

Avance online de artículo en prensa

El índice de ROX como predictor de intubación temprana en pacientes con COVID-19 tratados con oxigenoterapia de bajo flujo

José Eduardo Monroy Hernández, Francisca Sosa Jurado, Carolina Ortega Rosado

OBJETIVO. Determinar un punto de corte del índice ROX (iROX) relacionado con la necesidad de intubación temprana, en pacientes con COVID-19 en tratamiento con dispositivos de oxigenación de bajo flujo (DOBF).

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, en pacientes que requirieron ser hospitalizados debido a la infección por SARS-CoV-2, y que recibieron tratamiento con DOBF. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: casos, pacientes que posteriormente requirieron intubación, y controles, aquellos que no requirieron este tipo de soporte. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y parámetros gasométricos para calcular el iROX. El punto de corte del iROX a las 6 horas desde el inicio del manejo con oxígeno suplementario se determinó mediante el índice de Youden en la curva ROC.

RESULTADOS. De 192 pacientes, 144 cumplieron con los criterios de inclusión (62 en el grupo casos y 82 en el grupo control). Se obtuvo un punto de corte de $< 5,71$ para el iROX [con sensibilidad 84% (IC 95%: 73,2-92,5), especificidad 90,3% (IC 95%: 81,6-95,6), VPP 78% (IC 95%: 68-87), VPN 97% (IC 95%: 89-99) y área bajo la curva ROC de 0,94 (IC 95%: 0,90-0,97)], para predecir que el paciente con DOBF requiere de manejo avanzado de la vía aérea.

CONCLUSIONES. El iROX resultó ser una herramienta eficaz para predecir la progresión hacia el manejo avanzado de la vía aérea en pacientes con infección por SARS-CoV-2 bajo tratamiento con DOBF. El punto de corte identificado $< 5,71$ resultó ser mayor al establecido para las cánulas nasales de alto flujo.

Palabras clave: Índice ROX. COVID-19. Intubación.

ROX index for predicting early intubation in patients with COVID-19 treated with low-flow oxygen

OBJECTIVE. To determine a cut point for the ROX index (ratio of peripheral oxygen saturation to the fraction of inspired oxygen) as a predictor of early intubation in patients with COVID-19 in treatment with a low-flow oxygen oxygen system.

METHODS. Retrospective case-control study of patients hospitalized for SARS-CoV-2 requiring treatment with low-flow oxygen. Case patients were those who later required intubation; control patients were those who did not. We collected demographic and clinical data, including blood gas variables for calculating the ROX index. Descriptive and inferential statistics were calculated. The ROX index cut point at 6 hours of low-flow oxygen supplementation was determined by Youden's J statistic on the receiver operating characteristic (ROC) curve.

RESULTS. Of 192 patients reviewed, 144 (62 cases and 82 controls) met the inclusion criteria. A ROX index cut point of 5.71 was selected. At that point, sensitivity was 84% (95% CI, 73.2-92.5) and specificity was 90.3% (95% CI, 81.6-95.6). The positive and negative predictive values, respectively were 78% (95% CI, 68%-87%) and 97% (95% CI, 89%-99%). The area under the ROC was 0.94 (95% CI, 0.90-0.97) for predicting that a patient on low-flow oxygen would come to need more advanced airway management.

CONCLUSIONS. The ROX index proved to be a useful tool for predicting progression to advanced airway management in patients with SARS-CoV-2 treated with low-flow oxygen. The cut point of 5.71 was higher than the established point for switching to high-flow nasal cannula systems.

Keywords: ROX index. COVID-19. Intubation.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Urgencias Adultos, Hospital General de Zona Número 5, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Atlixco, Puebla, México. ²Virología Médica, Centro de Investigación Biomédica de Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Atlixco, Puebla, México. ³Servicio de Urgencias Adultos, Hospital General de Zona Número 35, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuautlancingo, Puebla, México.

Correspondencia: Carolina Ortega Rosado. El Carmen Número 4, Colonia San Juan Cuautlancingo, Cuautlancingo, Puebla, 72700 México. E-mail: draorteros@gmail.com.

Información del artículo: Recibido: 29-1-2024. Aceptado: 4-8-2024. Online: 13-9-2024.

Editor responsable: Fernando Rosell Ortiz.

