

Índice ROX y predictores de falla a puntas nasales de alto flujo en pacientes con COVID-19 e hipoxemia resistente

ROX index and predictors of failure to high-flow nasal prongs in COVID-19 patients and resistant hypoxemia.

Luis Alberto Revuelta-Rodríguez,¹ Dulce María Dector-Lira²

Resumen

OBJETIVO: Evaluar si existe asociación entre variables clínicas y falla al uso de puntas nasales de alto flujo en pacientes con hipoxemia resistente y COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, que incluyó pacientes mayores de 18 años ingresados en el área de terapia intensiva del Centro Médico Dalinde, Ciudad de México, de junio a diciembre de 2020 que contaran con PCR positiva para SARS-CoV-2 y que cumplieran la definición de enfermedad grave o enfermedad crítica con hipoxemia resistente. Los pacientes incluidos fueron sometidos a puntas nasales de alto flujo; se obtuvo el porcentaje de falla (necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte) o éxito (egreso hospitalario) y se analizó la asociación de cada variable entre pacientes con falla o éxito, así como el índice ROX (IROX), definido como la relación de la saturación de O₂ por pulsioximetría, la fracción inspirada de O₂ y la frecuencia respiratoria.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes. Hubo diferencia significativa en el IROX a los 7 días (4.14 vs 7.28), dímero D a las 72 horas (5.24 vs 1.68), ferritina a las 72 horas (1840.18 vs 1071.89), leucocitos a los 7 días (13.78 vs 8.66) y en la PCR inicial (167.75 vs 113.2), no así en el resto de las variables.

CONCLUSIONES: Hay variables que podrían ayudar a predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de fallar a las puntas nasales de alto flujo, evitando así el retraso en el manejo avanzado de la vía aérea.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; hipoxemia; ventilación mecánica invasiva.

Abstract

OBJECTIVE: To assess whether there is an association between clinical variables and failure to use high-flow nasal prongs in patients with refractory hypoxemia and COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: An observational, retrospective study was done including patients older than 18 years, admitted to the intensive care area of the Dalinde Medical Center, Mexico City, from June to December 2020, who had a positive PCR for SARS-CoV-2, who determined severe illness or critical illness with refractory hypoxemia and who underwent to high-flow nasal prongs; the percentage of failure (need for invasive mechanical ventilation or death) or success (hospital discharge) was obtained and the association of each variable among patients with failure or success was analyzed, as well as ROX index (IROX), defined as relation of O₂ saturation by pulse oximetry, fraction of inspired O₂ and respiratory rate.

RESULTS: There were included 50 patients. There was a significant difference in IROX at 7 days (4.14 vs 7.28), D-dimer at 72 hours (5.24 vs 1.68), ferritin at 72 hours (1840.18

¹ Terapia Intermedia.

² Jefatura de Terapia Intensiva. Centro Médico Dalinde, Ciudad de México.

Recibido: 4 de mayo 2022

Aceptado: 24 de junio 2022

Correspondencia

Luis Alberto Revuelta Rodríguez
betomedx@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Revuelta-Rodríguez LA, Dector-Lira DM. Índice ROX y predictores de falla a puntas nasales de alto flujo en pacientes con COVID-19 e hipoxemia resistente. Med Int Méx 2023; 39 (3): 423-429.

vs 1071.89), leukocytes at 7 days (13.78 vs 8.66) and in the initial PCR (167.75 vs 113.2), but not in the rest of the variables.

CONCLUSIONS: There are variables that could help predict which patients are at higher risk of failing high-flow nasal prongs, thus preventing delay in advanced airway management.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Hypoxemia; Invasive mechanical ventilation.

