



**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFECTIVIDAD PRONÓSTICA DEL ÍNDICE ROX COMO
PREDICTOR DE FALLA TERAPÉUTICA CON CÁNULA NASAL DE ALTO FLUJO (CNAF)
EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19**

Trabajo de investigación para optar al título de

MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

Presentado por

DANIELA RAMIREZ MANTILLA MD.

Daniela.ramirezm@urosario.edu.co

CAMILO ERNESTO PEREZ REYES MD.

Camilo.e.perez@urosario.edu.co

Tutor

MARIA CRISTINA OSPINA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CES

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JULIO 10 DEL 2023

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN.....	8
2.	INTRODUCCIÓN.....	9
3.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	11
3.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.2.	JUSTIFICACIÓN.....	14
3.3.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
3.3.1.	<i>Pregunta principal de investigación.....</i>	16
3.3.2.	<i>Preguntas secundarias de investigación.....</i>	16
4.	MARCO TEÓRICO.....	17
4.1.	HISTORIA Y VIROLOGÍA DEL SARS-COV2 (COVID-19).....	17
4.2.	FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	19
4.3.	ÍNDICE ROX.....	22
4.4.	DESENLACES Y APLICACIONES DEL ÍNDICE ROX.....	26
5.	OBJETIVOS.....	27
5.1.	OBJETIVO GENERAL.....	27
5.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
6.	METODOLOGÍA.....	28
6.1.	DISEÑO.....	28
6.2.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
6.2.1.	<i>Según el tipo de estudio o análisis realizado.....</i>	29
6.2.2.	<i>Según la población incluida en los estudios.....</i>	29
6.3.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	30
6.3.1.	<i>Según el tipo de estudio o análisis realizado.....</i>	30
6.3.2.	<i>Según la población incluida en los estudios.....</i>	30
6.4.	BÚSQUEDA Y CODIFICACIÓN DE LA LITERATURA.....	31
6.4.1.	SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	31
6.4.2.	CODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	32
6.4.3.	EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	33
6.5.	CONTROL DE ERRORES Y SEGSOS.....	34
6.6.	DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.....	34
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
8.	RESULTADOS.....	35
8.1.	SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS.....	35
8.2.	CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	36
8.3.	RESUMEN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS.....	38

8.3.1.	VARIABLES PRIMARIAS	38
8.3.2.	VARIABLES SECUNDARIAS	42
8.4.	EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	44
9.	DISCUSIÓN	45
10.	CONCLUSIONES	48
11.	REFERENCIAS.....	49
12.	ANEXOS.....	57
12.1.	ANEXO 1: REPORTE DE BÚSQUEDAS ELECTRÓNICAS	57
12.2.	RESUMEN DE ESTUDIOS EXCLUIDOS	61
12.2.1.	ANEXO 2.1: RESUMEN DE ESTUDIOS EXCLUIDOS - FASE DE SCREENING	61
12.2.2.	ANEXO 2.2: RESUMEN DE ESTUDIOS EXCLUIDOS - FASE DE ELECCIÓN	72

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 – Características clínicas de la cohorte de entrenamiento (Roca, et. al.)	24
Tabla 2 – Cálculos estadísticos para grupo en diferentes periodos de tiempo (Roca, et. al.)	25
Tabla 3 – Estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura	37
Tabla 4 – Métodos estadísticos utilizados en cada estudio incluido	38
Tabla 5 – Resultados y conclusiones de los estudios frente a la efectividad diagnóstica general del índice ROX	40
Tabla 6 – Resultados y conclusiones de los estudios frente a la efectividad diagnóstica del índice ROX para diferentes periodos de tiempo	41
Tabla 7 – Características demográficas y antecedentes de los pacientes para grupo de desenlace	43
Tabla 8 – Evaluación del riesgo de sesgo en cada artículo según la QUIPS tool	44

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 – Proceso de replicación viral del COVID-19.....	19
Ilustración 2 – Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.....	36

1. RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) generado por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) es una patología emergente que ha provocado desafíos a nivel mundial para el diagnóstico, seguimiento, tratamiento y manejo de complicaciones asociadas. Dentro de la literatura existen pocas escalas de predicción de severidad clínica y falla terapéutica en este contexto, por lo cual el uso del índice ROX ha sido utilizado y validado durante esta pandemia como predictor en falla terapéutica con cánula nasal de alto flujo (CNAF).

Metodología: La presente es una investigación cuantitativa con enfoque retrospectivo y descriptivo. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos dentro de la literatura médica para evaluar la eficacia del índice ROX como predictor de falla terapéutica con CNAF a partir de la interpretación de valores estadísticos. Se utilizaron términos MeSH (ROX, index, COVID – 19) para la estandarización de los términos de búsqueda y se aplicarán criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios a ser analizados.

Resultados: En general, los grupos que presentaron fracaso terapéutico con la terapia con CNAF tuvieron en promedio valores de índice ROX menores al grupo de éxito y, en su mayoría, una edad promedio menor y menores prevalencias de hipertensión arterial y diabetes mellitus. La heterogeneidad, las características metodológicas del estudio y el riesgo de sesgo de confusión imposibilitaron la realización de otros análisis considerados inicialmente como significativos y de alto valor científico para el problema en cuestión.

Conclusiones: Para evaluar la efectividad diagnóstica del índice ROX como predictor de fracaso terapéutico a la terapia con CNAF en pacientes con enfermedad crítica de etiología pulmonar por COVID-19 se requieren estudios con características metodológicas similares. Se considera indispensable la estandarización de los tiempos de medición y puntos de corte para disminuir la heterogeneidad entre estudios y facilitar así la realización del análisis de la validez estadística del índice ROX.

Palabras Clave: SARS-CoV 2, neumonía, índice ROX, ventilación mecánica, cánula nasal de alto flujo, falla terapéutica.

2. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-CoV2 (COVID-19) fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia desde marzo de 2020, generando en Colombia un gran reto para la salud pública [1]. Según el reporte epidemiológico del mes de junio de 2023 de la Organización Mundial de la Salud, la infección por COVID-19 ha generado 767,726,861 casos confirmados y más de 6 millones de defunciones en todo el mundo [2]. No obstante, la vacunación masiva de la población ha demostrado tener una efectividad del 89% para prevenir la hospitalización, del 90% para prevenir el ingreso a una Unidad de Cuidado Intensivo y del 91% prevenir una atención en el servicio de urgencias [3].

Aun considerando que con la vacunación completa se ha reducido 13 veces el riesgo de ser infectado por COVID-19 y 20 veces el riesgo de muerte por esta enfermedad [1], entre las personas que deciden no vacunarse y el pequeño porcentaje de personas vacunadas que presentan complicaciones se reúne una considerable parte de la población que sigue representando un reto de tratamiento para el personal de salud. Por esto, la evaluación oportuna de parámetros que permitan establecer un riesgo de complicación en estos pacientes y la prevención de complicaciones, morbilidad e, incluso, la muerte, se plantea como un elemento fundamental para la investigación en estos tiempos.

Debido a que nos enfrentamos a una patología emergente y con una rápida velocidad de mutación del virus causante, hasta ahora se siguen proponiendo diferentes tipos de tratamiento para el COVID-19. Particularmente, el uso de la cánula nasal de alto flujo CNAF en pacientes con neumonía que cursan con insuficiencia respiratoria hipóxica y presentan Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), clasificada como enfermedad crítica por la Asociación Colombiana de Infectología [2], ha demostrado reducir la necesidad de intubación orotraqueal (IOT), disminuye la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, disminuye el espacio muerto anatómico y aumenta la ventilación alveolar [3].

Sin embargo, en algunos casos estos pacientes pueden terminar requiriendo ventilación mecánica invasiva a través de la IOT para garantizar la oxigenación del paciente. Con el objetivo de prever oportunamente el posible fracaso terapéutico de la ventilación mecánica no invasiva, se han utilizado escalas pronósticas utilizadas en otros tipos de neumonía como el índice ROX. Este instrumento, que inicialmente fue validado en una muestra de pacientes que en su mayoría

presentaban neumonía bacteriana, permite identificar a través del análisis de la saturación de oxígeno ($\text{SatO}_2\%$), de la fracción inspirada de oxígeno ($\text{FiO}_2\%$) y de la frecuencia respiratoria, aquellos con bajo y alto riesgo de requerir intubación [4].

El estudio inicial donde se validó este instrumento demostró que un índice ROX mayor o igual a 4.88 medido a las 2, 6 o 12 horas es un factor pronóstico efectivo para evaluar el éxito del tratamiento con la CNAF y resultados inferiores al valor establecido hablan de una necesidad inminente para iniciar el proceso de ventilación mecánica invasiva [4]. La utilidad del índice ROX es evitar el retraso en la intubación en pacientes cursando con SDRA secundaria a neumonía, lo cual disminuye la mortalidad a 60 días y hasta 2 años según como se ha evidenciado en algunos estudios de cohorte observacional prospectivos [5].

