675
Obesidad	2.458918	4.069214	0.54	0.587	.0959639 63.00577
Asma	1	(omitted)			
Diabetes	.2579238	.5889407	-0.59	0.553	.0029367 22.65255
_cons	138.7823	636.2551	1.08	0.282	.0173762 1108445

```
. logistic ev_5d Tto Edad Gnero HTA EPOC Obesidad Diabetes
note: Diabetes != 0 predicts success perfectly
      Diabetes dropped and 7 obs not used
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       33
                                   LR chi2(6)         =       20.71
                                   Prob > chi2        =       0.0021
Log likelihood = -11.76933          Pseudo R2      =       0.4681
```

ev_5d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	93.0174	137.052	3.08	0.002	5.180864	1670.038
Edad	1.006478	.0676872	0.10	0.924	.8821854	1.148283
Gnero	.8014188	.9900567	-0.18	0.858	.0711709	9.024369
HTA	3.48624	5.271353	0.83	0.409	.1800123	67.51691
EPOC	4.615513	8.751003	0.81	0.420	.1122907	189.7126
Obesidad	4.602045	6.89167	1.02	0.308	.2444875	86.62536
Diabetes	1 (omitted)					
_cons	.0729577	.277975	-0.69	0.492	.0000417	127.7085

```
note: Diabetes != 0 predicts success perfectly
      Diabetes dropped and 5 obs not used
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       29
                                   LR chi2(6)         =       19.96
                                   Prob > chi2        =       0.0028
Log likelihood = -9.9671641        Pseudo R2      =       0.5003
```

ev_5d	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	99.31405	150.7407	3.03	0.002	5.07039	1945.271
Edad	.9694167	.071894	-0.42	0.675	.8382693	1.121082
Gnero	.8093733	1.037425	-0.17	0.869	.0656312	9.981307
presat_90	1 (omitted)					
HTA	4.320155	7.171692	0.88	0.378	.1669009	111.8253
EPOC	12.43675	25.63132	1.22	0.221	.218996	706.2808
Obesidad	3.296879	5.137182	0.77	0.444	.1555124	69.89421
Diabetes	1 (omitted)					
_cons	.400599	1.658618	-0.22	0.825	.0001198	1339.605

## **7. ANÁLISIS DE SATURACIONES**

Se analizaron las saturaciones diarias. Se analizó la normalidad de cada uno y se compara día a día. Según el resultado de la normalidad se aplica test paramétrico o no paramétrico en la comparación de los grupos tratamiento y control



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	
	total análisis normalidad																
VARIABLE	media	SD	rango		mediana	p75	p25	iqr	kurtosis	skewness	QQPlot	histograma	boxplot	shapiro W	p	normalidad	
presat 1	85,1		4,3	75-91	85,5	88,5	83	5,5	2,9	0,74	ok	ok	ok	0,94		0,06	si
presat 2	86,7		4,6	75-94	87	89	84,5	4,5	2,9	0,3	ok	ok	ok	0,95		0,126	si
presat 3	87,9		3,1	82-94	88	89	87	2	2,6	0,0	ok	ok	ok	0,98		0,63	si
presat 4	89,3		4,5	70-96	89	92	88	4	10		20,4	no ok	nook	nook		0,82	menor a 0,0: no
presat 5	89,2		6,8	70-98	91	93	88	5	4,9	1,6		no ok	nook	nook		0,83	menor a 0,0: no
presat 6	90,9		5,5	70-98	93	94	89	5	7,6		-1,9	no ok	nook	nook		0,8	menor a 0,0: no
presat 7	90,5		5,3	72-95	92	94	90	4	7,9		-2,25	no ok	nook	nook		0,95	menor a 0,0: no
días para nc	7,5	10,1	ene-60		5	9	3	6	19,7		3,8	no ok	nook	nook		0,55	menor a 0,0: no

	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC
	TRATAMIENTO						CONTROL						
media	SD	mediana		p75	p25	iqr	media	SD	rango	mediana	p75	p25	iqr
86,5	3,9						84,1	4,5					
89	4,1						84,4	3,9					
89,6	2,8						86,4	2,5					
91,9	2,3	92	94	91	3	86,9	4,7		88	86	82	4	
91,9	6,5	93	95	92	3	86,9	6,4		88	91	87	4	
94	2,8	94	95,5	93,5	2	88,3	5,9		90	92	88	4	
93,2	2,2	94	95	93	2	89	6		91	92	89,5	2,5	
		3	4,5	1	3,5				9	12,5	5,5	7	