Introducción

La enfermedad por infección por SARS-CoV-2 conocida como COVID-19, es una enfermedad que afecta las vías respiratorias y presenta manifestaciones que abarcan desde formas leves hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave¹. En México, la pandemia llegó en 2020, exponiendo las limitaciones de un sistema de salud que no ha logrado alcanzar la cobertura universal, y que, se vio rebasado en la atención a los pacientes^{2,3}. Para reducir los síntomas respiratorios y mejorar el pronóstico, el soporte respiratorio se vuelve vital. Entre los dispositivos de asistencia de ventilación mecánica no invasiva destaca el uso de cánulas nasales de alto flujo (CNAF)^{4,5}. Con el objetivo de obtener un efecto aditivo sobre la precisión para discriminar entre pacientes que tuvieron éxito y los que fracasaron con las CNAF, se propuso un indicador que es el índice de frecuencia-oxigenación respiratoria (iROX). El iROX se definió como la relación entre saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (%) y frecuencia respiratoria (FR) (respiraciones/minuto). Un iROX inferior a 4,88, medido a partir de las 6 horas de uso de CNAF, se ha asociado de manera significativa con un mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica invasiva^{6,7}. Durante la pandemia, la limitada disponibilidad de CNAF llevaron al uso de dispositivos de oxigenación de bajo flujo (DOBF), como la mascarilla reservorio. El objetivo de nuestro estudio fue establecer un punto de corte de iROX durante el uso DOBF a las 6 horas de terapia y su capacidad predictiva para la intubación a partir de este tiempo.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en un hospital de segundo nivel ubicado en Metepec, Puebla, México, durante el periodo de febrero de 2020 a febrero de 2021. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres, que ingresaron al área de aislamiento COVID-19 y cumplieron con la definición operacional de caso confirmado de COVID-19. En el año 2020, la confirmación se basó en la prueba RT-PCR, en 2021, fueron pruebas rápidas de antígeno. Se seleccionaron pacientes que requirieron DOBF en las primeras 6 horas de ingreso. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: el grupo de casos que incluyó pacientes con fracaso en el tratamiento con DOBF, que posteriormente requirieron intubación temprana (colocación de tubo endotraqueal en un paciente en situación grave) dentro de las primeras 6 a 12 horas de tratamiento; y el grupo de controles que incluyó pacientes que recibieron tratamiento con DOBF sin progresar a la intubación dentro de las primeras 6 a 12 horas. Los criterios de exclusión fueron los expedientes clínicos incompletos, manejo avanzado de la vía aérea al ingreso y patología pulmonar crónica. De los expedientes clínicos se obtuvieron datos de género, edad, comorbilidades, signos vitales, saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, utilizándose para calcular el iROX con DOBF a las 6 horas de iniciado el tratamiento. Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial, con un valor de signifi-

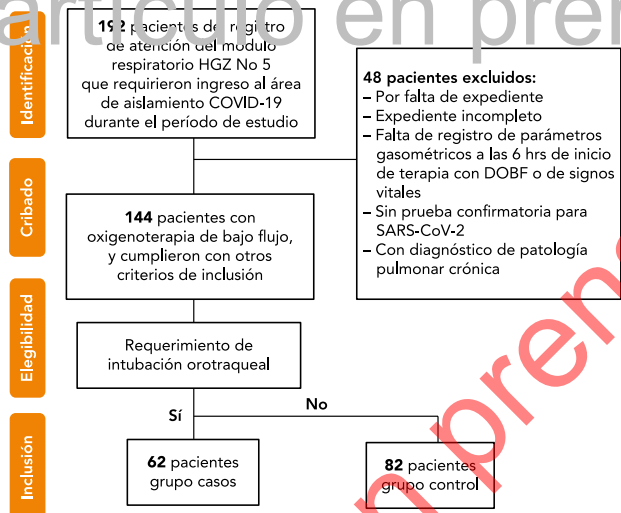


Figura 1. Diagrama de Flujo de selección de pacientes para el estudio: El índice de ROX como predictor de intubación temprana en oxigenoterapia de bajo flujo en COVID-19.

cancia estadística establecido en $p < 0,05$. Se utilizaron curvas de características operativas del receptor (ROC) para determinar el punto de corte de iROX, con el índice Youden (sensibilidad, especificidad y área bajo la curva), así como valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los programas GraphPad Prism 5,0 y R Core Team. El estudio fue autorizado por un comité de ética e investigación institucional (registro R-2021-2106-015).

