

Utilidad del Índice ROX Como Predictor de Fallo Respiratorio, Mortalidad y Complicaciones en Pacientes con COVID-19 Sin Soporte Ventilatorio Invasivo, Estudio Unicentrico

Reporte de Caso

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento¹, Jhon Fredy Castillo-Blanco², Juan Sebastian Theran-Leon³, Raimondo Caltagirone-Miceli¹ y Melissa Julieth Aguas-Cantillo²

¹ Universidad de los Andes. Médico Internista

² Universidad de Santander. Médico General

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Médico Epidemiólogo Residente de Medicina Familiar

Fecha de recepción del manuscrito: 31/Mayo/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 19/Julio/2022

Fecha de publicación: 01/Agosto/2022

DOI: 10.5281/zenodo.6949776

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Resumen—Introducción: El uso del índice de ROX en pacientes COVID-19 permite evaluar aquellos con alto riesgo de fallo ventilatorio, sin embargo, no ha sido validado abiertamente en pacientes que usen mascarilla con reservorio tipo Hudson. **Pacientes y Métodos:** estudio retrospectivo de 306 adultos infectados por SARS-CoV2 mediante prueba antigénica o molecular. El objetivo principal fue evaluar el papel del índice ROX como predictor de fallo respiratorio y mortalidad. En el análisis estadístico inferencial se utilizarán como medidas de asociación las razones de momio OR con sus intervalos de confianza superiores al 95%. Se evaluaron a las variables cualitativas a través de la prueba Chi cuadrado o con prueba exacta de Fisher, y en caso de las variables numericas o cuantitativas se usó la prueba T de Student o Mann-Whitney. **Resultados:** La mayor frecuencia en género Masculino 78% y Femenino 22%, los valores del ROX fueron mayores en supervivientes a las 2 h 5,8 (4.7 - 6.9), con relación a los fallecidos 4,5 (3,6 - 5,6). Igualmente, a las 12 h los valores fueron mayores en el grupo de supervivientes 7.8 (5.2 - 8.7) con relación a los fallecidos 4.9 (3.8 - 6.0). El odds ratio ajustado por edad y genero del índice ROX fue a las 2 h 8,5, IC (2,0 - 91,4) y a las 12 h de 17,6, IC (2,8 - 93,6). **Discusión:** El presente estudio mostró una correlación entre el índice ROX y grupos etarios más longevos, mostrando una mayor mortalidad en aquellos mayores de 70 años y mayor índice de comorbilidades y ROX más bajos. **Conclusiones:** El índice ROX en este estudio ha demostrado ser un evaluador fiable de mortalidad en COVID-19, se requieren de estudios con grupos de pacientes más amplios para poder validar los resultados aquí encontrados. **Rev Med Clin 2022;6(2):e01082206015**

Palabras clave—Neumonía, Riesgo, Ventilación mecánica, Respiración

Abstract—Utility of ROX Index as a Predictor of Respiratory Failure, Mortality and Complications in Patients with COVID-19 Without Invasive Ventilatory Support, Unicentric Study

Introduction: The use of the ROX index in COVID-19 patients allows evaluating those with a high risk of ventilatory failure, however, it has not been openly validated in patients who use a mask with a Hudson-type reservoir. **Patients and Methods:** retrospective study of 306 adults infected with SARS-CoV2 by antigenic or molecular test. The main objective was to evaluate the role of the ROX index as a predictor of respiratory failure and mortality. In the inferential statistical analysis, the odds ratios OR with their confidence intervals greater than 95% will be used as association measures. Qualitative variables were evaluated using the Chi-square test or Fisher's exact test, and in the case of numerical or quantitative variables, the Student's t-test or Mann-Whitney test was used. **Results:** The highest frequency in male gender 78% and female 22%, the ROX values were higher in survivors at 2 h 5.8 (4.7 - 6.9), in relation to the deceased 4.5 (3.6 - 5.6). Similarly, at 12 h the values were higher in the group of survivors 7.8 (5.2 - 8.7) in relation to the deceased 4.9 (3.8 - 6.0). The age- and gender-adjusted odds ratio of the ROX index was 8.5, CI (2.0 - 91.4) at 2 h and 17.6, CI (2.8 - 93.6) at 12 h. **Conclusion:** The present study showed a correlation between the ROX index and older age groups, showing higher mortality in those older than 70 years and a higher rate of comorbidities and lower ROX. **Conclusions:** The ROX index in this study has proven to be a reliable evaluator of mortality in COVID-19, studies with larger groups of patients are required to validate the results found here. **Rev Med Clin 2022;6(2):e01082206015**