AD	AE	AF	AG	AH
TEST HIPOTESIS (TTEST O WILCOXON)				
t	p	z	p	ttest unequal
-1,467	0,1504			
-3,669	menor a 0,01			
-3,61	menor a 0,01			
-4,09	menor a 0,0	-4,32	menor a 0,0	idem
2,41	0,02	3,6	menor a 0,0	0,02
-3,51	menor a 0,0	-3,88	menor a 0,0	idem
-2	0,05	2,43	0,02	
		4,77	menor a 0,01	

## 8. ANÁLISIS DE TIEMPO AL EVENTO

Se realizaron los análisis de tiempo al evento. Falta ver cómo puedo modificar la leyenda del gráfico de *Kaplan*

Comandos utilizados

*stset tpo*

```
. stset tpo

      failure event: (assumed to fail at time=tpo)
obs. time interval: (0, tpo]
exit on or before: failure
```

---

```
10584 total observations
10544 event time missing (tpo>=.)          PROBABLE ERROR
```

---

```
40 observations remaining, representing
40 failures in single-record/single-failure data
302 total analysis time at risk and under observation
      at risk from t =          0
earliest observed entry t =      0
last observed exit t =          60
```

```
. stsum

      failure _d: 1 (meaning all fail)
analysis time _t: tpo
```

	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time		
				25%	50%	75%
total	302	.1324503	40	3	5	9

```
. stdes

      failure _d: 1 (meaning all fail)
analysis time _t: tpo
```

Category	total	per subject			
		mean	min	median	max
no. of subjects	40				
no. of records	40	1	1	1	1
(first) entry time		0	0	0	0
(final) exit time		7.55	1	5	60
subjects with gap	0				
time on gap if gap	0				
time at risk	302	7.55	1	5	60
failures	40	1	1	1	1

. sts list

failure \_d: 1 (meaning all fail)  
analysis time \_t: tpo

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	40	7	0	0.8250	0.0601	0.6677	0.9125
2	33	2	0	0.7750	0.0660	0.6122	0.8760
3	31	3	0	0.7000	0.0725	0.5326	0.8171
4	28	4	0	0.6000	0.0775	0.4324	0.7325
5	24	8	0	0.4000	0.0775	0.2499	0.5458
6	16	2	0	0.3500	0.0754	0.2081	0.4955
7	14	3	0	0.2750	0.0706	0.1486	0.4172
9	11	3	0	0.2000	0.0632	0.0939	0.3345
10	8	3	0	0.1250	0.0523	0.0458	0.2461
15	5	2	0	0.0750	0.0416	0.0194	0.1824
16	3	1	0	0.0500	0.0345	0.0091	0.1483
30	2	1	0	0.0250	0.0247	0.0020	0.1127
60	1	1	0	0.0000	.	.	.

. strate

failure \_d: 1 (meaning all fail)  
analysis time \_t: tpo

Estimated rates and lower/upper bounds of 95% confidence intervals  
(40 records included in the analysis)

D	Y	Rate	Lower	Upper
40	302.0000	0.132450	0.097155	0.180568

*El análisis por tratamiento*

```
. stsum,by( Tto)
```

```
failure _d: 1 (meaning all fail)
analysis time _t: tpo
```

Tto	time at risk	incidence rate	no. of subjects	Survival time		
				25%	50%	75%
0	242	.0826446	20	5	9	10
1	60	.3333333	20	1	3	4
total	302	.1324503	40	3	5	9

```
. strate Tto
```

```
failure _d: 1 (meaning all fail)
analysis time _t: tpo
```

Estimated rates and lower/upper bounds of 95% confidence intervals  
(40 records included in the analysis)

Tto	D	Y	Rate	Lower	Upper
0	20	242.0000	0.082645	0.053319	0.128100
1	20	60.0000	0.333333	0.215052	0.516670