Resultados

Se recopilaron datos de 192 pacientes que ingresaron al área de aislamiento COVID-19, de los cuales 144 cumplieron con los criterios de inclusión (67 mujeres y 77 hombres). De estos, 62 pacientes se ubicaron en el grupo de casos, mientras que 82 se asignaron al grupo de controles; 48 pacientes fueron excluidos (Figura 1). La media de edad de ambos grupos fue de 57,7 años, el grupo casos mostró una media de edad mayor respecto al grupo controles ($p = 0,001$), compuesto por un 58% de hombres con edad media de 69,2 años ($p = 0,006$). El grupo controles no mostró diferencias en cuanto al género y la edad. La presencia de comorbilidades fue similar en ambos grupos ($p > 0,05$) (Tabla 1).

En cuanto al tipo de DOBF utilizado, la mascarilla reservorio fue predominante en el grupo casos (98,3%) ($p = 0,0001$), mientras que en el grupo de controles las cánulas nasales simples (40,2%) ($p = 0,0001$) (Tabla 1). Se observaron diferencias estadísticas significativas en los parámetros gasométricos usados para el cálculo de iROX (SatO_2 , FiO_2 y FR) entre ambos grupos ($p < 0,001$) (Tabla 1). Se obtuvo un punto de corte iROX para predecir intubación en pacientes con DOBF, calculado con el índice de Youden $< 5,71$ con una sensibilidad de 84% (IC 95%: 73,2-92,5) y especificidad de 90,3% (IC 95%: 81,6-95,6), y área bajo la curva de 0,94 (IC 95%; 0,90-0,97) (Figura 1), VPP

Tabla 1. Comparación de variables demográficas y clínicas entre el grupo casos y el grupo controles ambos de pacientes con oxigenoterapia con DOBF a las 6 horas de ingreso al área de aislamiento COVID-19

	Todos	Casos grupo	Grupo control	Valor de p
Género	n (%)	n (%)	n (%)	
Hombre	77 (53)	36 (58)	41 (50)	> 0,05
Mujer	67 (47)	26 (42)	41 (50)	> 0,05
	144 (100)	62 (100)	82 (100)	
	\bar{x} (\pm DE)	\bar{x} (\pm DE)	\bar{x} (\pm DE)	
Edad (años)	57,7 (17,3)	64 (17)	52 (15,3)	0,001
Edad mujeres (años)	55,7 (15,0)	57,7 (12,8)	54,5 (16,3)	> 0,05
Edad hombres (años)	59,3 (19,3)	69,2 (15,4)	50,7 (17,7)	0,005
Comorbilidades	n (%)	n (%)	n (%)	
Ninguna	62 (43,2)	21 (34,0)	41 (50,0)	> 0,05
DT2 o HAS	58 (40,2)	27 (43,0)	31 (37,8)	> 0,05
DT2 e HAS	20 (13,8)	10 (16,0)	10 (12,2)	> 0,05
DT2, HAS, otra	4 (2,8)	4 (7,0)	0 (0)	> 0,05
	144 (100)	62 (100)	82 (100)	
DOBF				
Mascarilla-reservorio	103 (71,5)	61 (98,3)	42 (51,2)	0,0001
Cánulas nasales simples	34 (23,6)	1 (0,7)	33 (40,2)	0,0001
Mascarilla simple	7 (4,9)	0 (0,0)	7 (8,6)	0,001
	144 (100)	62 (100)	82 (100)	
Parámetros para cálculo del índice iROX a las 6 hrs de ingreso al área de aislamiento COVID-19				
SatO ₂ (%)	86,7 (11,1)	77 (11,3)	93 (3,24)	0,0001
FiO ₂ (%)	61 (21,0)	78 (10,2)	49 (19,2)	0,0001
FR (rpm)	24,3 (4,6)	26,9 (5,4)	22,3 (2,5)	0,001
Índice ROX	7,8 (4,6)	4,0 (1,5)	10,2 (4,3)	0,0001
FC (lpm)	81,9 (16,6)	87,8 (18,6)	77,4 (13,4)	0,0003

\bar{x} : promedio; $>$ \bar{x} : mayor al promedio; DT2: diabetes tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; \bar{x} (\pm DE): media (\pm desviación estándar); DOBF: dispositivos de oxigenación de bajo flujo; SatO₂: saturación de oxígeno (%); FiO₂: fracción inspirada de oxígeno (%); FR: frecuencia respiratoria (rpm): respiraciones por minuto; índice ROX: SatO₂* FiO₂/FR.

del 78% (IC 95%: 68-87) y VPN del 97% (IC 95%: 89-99) (Figura 2). En el análisis multivariado las variables: género hombre, tener más de 57,8 años, hombre > 69 años, y la presencia de comorbilidades no estuvieron asociadas con el requerimiento de intubación temprana. Sin embargo, un iROX < 5,71 estuvo asociado con la predicción de requerimiento de intubación en 60 pacientes, respecto a los 51 pacientes con iROX < 4,88 (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado de variables asociadas a requerimiento de intubación temprana en pacientes con COVID-19 tratados con DOBF a las 6 horas de su ingreso al área de aislamiento COVID-19