Si bien la importancia del uso del índice ROX se estima desde las repercusiones que tiene en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con enfermedad crítica por COVID-19, se trata de una escala de pronóstico que desde en su planteamiento no incluyó pacientes con la patología en mención. Por esta razón, se presenta el presente protocolo de investigación para analizar la efectividad pronóstica del índice ROX como predictor de falla terapéutica con CNAF en pacientes con neumonía por COVID-19, A partir de un enfoque cuantitativo retrospectivo se propone la realización de una revisión sistemática de la literatura de los valores estadísticos estimados en artículos científicos sobre la efectividad pronóstica del índice ROX en este contexto, para así ofrecer evidencia científica para el uso de este instrumento pronóstico en tiempos de saturación del sistema de salud y la cantidad limitada de insumos médicos. También ha tenido serias repercusiones socioeconómicas y a s vez esto fue un factor de riesgo para complicaciones asociadas a infección por SARS COV2 , como se evidenció en la publicación realizada en 2022 por BMC de BioMed Central, donde se realizó un análisis espacial de el efecto de los factores socioeconómicos durante la pandemia temprana de COVID-19, evidenciándose mayor riesgo con las comunidades de bajos ingresos, las comunidades de color, las minorías y los trabajadores informales [86].

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diciembre de 2019 China empezó a reportar clústeres de casos atípicos de neumonía caracterizados por el SDRA de origen desconocido, enfermedad que dos meses después se propagaría a nivel mundial y sería declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 [6]. La denominada enfermedad del SARS-CoV-2 (COVID-19) hoy en día ha generado mas de 6 millones de defunciones en todo el mundo [7] y ha tenido serias repercusiones socioeconómicas en todo el mundo, como la reducción del 3.2% del crecimiento económico global, cambios en políticas de importación y exportación de productos e, incluso, cambios en las dinámicas de relacionamiento cotidianas en diferentes entornos [8].

Las características clínicas de esta enfermedad son amplias y en la mayoría de contagiados se presenta como un cuadro respiratorio alto asociado a síntomas sistémicos leves, siendo los síntomas más comunes la fiebre, tos, dificultad para respirar, rinorrea, odinofagia y malestar general [9]. Sin embargo, aproximadamente en el 19% de los casos confirmados hay una progresión a enfermedad severa, manifestada comúnmente como una neumonía grave con SDRA secundario, con requerimientos de oxígeno suplementario y otras medidas de soporte general [10,11]. Aún más, se estima que del total de casos, el 5% presentará una enfermedad crítica a partir del desarrollo de un espectro de manifestaciones como el choque, síndrome de liberación de citocinas, trastornos de la coagulación, vasculitis, entre otros [11,12].

Para este último grupo de pacientes, los que cursan con enfermedad crítica, la mortalidad asciende hasta el 50% de los casos [13]. La causa primaria de muerte en este grupo es la disfunción pulmonar, la cual en algunas cohortes representa el 56.1% del total, seguida del choque séptico que causa el 26.8% de las muertes [14]. Se ha establecido que los factores asociados con una enfermedad crítica son una edad avanzada y tener antecedentes de obesidad, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus [15].

Hecha esta breve introducción, en los escenarios clínicos se han implementado diferentes escalas durante el tiempo de la pandemia para facilitar y estandarizar la atención médica. En el contexto colombiano se ha validado una de estas, la escala NEWS2, como modelo de predicción que permite determinar el destino de los pacientes con sospecha o infección confirmada por

COVID-19 entre no ingreso hospitalario, ingreso a observación en urgencias para monitorización o ingreso a cuidados intensivos [16]. La escala NEWS2 se vale de la medición de algunos parámetros fisiológicos (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, estado de conciencia y temperatura) para pronosticar el riesgo de complicación aguda del paciente y ubicarlo en un nivel de atención correcto para su estado de salud [17].

Sin embargo, a pesar de que en los últimos dos años los esfuerzos de investigación en el área de la salud se han centrado en resolver temas de interés derivados de la pandemia por COVID-19, siguen existiendo vacíos de conocimiento que permitan homogeneizar el quehacer médico y proponer guías de práctica clínica con adecuados niveles de evidencia. Uno de los vacíos de conocimiento más destacables, y por el cual se propone el presente proyecto de investigación, es el de la estandarización de criterios de intubación en pacientes con SDRA. Y se plantea que este vacío es de alto interés debido a como se explicó anteriormente, los pacientes con enfermedad crítica a causa del COVID-19 presentan una alta tasa de mortalidad y su principal causa de muerte es la disfunción pulmonar.

Si bien la CNAF ha demostrado, incluso antes de la pandemia por COVID-19, ser un tratamiento que puede disminuir la necesidad de intubación comparado con otro tipo de intervenciones y ser una alternativa para la escasez de ventiladores y camas en unidades de cuidado intensivo [18], se ha evaluado que hasta un 10% del total de casos confirmados pueden requerir intubación o ventilación mecánica invasiva y entre un 30 al 100% de los pacientes con enfermedad crítica [19]. Actualmente, la decisión de intubar a un paciente es dependiente del criterio médico y puede generar comorbilidades asociadas y aumentar el riesgo de muerte [4]. Alrededor del mundo se han establecido consensos que hablan de la importancia de una intubación temprano no solo para evitar el riesgo de complicaciones del paciente, sino también para el riesgo adicional para el personal de la intubación de emergencia [20], sin que se especifique cuáles son las indicaciones claras para hacerlo.

No obstante, el índice ROX se ha propuesto como una herramienta eficaz para la predicción del fracaso terapéutico de la ventilación mecánica no invasiva [4]. Cuando el cálculo de este índice es menor a 4.88 a las 12 horas, se estima un alto riesgo de falla terapéutica con la CNAF y se plantea como un criterio estándar para determinar el momento indicado para realizar una IOT. En diferentes estudios, en su mayoría de corte retrospectivo, se ha demostrado que es una

herramienta no invasiva simple para predecir la interrupción de la terapia con CNAF y que tiene resultados prometedores para la evaluación clínica y el riesgo de intubación en pacientes con COVID-19 con neumonía [21–23]. Como lo mencionado por Devia et. Al en un estudio realizado en Colombia en el hospital de MEDERI, donde el promedio de SAFI de la cohorte fue de 233 (mínimo 84 y máximo 438) y el valor de SAFI de 156 fue el punto de corte para el requerimiento de ventilación mecánica, un valor similar a los informes previos donde el punto de corte que más se asoció con la mortalidad por SARS COV 2 fue de 158 ± 32 (OR: 0,94; IC 95%: 0,91-0,97). En cuanto a la PaO₂/FiO₂, se documentó que valores inferiores a 87 se relacionaban con la necesidad de ventilación mecánica. Este dato es importante, ya que la PaO₂/FiO₂ media de la población fue de 168, un valor que está muy por debajo de las recomendaciones internacionales sobre las indicaciones de ventilación mecánica y SDRA. Valor que debe tenerse en cuenta dado que múltiples ciudades, municipios y centros poblados están ubicados por encima de los 2500 metros sobre el nivel del mar [88].

Por otro lado, en un estudio descriptivo retrospectivo realizado en la Clínica Infantil Santa María del Lago y la Clínica Colsanitas entre el mes de marzo de 2020 y febrero de 2021 donde se incluyeron 562 pacientes críticos con COVID-19 ingresados en la UCI con el objetivo de identificar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en Bogotá, Colombia, se encontró que hubo una mortalidad global del 42% y las principales comorbilidades asociadas fueron la diabetes mellitus (51%) [OR: 1,68 (1,16 - 2,44)], obesidad grado 2 (75%) [OR: 3,5 (1,31 - 9,77)] y edad mayor de 65 años (51%) [OR: 3,23 (2,28 - 4,59)] [87]. Con todo y esto, el problema se configura en que aún faltan estudios que permitan establecer la utilidad de esta herramienta para su validación en guías de práctica clínica o en consensos internacionales de abordaje y tratamiento.

3.2. JUSTIFICACIÓN

Aún existe un amplio debate en la comunidad científica sobre cuál es el momento adecuado para determinar el fracaso terapéutico de la CNAF e iniciar ventilación mecánica invasiva en pacientes que cursan con neumonía, debido a que los hallazgos estadísticos siguen siendo discordantes hasta la fecha. En algunos estudios se ha evidenciado que una intubación tardía no tiene repercusiones en la mortalidad, estancia hospitalaria o morbilidad de los pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 [24,25] mientras que otros aseguran que la demora en la intubación en pacientes con SDRA se asocia con un aumento de la mortalidad [26,27]. Hasta ahora, no se ha podido determinar ni los criterios para iniciar la intubación de un paciente con falla al tratamiento con CNAF ni cuáles pueden ser los factores demográficos, patológicos o individuales que expliquen las discrepancias en la mortalidad y otras variables los diferentes estudios realizados sobre intubación temprana o tardía.

Sumado a lo anterior, no existen parámetros validados para definir tiempos de intubación en pacientes con SDRA por neumonía de diferentes causas, incluida la infección por COVID-19. La decisión de iniciar la ventilación mecánica invasiva a través de la IOT sigue siendo una práctica médica que no es estandarizada. Esto no solo genera una conjetura en el tratamiento de los pacientes, sino que también representa un sesgo a considerar en los estudios científicos realizados hasta la fecha. Al no existir unos criterios de intubación adecuadamente definidos, la responsabilidad de realizar esta intervención recae en la experiencia individual del profesional de salud y dificulta el análisis de los datos recolectados en diferentes tipos de estudios en todo el mundo.