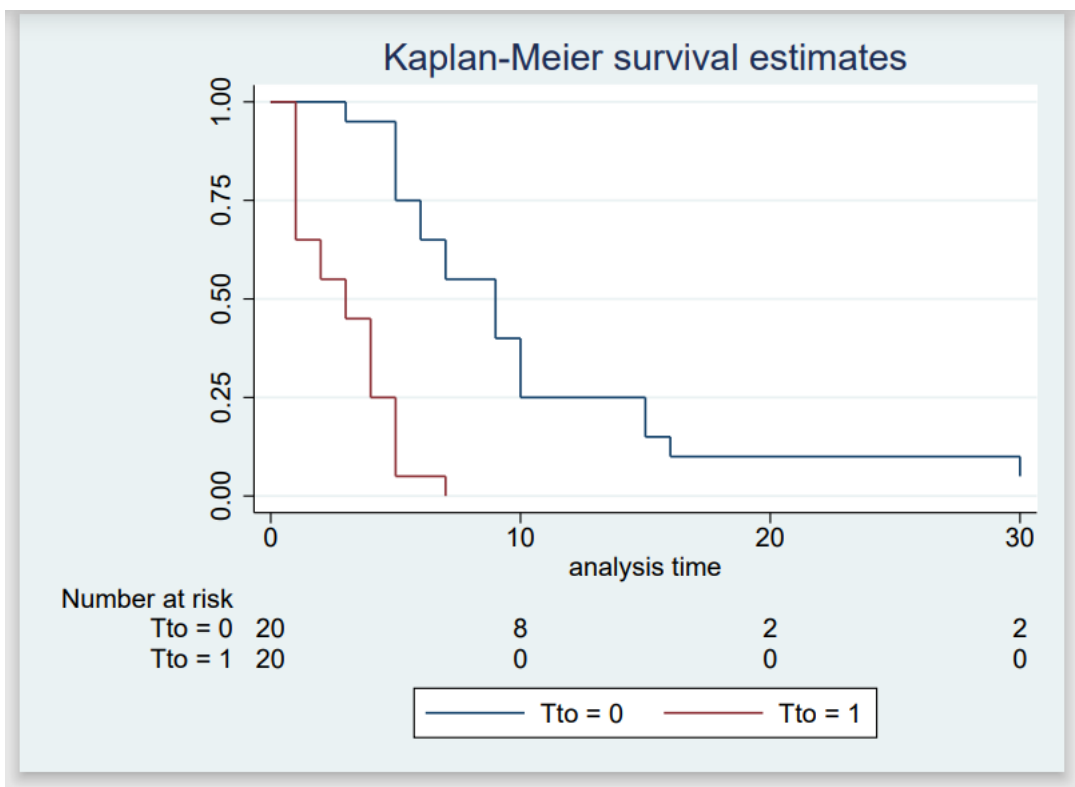
#### TIEMPO AL EVENTO

Evento: Recuperación de la hipoxemia (sat $\geq$ 93%).

Grupo TOHB: Tasa de incidencia 33,3/100 personas día (21,5-51,7) Mediana de sobrevida 3

Grupo CONTROL: Tasa de incidencia 8,2/100 personas día (5,3-12,8)

```
sts graph, by( Tto) tmax(30)
```



```
. sts test Tto
```

```
failure _d: 1 (meaning all fail)
analysis time _t: tpo
```

Log-rank test for equality of survivor functions

Tto	Events observed	Events expected
0	20	31.36
1	20	8.64
Total	40	40.00

```
chi2(1) = 28.31
Pr>chi2 = 0.0000
```

Regresión de Cox. Se cumplen los supuestos para aplicar la regresión de Cox para el cálculo de HR.

```
. stcox Tto
      failure _d: 1 (meaning all fail)
      analysis time _t: tpo

Iteration 0:  log likelihood = -113.77538
Iteration 1:  log likelihood = -102.97176
Iteration 2:  log likelihood = -102.90115
Iteration 3:  log likelihood = -102.90109
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -102.90109

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          40          Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk   =          302

LR chi2(1)      =          21.75
Log likelihood = -102.90109      Prob > chi2     =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	6.879263	3.007265	4.41	0.000	2.920382 16.20482

```
. stcox Tto, nohr
      failure _d: 1 (meaning all fail)
      analysis time _t: tpo

Iteration 0:  log likelihood = -113.77538
Iteration 1:  log likelihood = -102.97176
Iteration 2:  log likelihood = -102.90115
Iteration 3:  log likelihood = -102.90109
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -102.90109