Keywords—Pneumonia, Risk, Mechanical ventilation, Respiration

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que surgió por primera vez en China en diciembre de 2019 y provocó una pandemia mundial.¹ Aproximadamente un 10 a 20% de los pacientes ingresados en un hospital requieren de cuidados intensivos, la mayoría de los cuales se someten a ventilación mecánica (VM) por neumonía complicada por hipoxemia grave.² La cánula nasal de alto flujo (CNAF) y la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) son tratamientos reconocidos para la insuficiencia respiratoria hipoxémica causada por neumonía adquirida en la comunidad (NAC).^{3,4} La CNAF y la CPAP pueden representar una terapia definitiva que evita la VM innecesaria o proporciona un apoyo respiratorio de puente que compensa la necesidad de una VM inmediata, preservando los recursos finitos de cuidados críticos. Sin embargo, los costos del sistema como la CNAF, así como el CPAP y la baja disponibilidad de este en las instituciones de salud de los países en vías de desarrollo obligan a considerar el uso de otros dispositivos como la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson en los pacientes que presentan hipoxemia refractaria a los sistemas de bajo flujo. La relación del índice de saturación de oxígeno (ROX) se utiliza para predecir el fracaso de la CNAF en el tratamiento de la NAC.⁵⁻⁷ Hay pocos datos publicados que describan el uso del índice ROX para guiar el uso de CNAF para tratar la insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19 y más escasos los estudios donde se utilice el sistema denominado como mascarilla con reservorio, o tipo Hudson; El índice ROX se desarrolló como una prueba simple de cabecera para predecir el fracaso de la CNAF y la necesidad de VM, aunque es probable que los pacientes con neumonía viral estuvieran subrepresentados en los estudios de derivación y validación.⁸

MANEJO EN UCI COVID 19

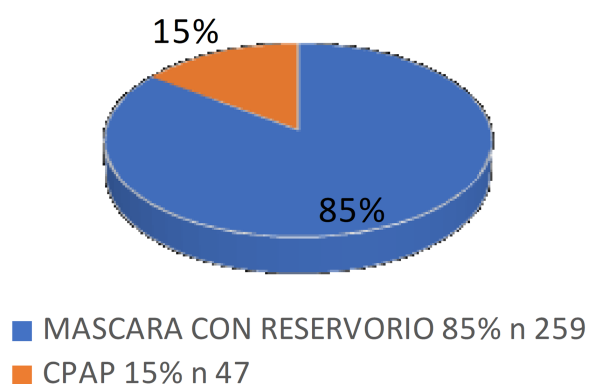


Figura 1: Porcentajes de uso de mascarilla con reservorio, o tipo Hudson y de CPAP de los pacientes ingresados en el estudio.

Datos de contacto: Luis Andrés Dulcey-Sarmiento, Bucaramanga Colombia Santander, Tel: +(601) 339 49 49, luismedintcol@gmail.com

El objetivo fue evaluar el valor predictivo del índice ROX en pacientes ingresados en el periodo de Julio 2020 a enero 2021. Determinar su poder de dictaminar riesgo de muerte y de requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio cumplió con todas las normas éticas internacionales expuestas en la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética donde se desarrolló. El acta por parte del comité de Ética de la Universidad de los Andes fue aprobada en fecha 25 de mayo de 2021.

REQUERIMIENTO DE VENTILACION MECANICA INVASIVA A 30 DIAS

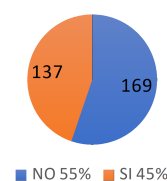


Figura 2: Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en el seguimiento a 30 días.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en individuos con COVID-19 confirmado por laboratorio a través de pruebas moleculares o antigénicas, que fueron atendidos en una Unidad de aislamiento respiratorio de cuidados intermedios o intensivos en una institución de salud en Piedecuesta Santander Colombia entre Julio de 2020 y enero de 2021.

Dentro de los criterios de selección se incluyeron pacientes mayores de 18 años que tuvieran ingreso a cuidado intensivo o intermedio que aceptasen participar en el estudio. Dentro de los criterios de inclusión se identificaron pacientes que recibieron mascarilla con reservorio, o tipo Hudson, presión continua de la vía aérea (CPAP) o ventilación mecánica (VM).