Variables asociadas a intubación	Pacientes		Análisis univariado		Análisis multivariado	
	N	Fueron intubados	OR	Valor de p	OR	Valor de p
Género hombre	77	36	1,38 (0,7-2,6)	0,399	NA	NA
Tener > 57,8 años	78	44	3,4 (1,7-6,9)	0,001	2,0 (0,31-13)	0,113
Hombre > 59,3 años	46	27	2,7 (1,3-5,7)	0,012	1,7 (0,21-13,9)	0,939
Presencia de comorbilidades	82	41	1,9 (0,98-3,8)	0,36	NA	NA
SatO ₂ < 86,7%	53	51	185 (39-871)	0,0001	44 (7,0-284)	0,0001
FiO ₂ > 62,5%	80	58	39 (12,8-121)	0,0001	1,3 (0,09-20,3)	0,960
FR > 24,5 rpm	43	34	9,8 (4,1-23,8)	0,0001	2,4 (0,38-14,8)	0,248
iROX < 4,88	58	51	49 (18-136)	0,0001	1,3 (0,14-11,7)	0,745
iROX < 5,71	76	60	118 (2,1-4480)	0,0001	14,3 (3,1-448)	0,002
FC > 81 lpm	66	38	3,7 (1,5-6,0)	0,001	9,3 (1,5-57)	0,008

\bar{x} : promedio; SpO₂: saturación de oxígeno (%); FiO₂: fracción inspirada de oxígeno (%); rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto, NA: no aplica ya que solo las variables con valor de p < 0,05 en el análisis univariado fueron tomadas en cuenta para el análisis multivariado.

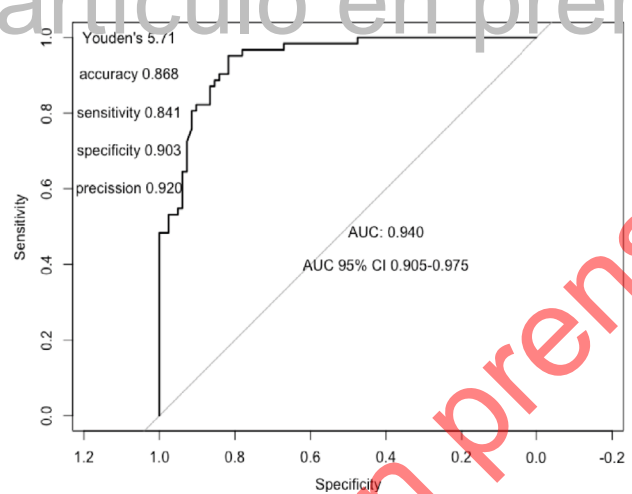


Figura 2. Punto de corte del índice iROX < 5,71 para predecir intubación en pacientes con COVID-19 tratados con DOBF a las 6 horas de su ingreso al área de aislamiento COVID-19, determinado con el índice de Youder en una curva ROC.

Discusión

Nuestros resultados establecen un punto de corte de < 5,71 a las 6 horas de iniciada la terapia de DOBF, como fallo en el uso de estos dispositivos y requerimiento de ventilación mecánica invasiva, el cual, es superior al punto de corte para fallo con CNAF (< 4,88 a las 6 horas)^{6,8}. Estudios recientes proponen nuevos puntos de corte para iROX en CNAF (2-6 horas < 4,88; 6-12 horas < 4,82)⁹, así como < 5,88 a las 12 horas, con mejor rendimiento para CNAF respecto al valor de corte < 4,88¹⁰.

Durante la evaluación editorial del presente estudio fue publicado un trabajo que determinó un punto de corte < 5,35 a las 12 horas de iniciada la terapia con DOBF en pacientes mexicanos con un AUC de 0,87¹¹. En un estudio de cohorte retrospectivo¹² y en un estudio de cohorte prospectivo⁶, el iROX calculado a partir de 6 horas de la aplicación de oxigenoterapia, tuvo buena capacidad predictiva de éxito, siendo de gran importancia para ayudar a identificar pacientes que requerían de manejo ventilatorio invasivo y evitar complicaciones derivadas del retraso en su instauración.