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          40          Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk   =          302

LR chi2(1)      =          21.75
Log likelihood = -102.90109      Prob > chi2     =          0.0000
```

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	1.928511	.4371493	4.41	0.000	1.071715 2.785308

Long Rank test 28,31  $p \leq 0,01$ . HR 6,88 (2,9-16,2)  $Z=4,41$   $p \leq 0,01$

## 9. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DEL TIEMPO AL EVENTO AJUSTADO POR LAS MISMAS VARIABLES PREDICTORAS. CÁLCULO DEL HR AJUSTADO

```
. stcox Tto
      failure _d: 1 (meaning all fail)
      analysis time _t: tpo

Iteration 0:  log likelihood = -113.77538
Iteration 1:  log likelihood = -102.97176
Iteration 2:  log likelihood = -102.90115
Iteration 3:  log likelihood = -102.90109
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -102.90109

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          40          Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk   =          302

Log likelihood = -102.90109          LR chi2(1) =          21.75
                                      Prob > chi2 =          0.0000
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	6.879263	3.007265	4.41	0.000	2.920382 16.20482

```
. stcox Tto Edad Gnero HTA TBQ EPOC Asma Obesidad Diabetes
      failure _d: 1 (meaning all fail)
      analysis time _t: tpo

Iteration 0:  log likelihood = -113.77538
Iteration 1:  log likelihood = -101.10789
Iteration 2:  log likelihood = -100.85809
Iteration 3:  log likelihood = -100.85585
Iteration 4:  log likelihood = -100.85585
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -100.85585

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          40          Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk   =          302

Log likelihood = -100.85585          LR chi2(9) =          25.84
                                      Prob > chi2 =          0.0022
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Tto	7.727091	3.639857	4.34	0.000	3.06942 19.45251
Edad	.9990989	.0214856	-0.04	0.967	.9578631 1.04211
Gnero	1.038562	.4110977	0.10	0.924	.4780777 2.256143
HTA	1.500076	.6882757	0.88	0.377	.6103217 3.686954
TBQ	2.783956	3.291096	0.87	0.386	.2744108 28.24382
EPOC	.9001169	.8645177	-0.11	0.913	.1370131 5.91338
Asma	1.308201	1.103378	0.32	0.750	.2504635 6.832893
Obesidad	.911354	.4251549	-0.20	0.842	.3652531 2.273947
Diabetes	2.308237	1.214544	1.59	0.112	.8229941 6.473874

Hazard Ratio ajustado con regresión de Cox por Edad, sexo, HTA, tabaquismo, obesidad, diabetes, EPOC y asma (modelo LR 25,84 p=0,002)

HR ajustado: 7,7 (CI 3,1-19,5) z 4,3 p<0,001

Agregando la variable de poseer sat menor al 90% se corrige el HR (poseer sat 90% es un modificador de efecto positivo para el resultado de tiempo de recuperación de la hipoxemia) (aumenta el OR crudo).

```
. stcox Tto Edad Gnero presat_90 HTA TBQ EPOC Asma Obesidad Diabetes

      failure _d: 1 (meaning all fail)
      analysis time _t: tpo

Iteration 0:  log likelihood = -113.77538
Iteration 1:  log likelihood = -100.52754
Iteration 2:  log likelihood = -98.548843
Iteration 3:  log likelihood = -98.031958
Iteration 4:  log likelihood = -98.029626
Iteration 5:  log likelihood = -98.029625
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -98.029625

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =          40                Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk    =          302