Una propuesta para la estandarización de los criterios de intubación como resultado de un fracaso a la terapia de ventilación no invasiva con la CNAF en pacientes con enfermedad crítica debida a neumonía es el índice ROX. Se ha considerado en algunos estudios que este índice es un método objetivo y simple para esta cuestión, que tiene el potencial de convertirse en un parámetro de rutina en la práctica clínica [21]. Teniendo en cuenta lo mencionado, se considera necesario determinar la utilidad de esta escala de predicción de la falla terapéutica con CNAF y establecer así pautas de manejo adecuado de los pacientes en el ámbito hospitalario crítico, permitiendo a los profesionales de salud de primera línea decidir la realización de intervenciones adecuadas basadas en evidencia científica.

Debido al vacío de conocimiento existente y que el estudio de lo relacionado al COVID-19 se mantiene como tendencia de investigación en la actualidad, los resultados de esta investigación tienen el potencial de ser material base para la realización de guías de práctica clínica o ayudar a la formulación de consensos científicos que mejoren la calidad de la atención en salud. La producción de dicho conocimiento y mejora en la toma de decisiones, junto con buenas prácticas en salud que van más allá de los objetivos y alcance de esta revisión, permitirán perfeccionar el direccionamiento de los recursos en salud y manejo de pacientes con deterioro clínico que requieran atención en Unidad de Cuidados Intensivos.

Antes de estandarizar el uso de esta herramienta de predicción clínica para la unificación de criterios de IOT, consideramos, es necesario lograr su validación externa mediante su aplicación a diferentes poblaciones y/o bases de datos clínicos, efectiva diseminación a grupos de investigación interesados antes de aplicar el modelo en la práctica clínica rutinaria [85]. resaltar que el índice ROX modificado descrito por Karin H et al presenta un valor superior de la AUC (0.81) como predictor de falla terapéutica utilizando un punto de corte a las 6 horas, en comparación el índice ROX (0.717), sin embargo en la presente revisión no evaluamos este índice ya que la mayoría de artículos hablaban de un punto de corte de 12 horas o más, adicionalmente este se evaluó en un estudio observacional mono céntrico, es necesario la validación de las modificaciones en la escala, los tiempos de corte utilizados y así poder definir su valor pronostico en esta enfermedad [84].

3.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3.3.1. Pregunta principal de investigación

- ¿Cuál es la efectividad pronóstica del índice ROX como predictor de falla terapéutica de la CNAF en pacientes con enfermedad crítica de etiología pulmonar por COVID-19 para considerar la IOT?

Población	Pacientes mayores de edad con enfermedad crítica a causa del COVID-19 con insuficiencia ventilatoria que requieran terapia con cánula nasal de alto flujo.
Intervención	Medición del puntaje del índice ROX en diferentes periodos de tiempo (6h, 12h, 24h) posterior al inicio de la terapia con cánula nasal de alto flujo.
Comparador	Determinar la capacidad de discriminación del índice ROX para pacientes que requieren o no IOT.
Desenlaces	Determinar la capacidad predictiva del índice ROX

3.3.2. Preguntas secundarias de investigación

- ¿Cuáles son las características de los estudios?
- ¿Cuáles son las variables de resultado utilizadas en los estudios?
- ¿Cuáles fueron las variaciones en los puntajes del índice ROX para cada periodo de tiempo establecidos en los estudios?

4. MARCO TEÓRICO

4.1. HISTORIA Y VIROLOGÍA DEL SARS-COV2 (COVID-19)

A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, inició un brote epidémico de casos de neumonía grave. Los primeros casos de esta enfermedad se registraron en personas cuyas actividades cotidianas se desarrollaban alrededor del Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de comidas de mar y animales silvestres [28,29]. Después de la realización de estudios de aislamiento en cultivo de células, microscopía electrónica y secuenciación genómica, se demostró que la etiología de este tipo de neumonía era un virus emergente de la familia de los coronavirus, inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019) y posteriormente conocido como SARS-CoV-2 o COVID-19 [30].

Previamente el SARS-CoV, renombrado en 2013 como MERS-CoV (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio), fue el primer miembro de la misma familia a la que pertenece el COVID-19 (Coronaviridae) en posicionarse como agente de interés epidemiológico mundial. En 2012 este virus produjo un síndrome respiratorio severo con una alta patogenicidad por su alta afinidad a su receptor siendo altamente infeccioso en humanos, con una mortalidad de hasta el 40% del total de casos confirmados [31].

Los virus pertenecientes a la familia Coronaviridae poseen una estructura esférica y su genoma está constituido por ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo de una larga longitud (aproximada de 30.000 ribonucleótidos) [32]. La familia se divide en los géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, siendo los dos primeros los que tienen relevancia clínica por su capacidad de infectar humanos, entre otros mamíferos y murciélagos principalmente [33]. El SARS-CoV-2 o COVID-19 pertenece al género del Betacoronavirus y tiene como receptor de entrada al cuerpo humano la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), la cual se fusiona con la proteína de espiga de la envoltura del virus y permite su ingreso a las células humanas [34]. La enzima en cuestión interviene en la regulación de la función cardiovascular y renal, favoreciendo la vasoconstricción y la reabsorción de sodio en el túbulo renal, y se encuentra principalmente en los pulmones [35].

El SARS-CoV-2 o COVID-19 está compuesto por cuatro proteínas estructurales denominadas S (*spike* o espiga), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleoplasma). La proteína M es la encargada

de incorporar componentes virales en nuevos viriones durante la morfogénesis, que junto a la proteína N dirige el empaquetamiento de este en nuevas partículas virales. La proteína E participa en el ensamblaje de las nuevas réplicas virales. Por último, la proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales, donde la S_1 es responsable de la unión al receptor celular del huésped y la S_2 de la fusión entre las membranas viral y celular [36,37].

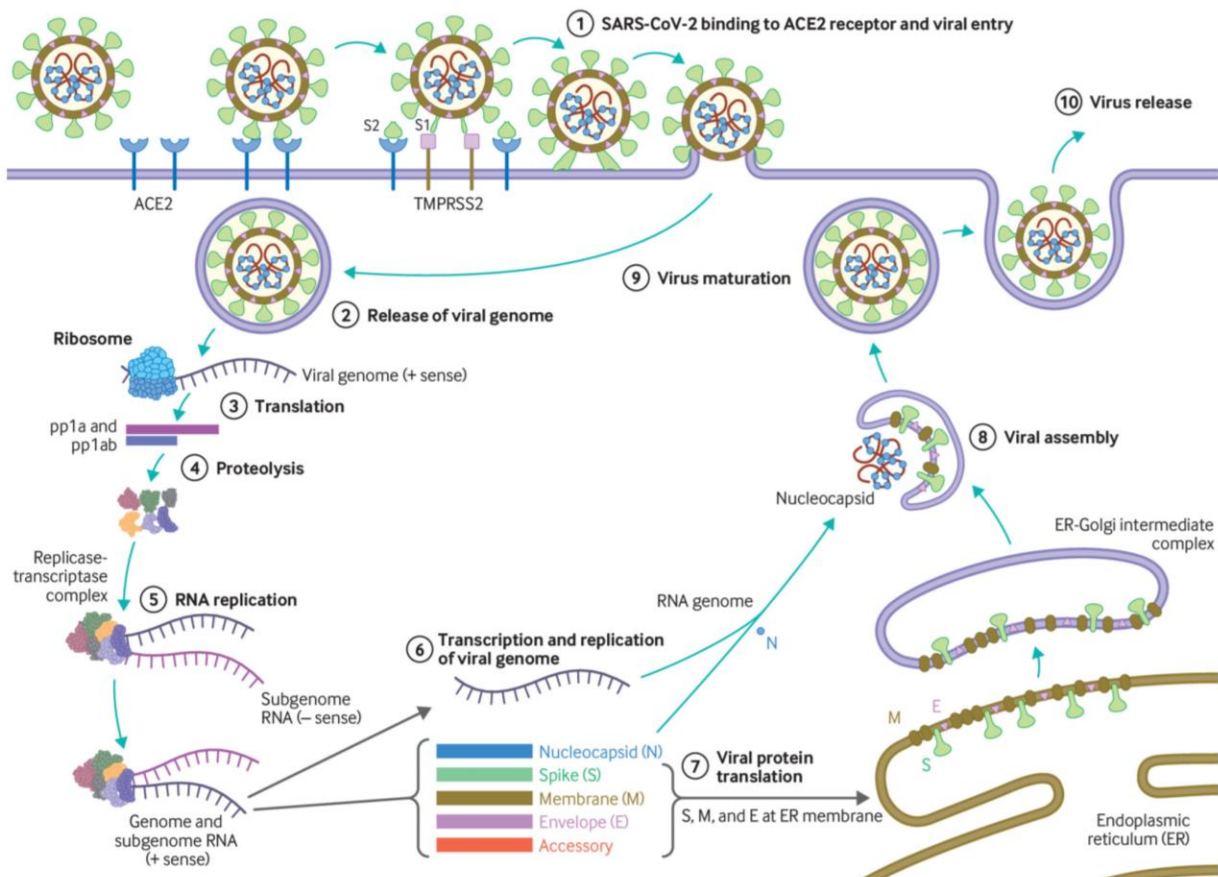
La vía de transmisión del COVID-19 se da por gotas y aerosoles respiratorios de persona a persona a través de estornudos, hablar o toser, entrando al huésped a través del contacto con sus mucosas y unión a receptos celulares específicos como la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) [34]. Desde que la infección por el virus SARS-CoV2 (COVID-19) fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia desde marzo de 2020 [6], se han establecidos ciertos criterios de distanciamiento social para disminuir la diseminación del virus. Se ha propuesto que la transmisión del COVID-19 disminuye a medida que la distancia entre las personas aumenta debido al peso del virus y a la distancia promedio que pueden tener las partículas expulsadas por los contagiados. Se ha partido de un planteamiento internacional de tener un distanciamiento de 2 metros, pero el éxito de la prevención del contagio tiene en cuenta otras variables como el uso correcto de tapabocas, la ventilación y el tamaño del espacio donde se da la interacción [38].