ANTECEDENTES

Durante la pandemia por COVID-19 la mortalidad en México fue de alrededor del 9%, con saturación del sistema de salud y necesidad de más camas de terapia intensiva disponibles, por lo que detectar factores que predigan falla o éxito al uso de puntas nasales de alto flujo podría ser de gran ayuda al clasificar a los pacientes con mayor riesgo de necesidad de intubación orotraqueal y estancia en terapia intensiva. Previamente se demostró que en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, el tratamiento con puntas nasales de alto flujo resulta en menor índice de necesidad de ventilación mecánica invasiva, menor índice de reintubación, de insuficiencia respiratoria posexubación y en menor mortalidad en comparación con oxigenoterapia convencional.^{1,2,3}

Asimismo, se han desarrollado herramientas para predecir la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica tratados con puntas nasales de alto flujo, para este motivo, se desarrolló el índice ROX (IROX), definido como la relación de la saturación de O₂ por pulsioximetría, la fracción inspirada de O₂ y la frecuencia respiratoria, y se han establecido puntos de corte para predecir

éxito y falla;^{4,5} sin embargo, hay poca información acerca de su utilidad en el contexto de la pandemia por COVID-19, ya que en un inicio la recomendación era evitarlas por el riesgo teórico de aerolización, cuestión que no se ha demostrado;⁶ debido a que la característica de esta infección es la hipoxemia grave en muchas ocasiones sin disnea, la tendencia actual es evitar la intubación sistemática en pacientes hipoxémicos con COVID-19⁷ y se han reportado casos en los que este dispositivo evita la intubación sistemática y disminuye la estancia hospitalaria, con porcentaje de falla de hasta el 63% en pacientes con relación PaFiO₂ < 200 mmHg; sin embargo, los datos son limitados, por lo que el objetivo de este estudio es determinar la utilidad de las puntas nasales de alto flujo para evitar ventilación mecánica invasiva y la utilidad del IROX en predecir falla o éxito en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.⁸

Por otro lado, se ha demostrado que variables demográficas como la edad avanzada y el sobrepeso, entre otros, así como la elevación de algunos marcadores serológicos, como proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, ferritina y linfopenia se asocian con peores desenlaces en pacientes con COVID-19;⁹⁻¹⁴ por lo que el objetivo de este trabajo es determinar si existe

asociación entre variables demográficas y clínicas y la falla al uso de puntas nasales de alto flujo en pacientes con hipoxemia resistente y COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, que incluyó pacientes mayores de 18 años ingresados en el área de terapia intensiva del Centro Médico Dailinde, Ciudad de México, de junio a diciembre de 2020 que contaran con PCR positiva para SARS-CoV-2, que cumplieran la definición de enfermedad grave (frecuencia respiratoria > 30 , $\text{SatO}_2 < 94\%$, $\text{PaFiO}_2 < 300$ mmHg y disnea) o enfermedad crítica (insuficiencia orgánica múltiple o choque séptico) con hipoxemia resistente ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 60\%$) y que fueron sometidos a puntas nasales de alto flujo; la decisión de inicio de puntas nasales de alto flujo u otro dispositivo la tomó el médico tratante.

Los criterios de exclusión fueron pacientes sometidos a intubación mecánica invasiva al ingreso o en menos de 24 horas del inicio de las puntas nasales de alto flujo. Se obtuvieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica o tabaquismo, si recibieron tratamiento antibiótico, inmunomodulador o esteroide; asimismo, se obtuvieron las siguientes variables clínicas: la relación inicial (al ingreso al servicio de urgencias) PaO_2 y FiO_2 (PaFiO_2), índice ROX, definido como la relación entre la saturación O_2 medida por pulsioximetría, la fracción inspirada de O_2 y la frecuencia respiratoria ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{RR}$) inicial, a las 24, 48, 72 horas y 7 días, leucocitos y linfocitos iniciales, a las 48, 72 horas y 7 días, dímero D, ferritina, procalcitonina y PCR iniciales y a las 48 y 72 horas.

Análisis estadístico

Se obtuvo el porcentaje de falla (necesidad de ventilación mecánica invasiva) y éxito (egreso

hospitalario); se analizó la asociación de cada variable entre pacientes con falla o éxito mediante la prueba χ^2 o prueba de Fisher; se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa GraphPad v6.