LR chi2(10)     =          31.49
Log likelihood  = -98.029625                Prob > chi2     =          0.0005
```



Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          40          Number of obs =          40
No. of failures =          40
Time at risk   =          302
Log likelihood = -98.029625          LR chi2(10) =          31.49
                                          Prob > chi2 =          0.0005
    
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Tto	6.338992	3.099538	3.78	0.000	2.43116	16.52826
Edad	1.002717	.0225798	0.12	0.904	.9594238	1.047964
Gnero	.8628137	.3359429	-0.38	0.705	.4022494	1.850711
presat_90	.1221263	.1127968	-2.28	0.023	.0199817	.7464243
HTA	1.161639	.536718	0.32	0.746	.4696628	2.873136
TBQ	.2475102	.3872519	-0.89	0.372	.0115295	5.313421
EPOC	.6790512	.6506718	-0.40	0.686	.1038186	4.441504
Asma	1.70121	1.474289	0.61	0.540	.3112408	9.298635
Obesidad	1.117356	.5239726	0.24	0.813	.445686	2.801262
Diabetes	1.414939	.7597625	0.65	0.518	.4939449	4.05319

Se identifica la presencia de saturación menor al 90% previo al inicio del tratamiento como un factor de riesgo independiente en la disminución del tiempo de recuperación de la hipoxemia, y el tratamiento como un factor de riesgo de aumento en la recuperación de la hipoxemia en el tiempo).

## ANEXO 2. ACCIONES TOMADAS EN LA GESTIÓN Y MONITOREO DE CALIDAD

Se presenta un listado de situaciones problemáticas más relevantes durante el seguimiento y monitorización del protocolo.

Situación	Detección del problema	Momento y situación de la detección del problema	Acción correctiva /consenso investigadores
<p><b>Método de aleatorización</b></p> <p>Posibilidad de problemas en la randomización simple</p>	<p>La aleatorización simple genera desbalance entre ramas y existe posibilidad de sesgo de selección</p>	<p>En el diseño. Se conversó con los investigadores que prefirieron la randomización simple ante la aleatorización en bloque debido a que uno de los IP (de H1) ya tenía experiencia en la misma.</p>	<p>Se les enseñó el método de aleatorización con asignación con números utilizando la aplicación de google de asignación de números al azar y lo ponen en las tablas (para H2 y H3). Así al final se emparejan los grupos con la coordinación central que va haciendo el seguimiento. Se realizó al inicio del estudio.</p> <p><b>Consulta y asesoría de la MIC</b></p>
<p><b>Diseño y población</b></p> <p>Población diferente en uno de los hospitales (cámara en UTI, muchos días de hipoxemia previos)</p>	<p>Los pacientes de uno de los hospitales (H2) llegaban con cuadros más severos y probablemente más días previos de hipoxemia</p>	<p>Al inicio y durante el desarrollo del estudio. La cámara hiperbárica fue donada al sector de terapia intensiva y se instaló en ese sector</p>	<p>A pesar de que se explicó a IP del H2 que sería de mayor utilidad para hipoxemias moderadas, no quisieron trasladar la cámara a otro sector donde estaban esos pacientes. La mortalidad en ambos grupos está en este hospital. Se decidió ver la posibilidad de realizar análisis de subgrupos pero el n</p>

			es bajo lo que limita el mismo.
<b>Reclutamiento: interferencia con otros ensayos</b> Interferencia con otros ensayos clínicos en los hospitales	Los pacientes elegibles eran asignados a protocolo con plasma en uno de los hospitales, lo que imposibilitaba la disponibilidad de candidatos.	Una vez iniciado el estudio. Se detectó en la primera visita de monitorización de H3.	Se decidió no realizar enmienda de exclusión de no estar involucrado en otro ensayo clínico. Si bien los efectos se podrían haber analizado por subgrupos sabíamos que íbamos a contar con un n relativamente bajo (se había programado análisis interino con posibilidad de terminación precoz), y se analizaron los problemas éticos de la incorporación de pacientes a múltiples ensayos clínicos <b>Consulta y Asesoría de la MIC</b>
<b>Adhesión BPC</b> Problemas en la toma de consentimiento informado	Se detectó por checklist incluido en CRF de los requisitos del DCI que en uno de los hospitales (H3) no estaban dando suficiente tiempo para leer el mismo, no entregaban la copia al paciente, y no les decían que podrían comunicarse con el IP en cualquier momento.	En la primera visita de monitorización luego de 4 pacientes reclutados.	Se re-consintieron estos pacientes. Se realizó una capacitación por Zoom sobre BPC a los residentes que quedaron a cargo del reclutamiento de los mismos. Se habló con IP para que realice control y/o se responsabilice en el reclutamiento. <b>Consulta y Asesoría de la MIC</b>