Las historias clínicas reflejaban los datos demográficos capturados y los parámetros clínicos y respiratorios. De 405 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado por laboratorio durante el período de estudio, 306 individuos (306/405, 76%) ingresados a UCI fueron elegibles para mascarilla con reservorio, o tipo Hudson o CPAP según lo determinado por los médicos tratantes de acuerdo con las pautas nacionales e internacionales.⁹

De ellos 259 personas recibieron solo mascarilla con reservorio, o tipo Hudson (85%), 47 (15%) recibieron combinación con CPAP. Se excluyeron pacientes embarazadas, pediátricos, pacientes con negación de participación en el estudio.

Dentro de las variables se utilizaron el género, los grupos etarios agrupados por 3 categorías de acuerdo a la edad menores de 60, entre 60 y 70 y aquellos mayores de 70 años, el índice de comorbilidades de Charlson con 3 categorías a

mencionarse aquello con menos de 1 comorbilidad, entre 1 y 4 o más de 4 comorbilidades, la PAFI o correlación entre la PO₂ arterial de oxígeno y la fracción inspirada del mismo y finalmente el índice ROX como herramienta de estratificación de fallo respiratorio el cual fue desarrollado por el Dr. Roca y Col10 el cual toma en cuenta la oximetría junto a las frecuencias respiratorias y la fracción inspirada de oxígeno para ayudar en la predicción de resultados clínicos de pacientes tratados con (Cánula nasal de alto flujo) CNAF.

SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES (n 96/137) BAJO VENTILACION MECANICA A 30 DIAS

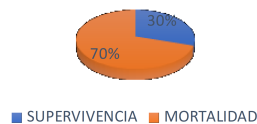


Figura 3: Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y mortalidad a 30 días de seguimiento.

Este se calcula por la relación de saturación de oxígeno (SatO₂) medida por oximetría de pulso y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) sobre frecuencia respiratoria (FR). El mejor punto de corte para el índice ROX se estimó en 4,88, constituyendo un predictor de éxito, lo que significa que es poco probable que el paciente progrese a necesitar ventilación mecánica. En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, un índice ROX mayor o igual a 4,88 medido después de 12 horas de CNAF se asoció significativamente con un menor riesgo de requerir VMI. La precisión de predicción del índice de ROX aumentó con el tiempo (2, 6 y 12 horas). Los pacientes con distrés respiratorio agudo establecido deben pasar rápidamente a la ventilación mecánica y ser tratados según las recomendaciones de manejo ventilatorio publicadas por diversos autores y guías al respecto.

El presente trabajo se inició con el análisis de las variables sociodemográficas mediante un análisis descriptivo; así en las variables cualitativas se obtuvo frecuencias, porcentajes y gráficos de barras o circulares; mientras que en las variables cuantitativas se obtuvo la media, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar, gráficos de histogramas.

En el análisis estadístico inferencial necesario para comparar la población de estudio dividida en condición final (alta – fallecido) se utilizarán como medidas de asociación las razones de momio OR con sus intervalos de confianza superiores al 95%; se evaluaron a las variables cualitativas a través de la prueba Chi cuadrado o con prueba exacta de Fisher, y en caso de las variables numéricas o cuantitativas se usó la prueba T de Student o Mann-Whitney, en las cuales un valor p menor de 0.05 nos indicaba una significancia estadística al ser correlacionadas. Las variables de índices de oxigenación se analizaron con la construcción de las curvas ROC comparándose con el desenlace del requerimiento o no de soporte ventilatorio, calculándose con diferentes puntos de corte la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor

predictivo negativo y razón de verosimilitud positiva y negativa. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS (versión 25).

RESULTADOS

La mayoría de las personas que recibieron mascarilla con reservorio, o tipo Hudson o CPAP experimentaron resultados graves, definidos como mortalidad o VM a los 30 días de seguimiento, para ventilación mecánica (137/306, 45%) y para mortalidad (96/137, 70%) en el caso de los pacientes que requirieron de soporte ventilatorio (Figura 1).

La figura 2 muestra el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en seguimiento a 30 días.

La figura 3 muestra el Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y mortalidad a 30 días de seguimiento.

Para las personas ingresadas, la mediana de los índices ROX tanto en fallecidos como supervivientes a las 2 horas fueron (4,5 (3,6 - 5,6) frente a 5,8 (4,7 - 6,9), p <0.001) y a las 12 horas (4,9 (3,8 - 6,0) vs 7,8 (5,2 - 8,7), p = <0.001) (Tabla 1).