La media de edad y el género de los pacientes en el grupo casos en este estudio fueron similares a otros estudios de pacientes que requirieron CNAF y posteriormente fueron intubados, con medias de edad de 60 y 66,3 años respectivamente^{13,14}. Recientemente, un estudio con pacientes con DOBF publicó una media de edad de 62 años¹¹, respecto al género no hay diferencia estadística con otros estudios del iROX^{11,13}. En cuanto a la prevalencia de comorbilidades, nuestros resultados coinciden con estudios anteriores, mostrando una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Otros estudios, que también incluyeron insuficiencia renal y cáncer de mama en menor proporción, encontraron al igual que este trabajo que la comorbilidad no afecta el iROX para predecir intubación temprana¹³⁻¹⁵. En nuestro estudio, comorbilidad y variabilidad de edad no influyeron en el punto de corte del iROX en pacientes con DOBF.

Respecto a la comparación de parámetros gasométricos entre grupos, observamos diferencias, con menor iROX, mayor es FiO₂ requerida, y mayor frecuencias respiratoria y cardiaca en el grupo de casos, probablemente debido a la respuesta metabólica a la infección¹⁶.

Limitaciones del estudio

El tamaño de muestra se calculó asumiendo que, en México, el 9,6% de los pacientes con COVID-19 requieren intubación, lo cual restringió el tamaño del grupo de casos en nuestra investigación debido al uso exclusivo de DOBF. Al ser un estudio retrospectivo no se asegura el correcto uso de los dispositivos de oxigenoterapia y, el registro correcto de los datos. También los casos que se excluyeron por expedientes incompletos limitó el tamaño de muestra. Tampoco se siguió la evolución de los pacientes, para determinar el desenlace de los pacientes intubados de manera temprana, y poder usar este valor de cohorte para evaluar el impacto en la mortalidad.

El iROX en este estudio se determinó en pacientes con COVID-19, por lo que aún no se puede asumir el mismo valor de cohorte en otros tipos de neumonía utilizando DOBF.

En conclusión, un iROX con punto de corte < 5,71 es una herramienta útil para prever la intubación temprana en pacientes con DOBF. Se necesitan estudios más extensos y comparativos con otras enfermedades respiratorias en Servicios de Urgencias.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran no tener financiación en relación con el presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782-93.
2. Julián-Jiménez A. Towards normalizing emergency department care of patients with COVID-19. *Emergencias*. 2023;35:321-2.
3. Viniegra-Velázquez L. Revelaciones de la pandemia de COVID-19. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78:75-84.
4. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. Geneva: World Health Organization, 2021. ID:

biblio-1053426 . (Consultado 15 Enero 2024). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

5. Grupo de Trabajo Mexicano COVID-/COM-MEC. Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV-2 Colegio Mexicano de Medicina Crítica. *Med Crit*. 2020;34:7-42.
6. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Szymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal HighFlow Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199:1368-76.
7. Mauri T, Carlesso E, Spinelli E, Turrini C, Corte FD, Russo R, et al. Increasing support by nasal high flow acutely modifies the ROX index in hypoxemic patients: A physiologic study. *J Crit Care*. 2019;53:183-5.
8. Lemiale V, Dumas G, Demoule A, Péne F, Kouatchet A, Bisbal M, et al. Performance of the ROX index to predict intubation in immunocompromised patients receiving high-flow nasal cannula for acute respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2021;11:17.
9. Yau CE, Lee DYX, Vasudevan A, Goh KJ, Wong E, Ho AFW, Lim DYZ. Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27:320.
10. Poopatpab S, Nuchpramol P, Phairatwet P, Lertwattanachai T, Trongtrakul K. The use of respiratory rate-oxygenation index to predict failure of high-flow nasal cannula in patients with coronavirus disease 2019-associated acute respiratory distress syndrome: A retrospective study. *PLoS One*. 2023;18:e0287432.
11. Olivares-Melgoza FM, Garrido-Herrera S, Sánchez-Hurtado LA. Índice ROX para predecir falla con dispositivos de bajo flujo en COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Suppl 3):S477-S483.
12. Hu M, Zou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y. Aplicación de cánula nasal de alto flujo en pacientes hipoxémicos con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1).
13. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: using the ROX index to predict success. *Respir Care*. 2021; 66:909-19.
14. Xu J, Yang X, Huang C, Zou X, Zhou T, Pan S, et al. A novel risk-stratification models of the high-flow nasal cannula therapy in COVID-19 patients with hypoxemic respiratory failure. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:607821.
15. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resourceconstrained setting: A multi-Centre prospective observational study. *E Clinical Medicine*. 2020;28:100570.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.