<b>Adhesión BPC</b> Falta de adhesión al PIC en algunos hospitales	Problemas con criterio de inclusión en H2 y H3. Incluían pacientes con sat mayor a 93% o pacientes considerados post	En primer y segunda visita monitorización H2 y H3	Se capacitó sobre la adhesión al PIC. Esos pacientes que no cumplían criterios de inclusión no se llegaron a aleatorizar.

	Covid.		Se observa falta de comprensión del significado de criterios de inclusión, exclusión y toma de variables. Se podría haber evitado con más tiempo para estudio de las variables operacionalizadas pero la implementación del protocolo tuvo que ser muy rápida. Para futuros protocolos, se prevé más tiempo de estudio del PIC previo a iniciación
<b>Adhesión BPC</b>  Falta de firma de investigadores en CRF y CRF incompletos	Faltaba la firma del IP en los CRF físicos en el H3 y algunos CRF de H2 estaban incompletos	Visita de monitorización 1 y 2 visitas virtuales de recopilación de datos	Se pidió que firmaran los formularios, se consultaron las historias clínicas para completar datos faltantes de los CRF y bases de datos para el análisis estadístico Chequeo de documentos fuentes en los promotores H1(consulta al IP), H2 y H3 monitorización
<b>Análisis de datos</b> Terminación precoz. Análisis estadístico.	Si bien estaba programada la terminación precoz, el análisis estadístico de datos no estaba planificado qué método se iba a utilizar	Previo al análisis de los datos	Se decidió utilizar el ajuste de Pocock por ser el más conservador debido a las consideraciones estadísticas y situación de emergencia. <b>Consulta y Asesoría de la MIC por indicadores de calidad.</b>
<b>Datos faltantes de</b>	El corte de tiempo	Durante el	Para la

<p><b>los objetivos secundarios</b> Falta de seguimiento luego de 30 días, outcomes secundarios en clinical trial</p>	<p>para el efecto fue 15 días para el cual se consideró el efecto deseado. Eso fue puesto en el clinical trial. La mortalidad se iba a medir a 30, 60 y 90 días. Debido a la falta de seguimiento sólo se pudo medir a 30 días</p>	<p>desarrollo del estudio la recuperación de la hipoxemia y la mortalidad al finalizar el mismo por datos faltantes y falta de seguimiento de pacientes por más de 30 días.</p>	<p>recuperación de la hipoxemia se estimó que los tiempos se acortan y que a los 15 días probablemente serían similares. Se agregó tiempos de corte intermedios para ver el efecto a los 3, 5, 10 y 15 días en el clinical trial y se puso como secundario sólo mortalidad y ARM a los 30 días. Después vimos que los efectos eran marcados durante todo el tiempo hasta 30 días en la hipoxemia. En mortalidad a 30 días no detectamos cambios.</p>
<p><b>Adhesión a BPC Difusión y comunicación de resultados</b> Se debía escribir el manuscrito y no estaba siendo armado según normas (faltaban por ejemplo algunas medidas de efecto que se ajustaran con lo del clinical trial en relación tiempo al evento)</p>	<p>La declaración de <i>Helsinki</i> comunica la necesidad de difundir los resultados como norma de GCP</p>	<p>Al final del estudio y luego del análisis de los datos</p>	<p>Se realizó el cálculo estadístico desde el inicio nuevamente utilizando stata y se ajustó la publicación al checklist de las guías CONSORT.</p>
<p><b>Análisis de datos: intención de tratar</b> Un paciente con evento adverso y en caso de pacientes que se pierdan en el seguimiento</p>	<p>Podría haber sesgo si se sacan del análisis del efecto los pacientes que se pierden en el seguimiento.</p>	<p>Durante la evaluación del manuscrito uno de los revisores sugiere realizar el análisis de intención por tratar incluyendo el paciente que tuvo el evento adverso (otalgia)</p>	<p>Se volvió a analizar incluyendo ese paciente realizando todo el cálculo nuevamente. Los OR dieron más alto debido a que ese paciente había recuperado la saturación a 1 día aunque no se había completado las 5</p>

			<p>sesiones, Para el objetivo secundario se pudo seguir la mortalidad incluyendo este paciente. En caso de que se deba analizar sin datos por falta de seguimiento se debe considerar el peor escenario en el cálculo de intención por tratar.</p> <p><b>Consulta y Asesoría de la MIC por indicadores de calidad.</b></p>
--	--	--	--

Bibliografía consultada para cada situación:

1. Métodos de Aleatorización

Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. Korean J Anesthesiol. 2019 Jun;72(3):221-232. doi: 10.4097/kja.19049. Epub 2019 Apr 1. Erratum in: Korean J Anesthesiol. 2019 Aug;72(4):396. PMID: 30929415; PMCID: PMC6547231.