Variable
Total en número de pacientes
306 (n)
Edad en años y medias
59 (53-75)
Género
Masculino 77,77% - Femenino 22,22%
Índice de comorbilidades de Charlson
Menos de 1 n= 89/306 (29.08%)
Entre 1 y 4 n= 166/306 (54.57%)
Mas de 4 n= 50/306 (16.33%)
PAFI al ingreso
101-7 mmHg (65.4-187-3)
Comorbilidades respiratorias
Asma n= 38/306 (%)
EPOC n= 65/306 (%)
Patologías cardiovasculares
Insuficiencia cardiaca n= 96/306 (22.5%)
Hipertensión n= 108/306 (35.29%)
Cardiopatía isquémica n= 57/306(18.6%)
Diabetes n= 73/306 (23.85%)
Obesidad n= 38/306 (12.41%)
Neoplasias n= 7/306 (2.28%)
Enfermedad neurológica n= 47/306 (15.35%)
VIH/SIDA n= 9/306 (2.94%)

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ÍNDICE DE CHARLSON, ASÍ COMO PAFI DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

La tabla 2 refleja los valores de los índices de ROX ajustados por edad y sexo a las 2 horas (OR 8,5, IC 2,0 - 91,4) y 12 horas (OR 17,6, IC 2,8 - 93,6) después del inicio de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson.

Variable	Supervivientes mediana (RIQ)	Fallecidos mediana (RIQ)
ROX a las 2h	5.8 (4.7-6.9)	5.4 (3.6-5.6)
ROX a las 12h	7.8 (5.2-8.7)	4.9 (3.8-6.0)
Valor Estadístico	p<0.001	p<0.001

TABLA 2: MEDIANA Y RIQ (RANGO INTERQUARTIL) DEL ÍNDICE DE ROX EN FALLECIDOS Y SUPERVIVIENTES A LAS 2 Y 12 H DE INGRESO.

El Índice ROX menor que 4.88 a las 2 horas después del inicio de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson, mostro los resultados en cuanto a odds ratio reflejados en la tabla 3.

Variable	OR (IC95 %)	Análisis Estadístico
ROX a las 2h	8.5 (2.0-91.4)	p<0.001
ROX a las 12h	17.6 (2.8-93.6)	p<0.001

TABLA 3: ÍNDICE ROX AJUSTADO POR EDAD Y GENERO A LAS 2 Y 12 H DE INGRESO DEL PACIENTE CON SU CORRESPONDIENTE OR (ODD RATIO) E IC95 % (INTERVALO DE CONFIANZA AL 95 %).

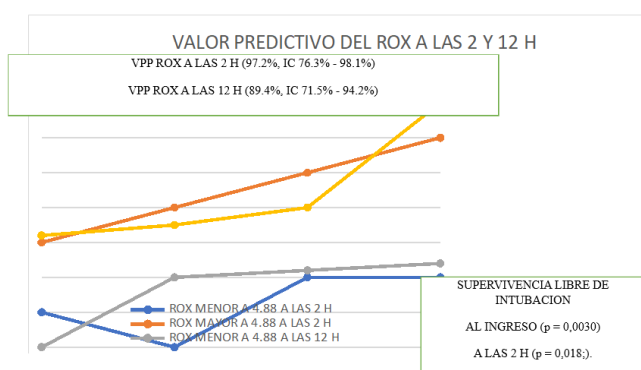


Figura 4: Valor predictivo del índice ROX a las 2 y 12 h en fallecidos y supervivientes.

La tabla 5 refleja la correlación entre comorbilidades e índice ROX y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio existió una mayor frecuencia de COVID-19 en el género Masculino 78 % con relación al Femenino 22 %. La principal comorbilidad fue Hipertensión n=108/306 (35.29%), en segundo lugar, Diabetes n=73/306 (23.85 %) y en tercer lugar Insuficiencia cardiaca n=69/306 (22.5 %). Neoplasias y VIH-SIDA fueron las menos frecuentes.

Se encontró que los valores del índice de ROX fueron mayores en el grupo de supervivientes a las 2h 5.8 (4.7-6.9), con relación al grupo de los fallecidos (4.5 (3.6-5.6)). Igualmente, a las 12h los valores fueron mayores en el grupo de supervivientes 7.8 (5.2-8.7) con relación a los fallecidos (4.9 (3.8-6.0)). El Valor predictivo negativo del índice ROX a las 2h fue (97.2 %, IC 76.3 %-98.1 %) y a las 12h fue de (89.4 %, IC 71.5 %-94.2 %).