RESULTADOS

De junio 2020 a diciembre 2020 se incluyeron 50 pacientes con hipoxemia resistente y uso de puntas nasales de alto flujo, la edad promedio fue de 65.4 años (35-91), 14/50 pacientes tenían diabetes mellitus 2, 22/50 hipertensión arterial sistémica, 36/50 obesidad o sobrepeso, con IMC promedio de 27.9 (19-40.6) y 18/50 tenían hábito tabáquico. La PaFiO_2 de ingreso al servicio de urgencias fue en promedio de 174.36 mmHg (46-307), hubo falla al tratamiento con puntas nasales de alto flujo y necesidad de ventilación mecánica invasiva en 24 pacientes vs 26 que tuvieron éxito al uso de las mismas.

En cuanto a las variables demográficas, entre los pacientes con falla a tratamiento o éxito al uso de puntas nasales de alto flujo, no hubo diferencia significativa entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (6 vs 8, $p = 0.75$), hipertensión arterial sistémica (9 vs 13, $p = 0.4$), tabaquismo (10 vs 7, $p = 0.37$), administración de inmunomoduladores (11 vs 13, $p = 0.78$), administración de antibióticos (21 vs 20, $p = 0.46$), administración de esteroide (24 vs 25, $p = 1$); en cuanto a la edad, a pesar de que la proporción de falla fue mayor en pacientes mayores de 60 años que en menores de 40 años (15 vs 7, $p = 0.84$), no fue significativo; de manera similar, aunque la proporción de hombres vs mujeres con falla fue mayor (15 vs 9, $p = 0.6$), no fue significativo estadísticamente.

En cuanto al resto de las variables, no hubo diferencia significativa de acuerdo con el IMC (28.45 vs 27.45, $p = 0.41$), PaFiO_2 inicial (189.83 vs 160.07, $p = 0.14$), IROX inicial (4.79 vs 4.56,

$p = 0.63$), IROX a las 24 horas (4.21 vs 4.58, $p = 0.24$), IROX a las 48 horas (4.1 vs 4.66, $p = 0.13$), IROX a las 72 horas (4.5 vs 5.33, $p = 0.21$), existiendo diferencia significativa en el IROX a los 7 días (4.14 vs 7.28, $p = 0.017$), dímero D inicial (1.33 vs 2.79, $p = 0.23$), dímero D a las 48 horas (1.48 vs 3.7, $p = 0.17$), dímero D a las 72 horas con diferencia significativa (5.24 vs 1.68, $p = 0.04$), ferritina inicial (1117.17 vs 1162.54, $p = 0.88$), ferritina a las 48 horas (1398.42 vs 1156, $p = 0.60$), con diferencia significativa a las 72 horas (1840.18 vs 1071.89, $p = 0.03$), leucocitos iniciales (11.4 vs 9.97, $p = 0.16$), a las 48 horas (11.59 vs 11.26, $p = 0.78$), a las 72 horas (10.54 vs 10.73, $p = 0.88$), con diferencia significativa a los 7 días (13.78 vs 8.66, $p = 0.005$), linfocitos iniciales (748.75 vs 714.11, $p = 0.72$), linfocitos a las 48 horas (749.52 vs 644.34, $p = 0.4$), a las 72 horas (574.61 vs 612.3 $p=0.73$), a los 7 días (868.57 vs 734.76, $p = 0.5$), procalcitonina inicial (0.24 vs 0.21, $p = 0.61$) a las 48 horas (0.2 vs 0.17, $p = 0.64$), a los 7 días (0.1 vs 0.12, $p = 0.83$), hubo diferencia significativa en la PCR inicial (167.75 vs 113.2, $p = 0.04$), no así a las 48 horas (114.25 vs 80.61, $p = 0.25$) ni a las 72 horas (53.72 vs 48.79, $p = 0.81$). **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