2. Interferencia con otros ensayos clínicos

Myles PS, Williamson E, Oakley J, Forbes A. Ethical and scientific considerations for patient enrollment into concurrent clinical trials. Trials. 2014 Nov 29;15:470. doi: 10.1186/1745-6215-15-470. PMID: 25433679; PMCID: PMC4258295.

3. Toma de consentimiento informado e Indicadores de BPC

Hanna M, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf A, Mben JM, Gad RR, Anglaret X, Bazin B, Chene G; [Quali-PED] ANRS 12175 Study Group. Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries: the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) experience. Clin Trials. 2013 Apr;10(2):300-18. doi: 10.1177/1740774512470765. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23345311.

Claus Göbel, Dieter Baier, Birgit Ruhfus, Ferdinand Hundt. GCP inspections in Germany and Europe following the implementation of the Directive 2001/20/EC. Ger Med Sci. 2009 Mar 31;7:Doc01. doi: 10.3205/000060. PMID: 19675741 PMCID: PMC2716552 DOI: 10.3205/000060

Keyuan Jiang, Xiang Cao. Design and implementation of an audit trail in compliance with US regulations. Clin Trials. 2011 Oct;8(5):624-33. doi: 10.1177/1740774511413943. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21900341 DOI: 10.1177/1740774511413943

N Vischer, C Pfeiffer, A Joller, I Klingmann, A Ka, S K Kpormegbe, C Burri. The Good Clinical Practice guideline and its interpretation - perceptions of clinical trial teams in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2016 Aug;21(8):1040-1048. doi: 10.1111/tmi.12734. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27260671 DOI: 10.1111/tmi.12734

#### 4. Terminación precoz

Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977. pp. 191–199. doi:10.1093/biomet/64.2.191

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35: 1–39.

#### 5. Escritura

Moraga C., Javier, Cartes-Velásquez, Ricardo, *PAUTAS DE CHEQUEO, PARTE I: CONSORT Y TREND*. *Revista Chilena de Cirugía [Internet]*. 2015;67(2):225-232. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345537000019>

Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332. PMID: 20332509; PMCID: PMC2844940.

Bachelet VC, Rada G. Why the Helsinki Declaration now encourages trial registration, and publication and dissemination of the results of research. *Medwave* 2013;13(10):e5846 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5846

#### 6. Análisis por intención de tratar (ejemplos de los algoritmos de CONSORT con análisis de intención de tratar)

Oscarsson N, Müller B, Rosén A, Lodding P, Mölne J, Giglio D, Hjelle KM, Vaagbø G, Hyldegaard O, Vangedal M, Salling L, Kjellberg A, Lind F, Ettala O, Arola O, Seeman-Lodding H. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1602-1614. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30494-2. Epub 2019 Sep 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Sep 23;: PMID: 31537473.

Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Sempere-Rubio N, Chirivella J, Serra-Añó P. Comparative study of the effectiveness of a low-pressure hyperbaric oxygen treatment and physical exercise in women with fibromyalgia: randomized clinical trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Jun 24;12:1759720X20930493. doi: 10.1177/1759720X20930493. PMID: 32636943; PMCID: PMC7315668.

#### 7. Análisis de subgrupos

Stuart J. Pocock, John J.V. McMurray, Tim J. Collier, Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials: Part 2 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 66, Issue 23, 2015, Pages 2648-2662, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.023>.

Candia B Roberto, Rivera Solange, Neumann Ignacio. Análisis de subgrupos: ¿Mejoran la interpretación de los resultados o nos inducen al error?. Rev. méd. Chile [Internet]. 2012 Mayo [citado 2021 Jul 11]; 140( 5 ): 673-680. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012000500018&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000500018&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000500018>.

## MONITORIZACIÓN

Se realizaron registros de las visitas de monitorización y seguimiento del estudio y registros de las capacitaciones realizadas a los diferentes integrantes del equipo y centros participantes.

La incorporación del *checklist* sobre la toma de consentimiento informado fue clave para la detección de las desviaciones.

Se adiciona en el CRF un *checklist* de los pasos de la toma del consentimiento