El Odds ratio ajustado por edad y genero del índice ROX fue a las 2h 8.5, IC (2.0-91.4) y a las 12h de 17.6, IC (2.8-93.6). Se observo que la mortalidad acumulada en los mayores de 70 años dobla a los menores de 60 años dato concordante con otros estudios realizados. El índice de comorbilidades de Charlson demostró que tener un mayor número de comorbilidades incrementaba la mortalidad.

El Índice ROX menor que 4.88 a las 2 horas después del inicio de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson, tuvo el valor predictivo más alto para el resultado severo (97.2 %, IC 76.3 %-98.1 %) de las variables respiratorias analizadas.

Para las personas que recibieron también CPAP, un índice de ROX menor de 4.88 fue un fuerte predictor de complicaciones con un resultado severo, así como de mortalidad. El uso del índice ROX sobre la base de la idoneidad ha sido ampliamente utilizada incluso en entornos de altos recursos.^{11,12} Es fundamental explorar el papel y los resultados de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson y CPAP en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica por COVID-19 en pacientes que presentan riesgo de fallo ventilatorio.

Como se esperaba, las personas con mayor mortalidad eran quienes superaban los 70 años en comparación con los menores de 60 años, (p<0.001), los primeros más frágiles y con mayores comorbilidades.

Para los pacientes que recibieron mascarilla con reservorio, o tipo Hudson, la supervivencia libre de intubación se redujo significativamente para las personas con índice ROX inferior a 4.88 en el momento de su cálculo (p= 0.0030) y a las 2 horas (p = 0.018).

En la tabla 5 al realizar la correlación entre comorbilidades e índice ROX y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio se apreció que en el grupo de menos de 1 n=89/306, (29.08 %) teniendo valores de índice de ROX de 5.42 con desviaciones estándar entre (3.54-6.5) la mortalidad era del 9 %. En el grupo de entre 1 y 4 comorbilidades n=167/306 (54.57 %) los valores de índice de ROX eran de 4.2. con desviaciones estándar entre (3.1-5.3) la mortalidad acumulada era del 21 %. Finalmente, el grupo con más de 4 comorbilidades n=50/306, (16.33 %) presento los niveles de índice ROX más bajos 2.88 con desviaciones estándar entre (2.43-3.33) siendo el que monstruo la mayor mortalidad estimada en un 64 %.

Grupo Etario	Índice de ROX	Mortalidad	Valor Estadístico
Menores de 60 años, n=148 (48 %)	4.98 (4.62-6.8)	32 %	p<0.001
Entre 60 y 70 años, n=117 (38 %)	4.32 (3.8-5.2)	57 %	p<0.001
Mayores de 70 años, n=41 (14 %)	3.88 (3.1-4.2)	84 %	p<0.001

TABLA 4: CORRELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS ETARIOS, ÍNDICE ROX Y MORTALIDAD ACUMULADA DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL ESTUDIO.

Grupo Etario	Índice de ROX	Mortalidad	Valor Estadístico
Menos de 1, n=89/306 (29.08 %)	5.42 (3.54-6.5)	9 %	p<0.001
Entre 1 y 4, n=167/306 (54.57 %)	4.2 (3.1-5.3)	21 %	p<0.001
Mas de 4, n=50/306 (16.33 %)	2.88 (2.43-3.33)	64 %	p<0.001

TABLA 5: CORRELACIÓN ENTRE COMORBILIDADES E ÍNDICE ROX Y MORTALIDAD ACUMULADA DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL ESTUDIO.

CONCLUSIONES

Es de destacar que una variable propuesta para evaluar éxito o fracaso en fallo respiratorio es el índice ROX (IROX), que combina oxigenación (SpO₂/FiO₂) y trabajo respiratorio (FR). Su validez en neumonía COVID-19 tiene una alta sensibilidad para predecir el fracaso de la terapia y se relaciona con una alta mortalidad.¹³

Durante el síndrome de distrés respiratorio agudo, atípico que produce el COVID-19, los pacientes suelen mostrar una mecánica pulmonar relativamente bien conservada que no coincide con la gravedad de la hipoxemia. En este punto convergen varios mecanismos tales como: la desregulación de la perfusión pulmonar y la vasoconstricción hipóxica y la afectación del cuerpo carotídeo que condicionan fallo respiratorio de persistir dicho deterioro.¹⁴

Se evidencio una correlación estadística bastante significativa entre la presencia de mortalidad, niveles de índice ROX más bajos y mayor frecuencia de comorbilidades como lo reflejan otros estudios.¹⁵ Dicha correlación se encuentra relacionada con la mayor fragilidad de estos pacientes, niveles de oxigenación más bajos de base, así como más complicaciones.