De acuerdo con un estudio publicado en enero de 2020 en Wuhan, China, que incluyó 52 pacientes críticos con SARS-CoV-2, la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) fue del 81%, siendo del 50% en pacientes tratados con puntas nasales de alto flujo vs el 94% con ventilación mecánica invasiva; la recomendación inicial fue iniciar la ventilación mecánica invasiva (VMI) lo más pronto posible; sin embargo, esto se reconsideró debido a la poca evidencia de aerolización por las puntas nasales de alto flujo y a la limitación de la capacidad de recursos de las terapias intensivas y se demostró que en algunos pacientes el uso de puntas nasales de alto flujo evitaría la necesidad de VMI y con esto el incremento sus-

tancial en la mortalidad; en nuestro estudio 9/50 pacientes tenían SDRA grave al ingreso ($\text{PaFiO}_2 < 100$), entre estos pacientes hubo necesidad de VMI y mortalidad menores a las reportadas en pacientes con SDRA grave y COVID-19 y el 75% de los que tuvieron falla a tratamiento fallecieron, similar a lo reportado en pacientes con VMI; estos resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de Villanueva-Fernández, en el que el 33.3% tuvo necesidad de VMI, sin encontrar relación entre la gravedad de la hipoxemia y la predicción en el éxito de las puntas nasales de alto flujo.

Por otro lado el estudio original de Roca y colaboradores determinó un punto de corte de IROX mayor de 4.88 a las 12 horas del inicio para predecir éxito con un área bajo la curva (AUC) de 0.74, sensibilidad del 70.1%, especificidad del 72.4% y valor predictivo positivo del 89.4% con mejor área bajo la curva a las 18 y 24 horas con 0.83 y 0.87, respectivamente; sin embargo, en nuestro estudio no existió una relación entre el IROX desde el inicio y hasta las 72 horas con el riesgo de falla a las puntas nasales de alto flujo; sin embargo, a la semana sí existió diferencia significativa entre los que fallaron con promedio de 5.33 (3.3-12.7) vs los que tuvieron éxito con 7.28 (3.7-13.2). En un estudio similar encontraron que un IROX menor de 3 a las 2, 6 y 12 horas tuvo sensibilidad del 85.3% para identificar necesidad de terapia de alto flujo con cánula; como podemos observar en nuestro trabajo no encontramos diferencia en el IROX al ingreso y a las 12, 24, 48 y 72 horas entre los pacientes con falla al tratamiento con puntas nasales de alto flujo vs los que tuvieron éxito, únicamente hubo diferencia significativa a la semana de la evaluación del IROX.

En cuanto a las variables demográficas, aunque hay estudios que han demostrado que algunas variables como la obesidad o la hipertensión son factores de riesgo de peores desenlaces, en nuestro estudio no se encontró relación entre

Cuadro 1. Comparación de variables entre pacientes con falla o éxito al uso de puntas nasales de alto flujo

Variable	Falla a las puntas nasales de alto flujo (n = 24), promedio	Éxito a las puntas nasales de alto flujo (n = 26), promedio	Valor de p
Hombres	15	18	0.6 ^a
Mujeres	9	8	
Menores de 40 años	7	7	0.84 ^b
Mayores de 60 años	15	17	
Diabetes mellitus 2	6	8	0.75
Hipertensión arterial sistémica	9	13	0.4
Tabaquismo	10	7	0.37
Inmunomoduladores ^c	11	13	0.78
Antibióticos	21	20	0.46
Esteroides	24	25	1
IMC	28.45	27.45	0.41
PaFiO ₂ inicial	189.83	160.07	0.14
IROX inicial	4.79	4.56	0.63
IROX 24 horas	4.21	4.58	0.24
IROX 48 horas	4.1	4.66	0.13
IROX 72 horas	4.5	5.33	0.21
IROX 7 días	4.14	7.28	0.017
Dímero D inicial	1.33	2.79	0.23
Dímero D 48 horas	1.48	3.7	0.17
Dímero D 72 horas	5.24	1.68	0.04
Ferritina inicial	1117.17	1162.54	0.88
Ferritina 48 horas	1398.42	1156	0.6
Ferritina 72 horas	1840.18	1071.89	0.03
Leucocitos iniciales	11.4	9.97	0.16
Leucocitos 48 horas	11.59	11.26	0.78
Leucocitos 72 horas	10.54	10.73	0.88
Leucocitos 7 días	13.78	8.66	0.005
Linfocitos iniciales	748.75	714.11	0.72
Linfocitos 48 horas	749.52	644.34	0.4
Linfocitos 72 horas	574.61	612.3	0.73
Linfocitos 7 días	868.57	734.76	0.5
Procalcitonina inicial	0.24	0.21	0.61
Procalcitonina 48 horas	0.2	0.17	0.64
Procalcitonina 7 días	0.1	0.12	0.83
PCR inicial	167.75	113.2	0.04
PCR 48 horas	114.25	80.61	0.25
PCR 72 horas	53.72	48.79	0.81