A pesar de los esfuerzos realizados por los diferentes servicios de salud de los países, el virus tuvo una gran replicación en todo el mundo y su diseminación ha causado la mutación de este, generando variantes con diferentes implicaciones clínicas y epidemiológicas. Para el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) en la actualidad existen más de 10 variantes genéticas del virus, de las cuales Delta y Ómicron se han catalogado como “variantes de preocupación” por su alta transmisibilidad, porque han generado un aumento en las hospitalizaciones y muertes y porque tienen una reducción significativa de la neutralización por anticuerpos generados durante una infección o vacunación previa [39].

4.2. FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Para generar la infección en el huésped humano se requiere primero del reconocimiento de la enzima receptora, lo cual a través de un proceso de endocitosis mediado por la membrana celular y la envoltura viral permite el ingreso del virus a las células humanas. El ácido ribonucleico (ARN) viral secuestra la maquinaria molecular celular e inicia la replicación del genoma viral mediante el complejo de replicación-transcripción el cual sintetiza ARNs subgenómicos así como proteínas estructurales (nucleocápside y envoltura). Finalmente, por acción de la envoltura viral se logra el ensamblaje, maduración y liberación del virión, tras terminar su proceso de replicación como se sintetiza en la **Ilustración 1** [36,37,40]

Ilustración 1 – Proceso de replicación viral del COVID-19



Fuente: BMJ 2020;371:m3862 [40].

El número reproductivo efectivo o R_0 es una medida que indica la transmisibilidad de un agente infeccioso o número de casos secundarios a un caso primario en un periodo de 5 días en una población, donde para un $R_0 > 1$ se espera un incremento y un $R_0 < 1$ se espera disminución de transmisión y desaparición del agente infeccioso. Para el caso del COVID-19, a diferencia de otros coronavirus e incluso la influenza, presenta un rango de R_0 entre 2 - 6 mucho mayor a los virus mencionados, siendo de 2 y 1,4 - 1,7 respectivamente. Este mayor R_0 se asocia a características propias del COVID-19 como tener una mayor afinidad y eficiencia para la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Esto le permite al virus una mayor invasión celular para colonizar células del tracto respiratorio superior y conjuntiva, lo cual le confiere una vía para infectar otras vías aéreas con mayor facilidad [41,42].

Otro elemento a tener en cuenta en el entendimiento de su alta transmisibilidad es la variación en el tiempo de los elementos virales en el huésped. Se ha demostrado que existe un pico de la carga viral transmisible del COVID-19 en los días iniciales de aparición de los síntomas o desarrollo de la enfermedad, representando esto un mayor potencial de transmisibilidad. A diferencia de otros tipos de coronavirus como el SARS-CoV1, las cargas virales son más altas en la segunda semana de convalecencia, representando una menor probabilidad de transmisibilidad por la disminución de los síntomas en el huésped gracias a la respuesta inmunológica pero también disminuyendo la efectividad diagnóstica de las pruebas a realizar para su detección [43].

Habiendo explicado brevemente las variables que determinan la alta transmisión de este virus, se mencionaran los métodos diagnósticos avalados para la detección del virus. En Colombia, para el 21 de octubre de 2020, se han avalado tres tipos de pruebas para diagnóstico de infección por COVID-19 en contextos hospitalarios y domiciliarios. La prueba principal y más costo-efectiva hasta el momento es la prueba molecular basada en la detección del ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV2 mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real con transcriptasa reversa (RT-PCR), la cual se fundamenta en la amplificación del genoma del virus para la detección de la presencia de este. Ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad, sin evidencia de reactividad cruzada con otros coronavirus ni otros virus respiratorios estacionales. Esta prueba es la recomendada para el seguimiento epidemiológico, evaluación de pacientes para su diagnóstico e intervenciones y se recomienda su realización antes de los 7 días de iniciados los síntomas por la disminución de la carga viral encontrada en las secreciones humanas que podrían conllevar a falsos negativos [44,45].

El segundo tipo son las pruebas de detección antigénico, un método diagnóstico alternativo, menos sensible que la anterior pero que brinda la ventaja de ser más rápida y fácil de implementar, obteniendo un resultado en aproximadamente 30 minutos. Se ha demostrado una sensibilidad y especificidad suficiente en nuestro contexto para cualquier tiempo desde la infección, incluso hasta 11 días después del inicio de los síntomas. Por último, están las pruebas basadas en la detección de anticuerpos la cual es un estudio serológico que busca la detección de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) como respuesta inicial y adaptativas, respectivamente. Este tipo de pruebas permite diferenciar etapas de la enfermedad siendo estos casos activos o convalecientes y su mayor utilidad ha sido aplicada en contextos de estudios científicos más que en la práctica médica convencional [45].

La presentación clínica de la infección por COVID-19 es amplia y puede ir desde casos asintomáticos hasta cuadros clínicos con enfermedad severa. El periodo de incubación promedio del COVID-19 es de 5 días y casi la totalidad de las personas que desarrollan síntomas lo hacen entre los primeros 11 días de la exposición al virus [46]. Las infecciones asintomáticas rondan entre un 30 – 40% de los contagiados; no obstante, al realizar imágenes diagnósticas en este grupo se han encontrado en la mitad de ellas evidencia de patrones de vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax [47,48]. Por su parte, las infecciones sintomáticas presentan en su mayoría cuadros de astenia, tos, fiebre, mialgia, cefalea, disnea y odinofagia, con menor incidencia de síntomas como diarrea, náuseas, anosmia, disgeusia y rinorrea [49].

El espectro de severidad de las infecciones sintomáticas por COVID-19 tiene una distribución similar a nivel mundial, donde un 80% del total de pacientes desarrolla una enfermedad leve con o sin neumonía, aproximadamente un 15% desarrolla una enfermedad severa con disnea, hipoxia y un compromiso radiológico pulmonar extenso y un 5% presenta una enfermedad crítica secundaria a insuficiencia respiratoria, choque séptico, complicaciones vasculares o disfunción multiorgánica. La tasa de mortalidad para esta infección es del 2.3% y todas las muertes se presentan en pacientes con enfermedad crítica [50,51].

Se han planteado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad complicada, relacionados con aumento de la tasa de hospitalización, aumento del tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica, morbilidad y mortalidad. Dentro de estos, los más destacados son: una edad mayor a 65 años, antecedentes de cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes

mellitus, hipertensión arterial, falla cardíaca e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), obesidad, embarazo, tabaquismo previo o activo, abuso de sustancias psicoactivas y uso de corticoides o terapia con inmunomoduladores [52,53].

Así mismo, la infección por COVID-19 ha mostrado tener secuelas sintomáticas más allá de las repercusiones que la enfermedad crítica pueda generar en estos pacientes. Incluso en pacientes con enfermedades no severas el porcentaje de síntomas persistentes es considerablemente alto y pueden tardar 3 meses o más en resolverse. Dentro de los más prevalentes se encuentran la fatiga, disnea, dolor torácico, tos, alteración de la memoria, vértigo, dolor poliarticular y estrés postraumático, sin importar la situación de salud previa de los afectados [54,55]. Llama la atención que en más de la mitad de los pacientes con enfermedad por COVID-19 se demostró una reducción significativa de su calidad de vida relacionada a la salud [56] y de forma similar a los profesionales de salud involucrados en el proceso de atención [57].

4.3. ÍNDICE ROX

Aunque el uso de la cánula nasal de alto flujo (CNAF) en pacientes con neumonía que cursan con insuficiencia respiratoria hipóxica y presentan SDRA ha demostrado reducir la necesidad de IOT y la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos [3], las complicaciones respiratorias son las más frecuentes secundarias a enfermedades severas y críticas por COVID-19. Una revisión de literatura a nivel mundial estableció que el 33% del total de pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el 63% de los pacientes que son transferidos a la Unidad de Cuidados Intensivos terminan siendo ventilados a través de un método mecánico invasivo y que el 53% de las muertes relacionadas por SDRA por COVID-19 son principalmente por falla respiratoria [58].

Uno de los componentes para el adecuado tratamiento de los pacientes críticamente enfermos, en cualquier enfermedad, depende de métodos sistemáticos que permitan medir y recolectar parámetros fisiológicos simples con el propósito de reconocer aquellos que se presentan críticamente enfermos o en riesgo de deterioro. Para esto es necesario detectar tempranamente, actuar de forma oportuna y competente para lograr el mejor resultado posible en la salud y

condición del paciente, donde un principio fundamental es estandarizar un abordaje sencillo y pragmático para lograr una buena comunicación entre todos los actores en salud.

Sin embargo, se han realizado estudios que comprueban que no existen criterios establecidos para determinar la IOT de un paciente con riesgo de falla ventilatoria. En uno de estos estudios se demuestra que los criterios para intubación pueden variar entre el tipo de Unidad de Cuidado Intensivo disponible, tipo de infección pulmonar, lactato mayor a 2 mmol/L, disminución de la PaO₂/FiO₂, valor de la escala de Glasgow menor a 10 y ausencia de inmunosupresión [59]. De esta forma, para Roca, et. al. [4] este vacío de conocimiento se constituyó en una pregunta de investigación y se propuso un índice para predecir la falla terapéutica con CNAF y requerimiento de intubación temprana.