El interés de realizar este estudio radica en que es prácticamente inexistente la literatura al respecto de la utilidad del índice ROX en pacientes que utilizan mascarillas con reservorio, dado que el entorno de nuestra región y la limitación de recursos obligo a considerar como alternativas a la cánula nasal de alto flujo el primer dispositivo antes señalado.

Nuestro estudio sugiere que el índice ROX es un predictor útil del fracaso respiratorio clínico o gasométrico en la insuficiencia respiratoria por COVID-19, este ha sido explorado y validado específicamente con la cánula nasal de alto flujo, para identificar de forma temprana a los pacientes que probablemente requieran Ventilación Mecánica, sin embargo, en el caso de mascarilla con reservorio son escasos los reportes al respecto resaltando por ello la originalidad de nuestro estudio.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y unicéntrico. Había una serie de variables registradas de forma inadecuada en las notas electrónicas. Falta datos de observación clínica; sin embargo, estos datos faltantes se destacan claramente en nuestros resúmenes y no impiden el análisis.

Nuestros datos estadísticos realizados evaluados en la población incluida apoyan el uso de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson guiado por el índice ROX en personas que presenten predictores de severidad. Se aprecia como fortaleza en nuestro estudio la facilidad de su aplicación y como ello ayudo en la toma de decisiones en cuanto a manejo de los pacientes con COVID-19 grave.

Se justifica realizar estudios de validación prospectivos en este contexto ajustados a nuestra realidad nacional y regional para extrapolar los resultados y de esa manera ampliar nuestro conocimiento de nuevas herramientas que permitan obtener los mejores resultados al respecto sobre el manejo de tan compleja patología. Se requieren más estudios para caracterizar el papel del Índice ROX en nuestras latitudes para la estratificación del riesgo de falla ventilatoria y así poder guiar el manejo de recursos y la toma de decisiones incluida el momento exacto para iniciar la ventilación mecánica.

FINANCIAMIENTO

Estudio realizado de forma autónoma por los investigadores con la ayuda en asesoría estadística, metodológica y participación del comité de ética de la Universidad de los Andes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los presentes evaluadores no presentan conflicto de interés alguno con la realización de este estudio.

REFERENCIAS

- [1] Roca O, Messika J, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016 Oct; 35:200-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022.

- [2] Roca O, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. DOI: 10.1164/rccm.201803-0589OC.
- [3] Chandel A, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care.* 2021 Jun;66(6):909-919. DOI: 10.4187/respcare.08631.
- [4] Goh KJ, et al. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care.* 2020 Jun 22;8:41. DOI: 10.1186/s40560-020-00458-z.
- [5] Suliman LA, et al. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Adv Respir Med.* 2021;89(1):1-7. DOI: 10.5603/ARM.a2020.0176.
- [6] Karim HMR, Esquinas AM. Success, or Failure of High-Flow Nasal Oxygen Therapy: The ROX Index Is Good, but a Modified ROX Index May Be Better. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jul 1;200(1):116-117. DOI: 10.1164/rccm.201902-0419LE.
- [7] Mauri T, et al. Increasing support by nasal high flow acutely modifies the ROX index in hypoxemic patients: A physiologic study. *J Crit Care.* 2019 Oct; 53:183-185. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.020.
- [8] Hill NS, et al. Predicting Outcomes of High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome. An Index that ROX. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1300-1302. DOI: 10.1164/rccm.201901-0079ED.
- [9] Lee CU, et al. The index of oxygenation to respiratory rate as a prognostic factor for mortality in Sepsis. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep 24: S0735-6757(20)30849-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.052.
- [10] Roca O, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1368-1376. DOI:10.1164/rccm.201803-0589OC.
- [11] Panadero C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med.* 2020 Sep 16;15(1):693. DOI: 10.4081/mrm.2020.693.
- [12] Hu M, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2020 Dec 24;20(1):324. DOI: 10.1186/s12890-020-01354-w.
- [13] Chandel A., Patolia S., Brown A.W., Collins A.C., Sahjwani D., Khangoora V. High-flow nasal cannula in COVID-19: Outcomes of application and examination of the ROX index to predict success. *Respir Care.* 2020 Dec;66:909-919. DOI: 10.4187/respcare.08631.
- [14] Lambermont B., Davenne E., Maclot F., Delvenne P. SARS-CoV-2 in carotid body. *Intensive Care Med.* 2021;47:342-343. DOI: 10.1007/s00134-021-06351-z.
- [15] Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.