### A- DESCRIPCIÓN DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: \_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_ Masculino

Fecha de Nacimiento: .... / .... / ....

Fecha de la toma del CI ...../...../..... Versión de CI: \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Hora de inicio (Toma de Consentimiento): .....

Duración del tiempo utilizado para brindar información:.....min

Procedimiento utilizado para brindar la información: Individual \_\_\_\_\_

Grupal \_\_\_\_\_

#### Aspectos tratados

1.- Información general y objetivos del estudio \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No

2.- Explicación de los procedimientos a seguir \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No

3.- Beneficios Posibles \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No



4.- Riesgos de los procedimientos del estudio  Si  No

5.- Derecho a retirarse del estudio  Si  No

6.- Confidencialidad  Si  No

7.- Sitios para efectuar consultas (teléfonos)  Si  No

8.- Recibió el folleto de información previamente:  Si  No

9.- Tiempo que tuvo para leerlo:  Si  No

Tiempo: .....

10.- Se brindó tiempo para reflexionar:  Si  No

ESPACIO INDIVIDUAL PARA LA TOMA DEL CI Y ACLARACIÓN DE DUDAS

11- Evaluación de vulnerabilidad del voluntario

Voluntario vulnerable  Si  No

12- Se verificó la comprensión de la información  Si

No

13- Realizó preguntas sobre el estudio:  Si  No

14- Se firmaron dos originales de la página de firmas  Si  No

15- Se entregó el original al voluntario  Si  No

Si realizó preguntas, mencione los tópicos sobre los que solicitó información adicional:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Firmó el Formulario de consentimiento informado: \_\_\_ Si \_\_\_ No Fecha  
de Firma: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Por normas ISO 14155, la empresa fabricante del dispositivo médico constata que estén los registros en formación, chequeo de documentos fuentes, responsabilidad de los promotores, cobertura de seguro del paciente, manual del investigador (manual de la cámara hiperbárica, registros aprobaciones y gestión de riesgo del dispositivo), dispositivos involucrados y condiciones de cesión del mismo a los centros involucrados.

**Monitorización en cada centro:**

H1. Seguimiento realizado por el IP de ese hospital. Solo se les facilitó las normas ISO 14155 que no son más que un resumen de las normas de BPC a las que se deben adherir las investigaciones realizadas con dispositivos sanitarios. Seguimiento virtual. Total de pacientes reclutados: 22

H2. Se realizaron 2 visitas físicas y 3 encuentros virtuales. Se tomaron acciones correctivas en cada visita. Entre ellas capacitaciones, solicitud de cambios en los documentos esenciales y registros, y consulta a los documentos fuentes para chequeo del correcto llenado de los CRF. Total de pacientes reclutados: 12

H3 Se realizaron 4 visitas al centro y 2 capacitaciones virtuales. Se tomaron acciones correctivas en cada visita. Entre ellas capacitaciones, solicitud de cambios en los documentos esenciales y registros y consulta a los documentos fuentes para chequeo del correcto llenado de los CRF. Total de pacientes reclutados: 6

**Conclusión:**

Desde mi experiencia en la monitorización de este estudio clínico que incluyó hospitales públicos, puedo percibir que el impacto de la falta de capacitación en BPC de los investigadores puede ser muy marcado e influir en los resultados de los estudios y en la protección del individuo que participa en los mismos. Aunque muchos investigadores poseen formación, es necesario realizar la monitorización de calidad y monitorización de

los profesionales involucrados en el reclutamiento de los pacientes desde el IP hasta los residentes o profesionales en formación.

Se trató de simplificar al máximo la aleatorización y el registro de variables, pero tuvo que tomarse acciones correctivas para mantener la adherencia al protocolo y BPC en algunos hospitales. Se plantea la necesidad de capacitaciones y formación en esta área en algunos hospitales públicos. También la posibilidad de seguimiento de los protocolos que se realizan en este ámbito por las autoridades regulatorias.

Probablemente exista la necesidad de estandarizar y registrar indicadores de calidad en las investigaciones no patrocinadas, con capacitaciones continuas, mejora continua de la calidad y aumentar la calidad de evidencia científica y de investigación clínica para estudios observacionales e intervencionales en Salud Pública.