Los autores desarrollaron un estudio de cohortes multicéntrico prospectivo observacional en un lapso de dos años (2016 – 2017) con el objetivo de validar la precisión diagnóstica de un índice (denominado ROX) para determinar el resultado de la terapia con CNAF y así establecer la necesidad o no de intubación. El índice ROX se definió a partir del resultado de la división de la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso (en números enteros) sobre la FiO₂ (en decimales) sobre la frecuencia respiratoria (en números enteros). La población de estudio de este artículo incluyó pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía y previamente tratados con CNAF, excluyendo aquellos que presentaban indicación para intubación inmediata u orden de no realización de maniobras avanzadas de reanimación o soporte vital y los pacientes que requerían intubación para la realización de procedimientos como fibrobroncoscopia o procedimientos quirúrgicos. Se estudiaron un total de 191 pacientes que eran tratados con CNAF en la cohorte de validación y 157 pacientes en la cohorte de entrenamiento y 310 pacientes de la cohorte del estudio FLORALI [18]. Las características clínicas y demográficas de la primera cohorte se exponen en la **Tabla 1** [4].

Tabla 1 – Características clínicas de la cohorte de entrenamiento (Roca, et. al.)

	Success (n = 123)	Failure (n = 68)	P Value
Sex, male, n (%)	76 (61.8)	42 (61.8)	0.997
Age, yr	64 (52–73)	60 (52–71)	0.412
Comorbidities, n (%)			
Immunosuppression	32 (26.0)	28 (41.2)	0.031
Chronic heart failure	26 (21.1)	14 (20.6)	0.929
Chronic liver disease	13 (10.6)	3 (4.4)	0.141
Chronic respiratory disease	45 (36.6)	24 (35.6)	0.859
Chronic renal failure	9 (7.3)	6 (8.8)	0.711
Type of pneumonia, n (%)			0.177
Bacterial			
Community acquired	78 (63.4)	34 (50.0)	
Health care related	31 (25.2)	25 (36.8)	
Viral pneumonitis	14 (11.4)	9 (13.2)	
Pneumonia severity index	112 (74–153)	121 (94–146)	0.445
APACHE II of 24-h ICU admission	16 (11–21)	18 (14–21)	0.140
SOFA score at ICU admission	5 (2–8)	4 (3–7)	0.198
NIV requirement, n (%)	6 (4.9)	4 (5.9)	0.746
Number of quadrants affected on chest X-ray	2.5 (2–4)	3 (2–4)	0.095

Definition of abbreviations: APACHE II = Acute Physiology and Chronical Health Evaluation; NIV = noninvasive ventilation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

Data are shown as median (interquartile range) unless otherwise indicated.

Fuente: Roca et. Al. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019 [4].

Se realizaron tres tipos de análisis para la validación del índice ROX: a) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic por sus siglas en inglés) para analizar la sensibilidad frente a la especificidad del índice en las tres cohortes estudiadas, b) Modelo de riesgos proporcionales a través de la regresión de Cox y c) Análisis dinámico del índice en diferentes periodos de tiempo [4]. Se utilizó el punto de corte de 4.88 en los resultados del índice ROX. El valor en cuestión surgió a partir de un estudio realizado por el mismo grupo de investigadores, donde se realizó un estudio de cohortes prospectivo de 4 años en dos centros de atención que evidenció que resultados mayores o iguales a 4.88 después de 12 horas de inicio de la ventilación mecánica con CNAF tenían menor probabilidad de tener fracaso terapéutico y requerir IOT [60].

Se realizó un análisis del instrumento en diferentes periodos de tiempo atendiendo a las variables dinámicas que pueden presentar un paciente con falla ventilatoria. Se estableció que los valores iguales o mayores a 4.88 del índice ROX que tenían una especificidad y un valor predictivo positivo mayores para predecir un menor riesgo de fracaso de falla terapéutica con CNAF fueron a las 2, 6 y 12 horas del inicio de la ventilación. Se habla en términos de probabilidad de fracaso de falla terapéutica y no de probabilidad de éxito terapéutico porque los análisis estadísticos se hicieron a partir del estudio de la supervivencia de los individuos con modelos de Kaplan-Meier y con cocientes de riesgos instantáneos (o en inglés hazard ratio). Los cálculos de parámetros estadísticos realizados para cada periodo de tiempo se presentan en la **Tabla 2** [4].

Tabla 2 – Cálculos estadísticos para grupo en diferentes periodos de tiempo (Roca, et. al.)

		Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR–
2 h	Validation	69.6	60.0	75.5	52.7	1.74	0.51
	Training	37.1	73.8	76.6	33.7	1.41	0.85
6 h	Validation	83.8	50.0	76.6	61.2	1.68	0.32
	Training	50.5	60.0	76.6	31.8	1.26	0.82
12 h	Validation	86.8	52.2	81.8	61.5	1.82	0.25
	Training	70.1	72.4	89.4	42.0	2.54	0.41
18 h	Validation	87.7	47.4	83.3	56.2	2.00	0.22
	Training	81.0	66.7	88.9	51.6	2.43	0.28
24 h	Validation	89.1	42.9	83.1	55.6	1.56	0.25
	Training	80.7	72.2	93.1	44.8	2.90	0.27

Definition of abbreviations: LR+ = likelihood positive ratio; LR– = likelihood negative ratio; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; Se = sensitivity; Sp = specificity.

Fuente: Roca et. Al. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019 [4].

Así como se estableció el valor de 4.88 como punto de corte para establecer menor riesgo de falla terapéutica con CNAF, los autores encontraron que existen puntos de cortes en cada uno de estos periodos de tiempo que se asocian con mayor riesgo de fracaso terapéutico con CNAF. Estos valores son: menor de 2.85 a las 2 horas, menor de 3.47 a las 6 horas y menor a 3.85 a las 12 horas de iniciada la terapia con CNAF. Entendiendo que la mayoría de las intubaciones orotraqueales ocurren entre las 12 y 24 horas del inicio de la ventilación con CNAF, los autores hacen un énfasis puntual en los valores estadísticos a las 12 horas donde se genera una zona gris entre los valores de 3.85 y 4.88 en la cual no se pueden establecer conclusiones estadísticas o recomendaciones de práctica. Los valores hasta aquí presentados fueron consistentes y estadísticamente significativos incluso después del ajuste de los resultados del índice ROX frente a: estado de inmunosupresión del paciente, número de cuadrantes pulmonares afectados en la radiografía de tórax, estado de choque del paciente, valor del score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), valor del score APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) y flujo de gas a través del dispositivo [4].

Dentro de las limitaciones que reportan los autores del artículo, mencionan que la principal es la inclusión exclusiva de pacientes con falla respiratoria aguda hipoxémica por neumonía y no por

otras causas menos frecuentes. Sin embargo, para los intereses de este protocolo de investigación no se considera una limitación o posible fuente de sesgo debido a que la población de estudio comparte características y es comparable con la que se tendrá en cuenta en la selección de artículos de este proyecto.

4.4. DESENLACES Y APLICACIONES DEL ÍNDICE ROX

A partir de la formulación del índice ROX como predictor de falla terapéutica a la terapia con CNAF, múltiples estudios se han realizado recientemente a nivel mundial para evaluar su aplicación y validez en diferentes contextos. Incluso, se han realizado estudios en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19, población de interés del presente proyecto de investigación. No obstante, en la literatura se encuentran investigaciones con metodologías que sirven de validación al estudio inicial [4] al ceñirse a los periodos de tiempo evaluados por Roca, et. al., así como también hay investigaciones que modifican el índice ROX, realizando mediciones en tiempos diferentes a los establecidos y agregando variables fisiológicas para su cálculo.

Realizando una breve búsqueda de literatura no sistemática, se encontraron dos estudios de cohortes de carácter retrospectivo donde se probó la utilidad predictiva del índice ROX para el fallo terapéutico con CNAF en pacientes con diagnóstico de enfermedad crítica por COVID-19 [61,62]. Valiéndose de un análisis estadístico a partir de la representación de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic por sus siglas en inglés) y el área bajo la curva junto con estudio de la supervivencia de los individuos con modelos de Kaplan-Meier, ambos estudios concluyeron que el índice ROX ayuda a decidir qué pacientes necesitan ventilación mecánica invasiva y disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con esta intervención.

A pesar de que ambos estudios prueban la efectividad del índice ROX, en ambos se realizan precisiones importantes para el análisis de los resultados. En el primero de estos estudios [61], realizado en Philadelphia, Estados Unidos donde se incluyeron 129 pacientes, el valor de corte para considerar riesgo de fracaso terapéutico con CNAF fue de 5 y no de 4.88 como se plantea en el estudio base. En este estudio de Patel, et. al., además se demostró que si dentro de las primeras 24 horas del inicio de la terapia con CNAF se producen descensos o se mantiene igual el valor del índice ROX es indicativo de fracaso terapéutico, así como cualquier descenso en el

valor del índice ROX mayor a uno después de las primeras 24 horas del inicio de terapia con CNAF.