^a Comparando hombres vs mujeres.

^b Comparando menores de 40 vs mayores de 60 años.

^c Tocilizumab o baricitinib.

la falla al tratamiento y el sexo o la existencia o ausencia de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, obesidad, administración de antibióticos, administración de esteroide o de terapia inmunosupresora y, aunque hubo una proporción mayor de falla al tratamiento en pacientes mayores de 60 años comparados con pacientes de 40 a 60 y menores de 40 años, esto no fue estadísticamente significativo.

Por último, en cuanto a marcadores séricos, diversos análisis han demostrado que los pacientes con elevación del dímero D, hiperferritinemia, aumento de PCR, linfopenia y procalcitonina elevada tienen peores desenlaces,⁹⁻¹⁴ en nuestro estudio una mayor concentración de dímero D y de ferritina a las 72 horas tuvo correlación significativa con falla al tratamiento; asimismo, los pacientes con falla al tratamiento tenían significativamente valores más elevados de PCR de forma inicial y de leucocitos a los 7 días. En cuanto a las limitaciones del estudio, es un estudio retrospectivo con una muestra pequeña, con falta de estandarización en el manejo por parte de cada médico tratante.

CONCLUSIONES

La intubación endotraqueal puede evitarse en pacientes hipoxémicos, con alto porcentaje de éxito, incluso en aquéllos con SDRA grave y COVID-19 y, a diferencia de estudios previos, no existe correlación entre el índice IROX y falla al tratamiento con puntas nasales de alto flujo; no se encontraron variables demográficas que implicaran mayor riesgo de falla al tratamiento y, aunque existe mayor grado de falla al tratamiento en pacientes hombres y en mayores de 60 años, no se encontró significación estadística; asimismo, la elevación temprana (< 72 horas) de dímero D, PCR y ferritina y la elevación tardía de leucocitos (a los 7 días) se asocian con mayor falla al tratamiento con puntas nasales de alto flujo.

REFERENCIAS

1. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Robert R. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-2196. doi: 10.1056/NEJMoa1503326.
2. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients after planned extubation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23: 1-12. doi: 10.1186/s13054-019-2465-y.
3. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2017; 21: 1760-8. doi: 10.1186/s13054-017-1760-8.
4. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016; 35: 200-205. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.
5. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, Ricard JD. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368-1376. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
6. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; 55 (5): 2000892. doi: 10.1183/13993003.00892-2020.
7. Villarreal-Fernandez E, Patel R, Golamari R, Khalid M, DeWaters A, Haouzi P. A plea for avoiding systematic intubation in severely hypoxemic patients with COVID-19-associated respiratory failure. *Critical Care* 2020; 24: 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03063-6>.
8. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann. Intensive Care* 2020; 10: 1-5. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
9. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, Zheng X. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020; 148. doi: 10.1017/S095026882000179X.
10. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Cao, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

12. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. *Int J Lab Hematol* 2020; 43: 324-328. doi: 10.1111/ijlh.13354.
13. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J Crit Care Med* 2021; 25: 77. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23706.
14. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34: e23618. doi: 10.1002/jcla.23618.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.