En el segundo [62], realizado en Buenos Aires, Argentina, Bolzano, Italia y Treviso, Italia donde se incluyeron 120 pacientes, se estableció que el análisis a partir del valor del estudio base de 4.88 no arrojó resultados significativos en su población. Concluyeron que valores inferiores a 5.99, principalmente cuando es medido a las 12 horas del inicio de la terapia con CNAF, sí se asociaban con un mayor riesgo de fracaso terapéutico. Sin embargo, es importante resaltar que los participantes de este estudio en particular requirieron valores considerablemente bajos de flujo de gas (10 L/min), lo cual podría considerarse una limitación para la comparación de resultados frente al estudio inicial.

Del mismo modo, el índice ROX se ha estudiado con otros propósitos y con otro tipo de poblaciones demostrando una adecuada efectividad en sus diferentes aplicaciones. En un estudio observacional de cohortes de índole prospectivo que incluyó 145 pacientes recientemente extubados, se midió el índice ROX junto a la frecuencia cardíaca desde el inicio de la terapia con CNAF y a las horas 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 para determinar el riesgo de fracaso terapéutico con CNAF y considerar nuevamente la IOT. Los resultados arrojaron que la inclusión de la frecuencia cardíaca en el índice ROX puede ser una herramienta prometedora para predecir la falla terapéutica con CNAF después de una extubación planeada [63].

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar mediante una revisión bibliográfica sistemática los resultados sobre cuál es la efectividad pronóstica de valores del índice ROX en diferentes periodos de tiempo desde el inicio de la terapia con (CNAF) como predictores de falla terapéutica en pacientes con enfermedad crítica de etiología pulmonar por COVID-19.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir el comportamiento de la variable de requerimiento de IOT durante las 24 horas del inicio de la terapia con CNAF frente a la variable del puntaje obtenido en el índice ROX en diferentes periodos de tiempo.
2. Presentar los periodos de tiempo desde el inicio de la terapia con CNAF y los valores del puntaje del índice ROX que mejor se asociaron con predicción de fallo terapéutico con CNAF.
3. Identificar qué características demográficas, fisiológicas y terapéuticas de los pacientes que se reportan más asociadas a falla terapéutica con la terapia con CNAF.

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura para responder la pregunta de investigación a través de un enfoque cuantitativo. Desde una perspectiva deductiva y lógica se resumieron los resultados derivados de los estudios prospectivos y retrospectivos que analizaron la efectividad pronóstica del índice ROX como predictor de falla terapéutica a la terapia con CNAF en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 y se establecieron aspectos comunes o discrepancias en sus resultados. Se siguió una metodología rigurosa a partir de los parámetros establecidos en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versión 6.2 de 2021 [64]. Adicionalmente, se utilizó un enfoque narrativo cualitativo para establecer cuáles son las características de los estudios, las poblaciones incluidas, los entornos geográficos donde se realizaron y cuáles criterios de falla terapéutica con CNAF empleó en cada estudio.

Las bases de datos consultadas durante esta revisión sistemática de la literatura fueron PubMed, MEDLINE, Web of Science, Global Health, Embase, Springer Link y BioMed Central, donde se utilizaron términos MeSH y operadores booleanos para buscar información sobre la siguiente pregunta PICO:

Población	Pacientes mayores de edad con enfermedad crítica a causa del COVID-19 con insuficiencia ventilatoria que requieran terapia con cánula nasal de alto flujo.
Intervención	Medición del puntaje del índice ROX en diferentes periodos de tiempo posterior al inicio de la terapia con cánula nasal de alto flujo.
Comparador	Determinar la capacidad de discriminación del índice ROX para pacientes que requieren o no IOT.
Desenlaces	Determinar la capacidad predictiva del índice ROX

6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

6.2.1. Según el tipo de estudio o análisis realizado

- Estudios prospectivos o retrospectivos analíticos y observacionales que expongan 2 o más mediciones del índice ROX como predictor de fracaso terapéutico a la terapia con CNAF según lo propuesto en el estudio de validación inicial.
- Estudios que publiquen los resultados del análisis de las variables de interés en términos de AUC, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN acordes a los planteados en el estudio inicial de validación del índice.

6.2.2. Según la población incluida en los estudios

- Pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 confirmada por pruebas de laboratorio validadas a nivel internacional.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda secundaria a la infección por COVID-19.
- Pacientes con requerimiento de terapia con CNAF secundaria a la infección por COVID-19 en hospitalización o Unidades de Cuidados Intensivos.

6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

6.3.1. Según el tipo de estudio o análisis realizado

- Trabajos de características narrativas como los reportes de casos, reportes de series, cartas al editor, artículos de revisión o actas de congresos científicos.
- Estudios analíticos prospectivos o retrospectivos que realicen variaciones del índice ROX como predictor de fracaso terapéutico a la terapia con CNAF, como la inclusión de otras variables fisiológicas o resultados de laboratorios diferentes a lo establecido en el estudio inicial de validación.
- Estudios que incluyan mediciones del índice ROX sin especificaciones exactas del momento en que fueron realizadas posterior al inicio de la terapia con CNAF.
- Estudios en donde se hayan utilizado terapias diferentes a la CNAF para el tratamiento de pacientes.
- Estudios cuyo interés de medición sea diferente al fracaso terapéutico a la terapia con CNAF como mortalidad, estancia hospitalaria, entre otros.

6.3.2. Según la población incluida en los estudios

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que por su condición clínica tuvieron una indicación de IOT inmediata al ingreso.
- Pacientes previamente intubados durante su estancia hospitalaria.
- Pacientes con indicación de intubación selectiva para la realización de intervenciones quirúrgicas o procedimientos de diagnóstico invasivos.
- Pacientes con disentimiento informado de reanimación e IOT previamente documentado.
- Pacientes con enfermedades terminales, en fase de cuidado paliativo o en terapia inmunosupresora constante para el tratamiento de una enfermedad de base.

6.4. BÚSQUEDA Y CODIFICACIÓN DE LA LITERATURA

6.4.1. Selección de estudios

Se realizó un primer acercamiento a la literatura publicada alrededor de la temática de interés en la base de datos PubMed con el objetivo de depurar los términos de la cadena de búsqueda. Se realizó la búsqueda a través del algoritmo “((rox index) AND (covid-19)) AND (intubation)” y filtrando las fechas de publicación del año 2019 al 2022, encontrando inicialmente 29 resultados en su mayoría ensayos clínicos. Al considerar una baja cantidad de resultados encontrados se amplió la búsqueda con el algoritmo “(rox index) AND (covid-19)” y filtrando las fechas de publicación del año 2019 al 2022, teniendo en cuenta que por sí mismo el índice ROX incluye teórica y tácitamente la palabra desenlace de “intubación”. No se incluyó en el algoritmo de búsqueda el tipo de terapia para el tratamiento no invasivo de pacientes con falla respiratoria aguda por COVID-19 debido a que en el estudio de validación se especifica claramente que el índice ROX está diseñado para evaluar el desempeño de la CNAF y no otras terapias [4]. De esta forma, se obtuvieron entonces 55 resultados y se prefirió este abordaje para las búsquedas subsiguientes en las diferentes bases de datos.

Una vez establecida esta cadena de términos de búsqueda se exploraron las bases de datos de PubMed, MEDLINE, Springer Link, ScienceDirect, Web of Science, BioMed Central y Google Scholar. Adicionalmente, como complemento a la selección sistemática de artículos mencionada, se examinaron las referencias de estos estudios y se exploraron estudios dentro de la “literatura gris” sin resultados encontrados.

En una primera medida, los resultados de las búsquedas fueron analizados por separado por cada uno de los autores, filtrando inicialmente publicaciones repetidas mediante el reconocimiento del número de identificación del estudio (como el identificador de ClinicalTrials.gov) o el nombre de los autores en diferentes publicaciones. En segundo lugar, después de la lectura de sus resúmenes o *abstracts*, se seleccionaron inicialmente los artículos que por sus características podían pasar a una segunda fase de selección con lectura crítica y detallada. Finalmente, se realizó un nuevo filtro de los estudios, donde se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados para este estudio. La elegibilidad de los estudios tuvo en cuenta que los análisis realizados incluyeran explícitamente el cálculo de las estimaciones estadísticas (AUC, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN) y que estas pudieran ser

comparables con las planteadas en el estudio inicial de validación del índice ROX [4], para así evitar imprecisiones en siguientes fases de este proceso de investigación.

La lista de estudios elegidos por cada autor en esta fase se contrastó con la del otro par y, en los casos donde se presentaron discrepancias en la inclusión de artículos, un tercer sujeto de investigación midió y definió la inclusión o exclusión de los artículos en cuestión. En los casos donde se encontraron artículos con datos incompletos o no disponibles, se contactó a sus autores mediante correspondencia electrónica para completar la información de resultados o de su metodología. Según las recomendaciones de la Declaración PRISMA [65], el reporte de búsquedas electrónicas se evidencia en el **Anexo 1**.

6.4.2. Codificación de la información

Una vez seleccionados los artículos que fueron incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, se generó una base de datos electrónica donde se recopiló la información pertinente. Siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA [65], ambos autores realizaron por separado la extracción de los datos y se compilaron en una única base de datos una vez resueltas las discrepancias entre los resultados de la recolección de datos. A través de la lectura detallada de cada uno de los artículos escogidos, se determinó si la información presentada era objeto de análisis de este estudio o si se presentaron fuentes de sesgo como el análisis de los datos de una misma cohorte en diferentes artículos.

Para cumplir el objetivo de esta revisión sistemática exploratoria, los datos se extrajeron y se definieron las variables de estudio según recomendaciones previamente establecidas [66]. En una primera instancia se recolectaron las variables bibliométricas, las cuales hacen referencias a aspectos de filiación del artículo como base de datos de donde fue obtenido, año de publicación, nombre de la revista, tipo de publicación, nombre de los autores y referencia geográfica. Se consideró pertinente la extracción de estos datos para poder establecer el contexto en el que se realizan los estudios.

Teniendo en cuenta la breve revisión de literatura realizada para el planteamiento del marco teórico de esta investigación, es importante establecer que en algunos estudios se han realizado mediciones del índice ROX en diferentes periodos de tiempo y que se han tomado como referencia de corte valores del puntaje de índice ROX distintos al 4.88 establecido en el estudio

de validación inicial [4]. Por esta razón, después de realizar una lectura detenida de cada uno de los artículos se establecieron cuáles son los periodos de tiempo más frecuentes en los que se realizaron la medición del índice ROX y otras variables fisiológicas, y a partir de esto se organizaron los datos recolectados. La variable que se planteó como desenlace o de interés para las condiciones clínicas de la población incluida en esta investigación fue el requerimiento de intubación (variable dicotómica). Las variables primarias asociadas fueron: puntaje del índice ROX (variable ordinal), frecuencia respiratoria (variable discreta), promedio de relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (variable ordinal) y promedio de score SOFA (variable ordinal).

Posteriormente, se identificaron las variables secundarias permitieron resolver los objetivos específicos de esta investigación. La codificación de las variables de interés se ajustó a medida que se realizó una lectura juiciosa y detallada de los estudios. Sin embargo, se propuso inicialmente la evaluación del tamaño de la muestra y las características demográficas, fisiológicas y terapéuticas de la población incluida en los estudios, a partir de las siguientes variables: promedio de edad (variable continua), porcentaje de participantes por sexo (variable continua), porcentaje de pacientes con hipertensión arterial (variable continua), porcentaje de pacientes con diabetes mellitus (variable continua), porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (variable continua), porcentaje de pacientes con asma (variable continua), porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo (variable continua).

Es importante anotar que las variables aquí presentadas tuvieron un carácter teórico y su codificación estuvo sujeta a la disponibilidad de datos incluidos en los anexos de los artículos seleccionados en la presente revisión sistemática de literatura. De la misma manera, se estuvo atento a la posibilidad de presentarse variables emergentes que pudieran aportar datos importantes para este estudio al realizar la lectura completa de los artículos, las cuales fueron agregadas a la lista inicial presentada en el presente protocolo de investigación.

6.4.3. Evaluación de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia presentada, se analizaron por separado la metodología y los resultados de cada uno de los estudios incluidos. Al analizar las características y el propósito primario del índice ROX según lo planteado por Roca, et. al. [4], se considera que este es un

estudio de predicción clínica, donde se toma este índice como un factor predictor de fracaso terapéutico a una intervención determinada. La metodología de este estudio y los realizados para validar sus resultados es observacional, donde no se utiliza la aleatorización para la asignación de los participantes en grupos de comparación sino que la asignación ocurre según el curso clínico y la respuesta de cada paciente a la terapia propuesta.

Por esta razón, según algunas recomendaciones vigentes de metodología de la investigación [67] y los autores del estudio de reporte de la herramienta [68], se decidió utilizar The Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

6.5. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Tipo de sesgo	Estrategia de control
Sesgo de selección	Cada uno de los autores realizó una evaluación independiente de los estudios previa estandarización de los criterios de calificación. Se utilizó un tercer participante en caso de discrepancias en la selección inicial.
Sesgo de publicación	Se realizó una búsqueda tanto en las bases de datos establecidas como en literatura gris y estudios no publicados en bases de datos electrónicas.
Sesgo de confusión	Se utilizaron instrumentos avalados internacionalmente para la identificación de posibles sesgos y determinación de la validez de cada uno de los estudios.

6.6. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

El resultado de esta investigación está enmarcado en el proceso para optar al título de Magister en Epidemiología de los autores. En una primera medida se entregará al comité evaluador un informe final con los resultados, análisis y conclusiones arrojados en esta revisión sistemática de la literatura para cumplir con los requisitos de grado establecidos. En un segundo momento, se considerará la redacción un artículo científico según las especificaciones de una revista de

interés a definir con un factor de impacto considerable, idealmente mayor o igual a cuartil dos. Se tendrán en cuenta los 27 lineamientos de la Declaración PRISMA para la redacción final del documento, lo cual permita conseguir una presentación organizada y transparente de los resultados de esta revisión sistemática de la literatura. Es probable que se requiera de una traducción formal al inglés, proceso que será costado por los autores de así requerirlo.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Proyecto de investigación en curso será presentado al Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario ajustándose a lo establecido en la resolución 8430 del Ministerio de Salud de la República de Colombia del 4 de octubre de 1993. Según lo establecido en el artículo número 4, esta investigación cumple con los requisitos establecidos porque aportará para al “estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud”. Por el tipo de metodología del presente estudio se considera una investigación sin riesgo, debido a que su carácter es retrospectivo, la fuente primaria de información son documentos científicos publicados y no se realiza ninguna intervención directa con seres humanos [69].

8. RESULTADOS

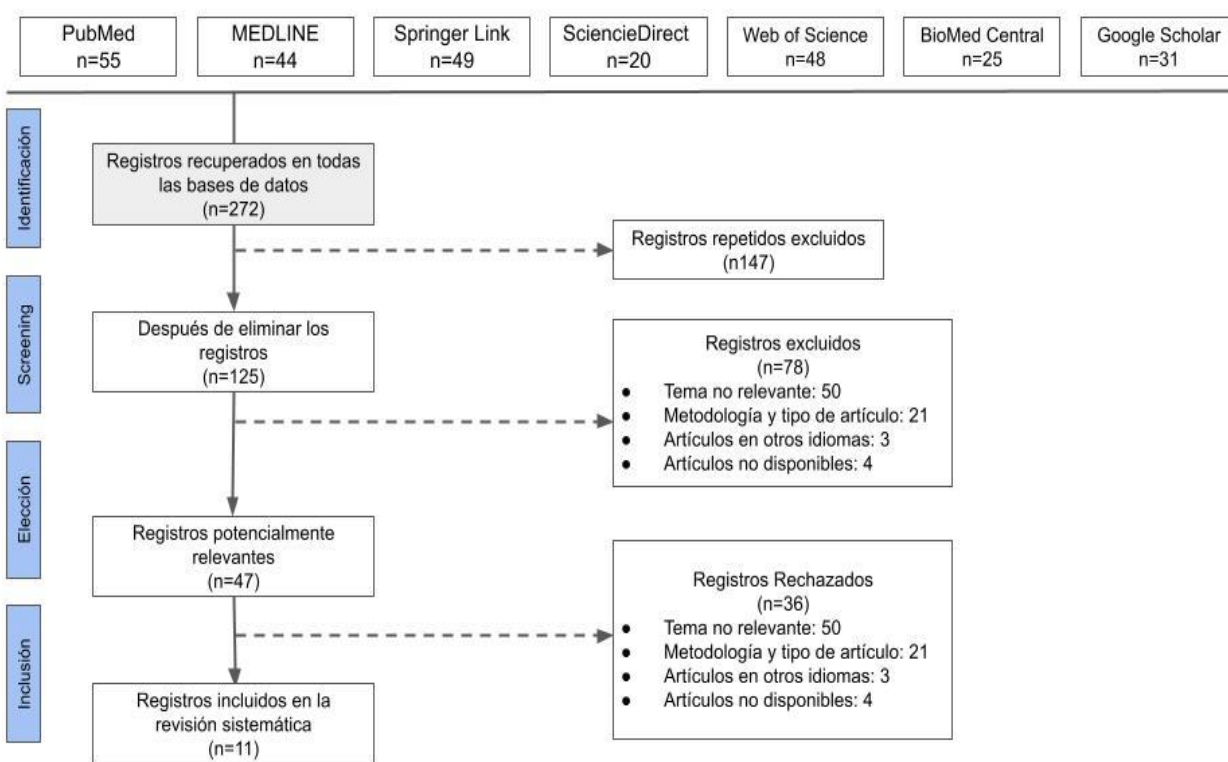
8.1. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Se examinaron sistemáticamente las siguientes bases de datos PubMed, MEDLINE, Springer Link, ScienceDirect, Web of Science, BioMed Central y Google Scholar. La estrategia de búsqueda arrojó 272 registros de los cuales 147 fueron excluidos por duplicados. Del total de los registros cribados 77 fueron excluidos, dejando un total de 48 artículos de texto completo para evaluar su elegibilidad. De estos, 37 artículos fueron excluidos por las siguientes razones: se encontraron estudios con impresiones en la medición del índice ROX según lo establecido por Roca, et. al. [4] (n=28), estudios con implementación de terapias diferentes a la CNAF (n=4) y estudios cuyo objetivo no se consideró relevante (n=4). El resumen de los estudios excluidos en

la fase de screening se presenta en el **Anexo 2.1** y los excluidos en la fase de elección en el **Anexo 2.2**.

De esta forma, se obtuvo un total de 12 artículos para la realización de la presente revisión sistemática de la literatura. El proceso de selección de artículos se presenta en la **Ilustración 2** según las recomendaciones del Protocolo PRISMA.

Ilustración 2 – Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos



8.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se estableció que 12 artículos cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión sistemática de la literatura. Del total de estudios, 4 (33,3%) fueron de corte prospectivo y 8 (66,6%) fueron retrospectivos y su origen geográfico fue diverso (Norteamérica, Suramérica, Europa y Asia). El promedio de participantes incluidos fue de 131 pacientes y el promedio de edad fue de 56,84 años. Las variables bibliométricas de cada artículo se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3 – Estudios incluidos en la revisión sistemática de la literatura

Autores	Año	Revista	n	Localización
Alshahrani MS, et. al. [70]	2021	Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences	44	Arabia Saudita
Blez D, et. al. [71]	2020	Intensive Care Medicine	33	Francia
Chandel A, et. al. [72]	2020	Respiratory Care	272	EE.UU.
Downing J, et. al. [73]	2021	American Journal of Emergency Medicine	98	EE.UU.
Duan J, et. al. [74]	2021	Frontiers in Molecular Biosciences	66	China
Ferrer S, et. al. [75]	2021	Respiratory Medicine	85	España
Hu M, et. al. [76]	2020	BMC Pulmonary Medicine	105	China
Nugraha PK, et. al. [78]	2020	International Journal of Scientific Advances	78	Indonesia
Palacios-Chavarria, et. al. [79]	2020	Therapeutic Advances in Infectious Disease	378	Méjico
Panadero C, et. al. [80]	2020	Multidisciplinary Respiratory Medicine	40	España
Vega ML, et. al. [81]	2020	Elsevier	120	Argentina / Italia

(n: población total del estudio)

En cuanto a la metodología de los estudios, se encontraron varias particularidades que se intentarán agrupar en esta sección. En primer lugar, se encontraron dos formas para abordar a la pregunta de investigación y cumplir con el objetivo de los estudios, las cuales fueron: a) establecieron un promedio de los valores del índice ROX en diferentes periodos de tiempo para cada una de las poblaciones de estudio para luego interpretarlos [70–72,74–77,79,81] y b) tomaron en cuenta los rangos y valores exactos (>4.88, 3.85–4.88 o <3.85) a los propuestos como punto de corte planteados en el estudio de validación de Roca, et. al. [4] o cercanos a estos en diferentes periodos de tiempo para el análisis [73,78,80].

Los objetivos principales de los estudios incluidos fueron planteados en tres formas diferentes para resolver la pregunta de investigación. Aunque semánticamente su interpretación puede ser similar, como se expondrá más adelante en la discusión, teórica y estadísticamente hay precisiones que hacer al respecto. De esta forma, se encontraron artículos que buscaban evaluar el desempeño general del índice ROX en pacientes con COVID-19 que recibían terapia con CNAF [70,71,77], artículos que evaluaron el índice ROX como predictor de éxito para terapia con CNAF [72,75,76,79] y otros artículos que evaluaron el índice ROX como predictor de fracaso

terapéutico con CNAF [73,74,78,80,81]. Para evaluar estos desenlaces de interés de cada uno de los grupos se utilizaron diversos métodos estadísticos que se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4 – Métodos estadísticos utilizados en cada estudio incluido

Estudio	AUROC	KM	AUni	AMul	HR	RLM	RCox
Alshahrani MS, et. al. [70]		X	X		X		
Blez D, et. al. [71]	X						
Chandel A, et. al. [72]	X						
Downing J, et. al. [73]	X			X			
Duan J, et. al. [74]	X		X	X			
Ferrer S, et. al. [75]		X	X	X			
Hu M, et. al. [76]	X		X	X			
Nugraha PK, et. al. [78]	X						X
Palacios-Chavarria, et. al. [79]				X			X
Panadero C, et. al. [80]	X	X			X		
Vega ML, et. al. [81]	X						

(AUROC: característica operativa del receptor y área bajo la curva, KM: estimador de Kaplan-Meier, AUni: análisis univariado, AMul: análisis multivariado, HR: cociente de riesgos o Hazard ratio por sus siglas en inglés, RLM: regresión logística multinomial, RCox: Regresión de Cox)

8.3. RESUMEN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS

8.3.1. Variables primarias

En la metodología se planteó la realización de un análisis de las variables primarias (promedio de puntaje del índice ROX, promedio de frecuencia respiratoria, promedio de relación PaO₂/ FiO₂ y promedio de score SOFA) a partir de la división de la población según el desenlace de requerimiento de intubación. A pesar de que los estudios incluidos presentaron sus diferentes resultados a partir de esta misma división, la inclusión de diferentes variables para el estudio y la

heterogeneidad en el análisis estadístico y la presentación de los resultados dificulta el resumen de la evidencia.

Se optará por presentar los resultados de las variables de forma cualitativa y en dos momentos, siendo la primera exposición acerca de la efectividad del índice ROX y su comparación con otras mediciones. Debido a que no todos los estudios hicieron comparación estadística de las otras variables primarias planteadas y las medidas de resultado estadísticas fueron diferentes entre los estudios, se hará un resumen de la evidencia desde la respuesta a cuatro preguntas redactadas con el fin de estandarizar y homogeneizar la información. Estas preguntas se encuentran a continuación y se sintetizan sus respuestas en la **Tabla 5**:

1. ¿Según los autores, el índice ROX fue estadísticamente significativo para predecir el fracaso terapéutico con la terapia con CNAF y fue indicador de IOT ?
2. ¿Hubo alguna otra medición que predijera de forma más estadísticamente significativa el fracaso terapéutico con la terapia con CNAF frente a los resultados del índice ROX?
3. ¿Hubo alguna otra medición que predijera de forma similar el fracaso terapéutico con la terapia con CNAF frente a los resultados del índice ROX?
4. ¿El análisis de la efectividad para predecir el fracaso terapéutico con la terapia con CNAF utilizó el punto de corte de 4.88 planteado por Roca, et. al. en el estudio de validación inicial?

Tabla 5 – Resultados y conclusiones de los estudios frente a la efectividad diagnóstica general del índice ROX

Estudio	Preguntas			
	1	2	3	4
Alshahrani MS, et. al. [70]	Sí	No	Sí (score SOFA)	Sí
Blez D, et. al. [71]	Sí	Sí (FR)	NR	Sí
Chandel A, et. al. [72]	Sí	NR	NR	No (3.67)
Downing J, et. al. [73]	Sí	NR	Sí (PaO ₂ /FiO ₂)	No (4.0)
Duan J, et. al. [74]	Sí	NR	NR	No (DPT)
Ferrer S, et. al. [75]	Sí	NR	NR	No (5.35)
Hu M, et. al. [76]	Sí	No	Sí (PaO ₂ /FiO ₂ y SaO ₂ /FiO ₂)	No (5.55)
Nugraha PK, et. al. [78]	Sí	NR	NR	No (DPT)
Palacios-Chavarria, et. al. [79]	Sí	NR	Sí (terapia con corticoides)	No (DPT)
Panadero C, et. al. [80]	Sí	NR	NR	No (4.94)
Vega ML, et. al. [81]	Sí	No	No	No (5.99)

DPT: diferente para cada periodo de tiempo, FR: frecuencia respiratoria, NR: no reportado, PaO₂/FiO₂: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, RI: resultado incierto, SaO₂/FiO₂: relación entre saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

La segunda exposición mostrará los resultados de la efectividad pronóstica del índice ROX para los diferentes periodos de tiempo estudiados. Cabe aclarar que la presentación y análisis de esta sección tuvo un mayor grado de dificultad porque el índice ROX se midió en diferentes periodo de tiempo en cada estudio y los puntos de corte utilizados fueron diferentes. Los autores, en su mayoría, privilegiaron replicar el modelo metodológico planteado por Roca, et. al. [4] realizando sus propias conclusiones estadísticas para la población de estudio a comprobar resultados planteados en la mencionada investigación frente a periodos de tiempo y puntos de corte. Los resultados de esta sección se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6 – Resultados y conclusiones de los estudios frente a la efectividad diagnóstica del índice ROX para diferentes periodos de tiempo

Estudio	Periodos de tiempo estudiados (en horas desde el inicio de la terapia con CNAF)	Periodo de tiempo considerado como el más efectivo	Punto de corte establecido para el periodo de tiempo más efectivo	Estimaciones estadísticas para el periodo de tiempo más efectivo				
				AUC	Se	Es	VPP	VPN
Alshahrani MS, et. al. [70]	2, 6 y 12	12 h	4.88	0.74	NR	NR	NR	NR
Blez D, et. al. [71]	0.5, 2 y 6	0.5 h	4.88	0.78	81	38	NR	NR
Chandel A, et. al. [72]	2, 6 y 12	12 h	3.67	0.78	84.1	49.4	71.5	67.1
Downing J, et. al. [73]	0 y 24	24 h	5.0	0.81	94	62	NR	NR
Duan J, et. al. [74]	1, 2, 4, 8, 12 y 24	24 h	5.94	0.79	57	94	NR	NR
Ferrer S, et. al. [75]	1, 6, 12 y 24	12 h	5.27	0.88	93	71	84	86
Hu M, et. al. [76]	2, 6, 12 y 24	6 h	5.55	0.79	61.1	84.6	68.8	79.8
Nugraha PK, et. al. [78]	1, 2, 4, 6, 12, 18, 24 y 48	12 h	4.85	0.85	83.3	83.3	68.9	91.8
Palacios-Chavarria, et. al. [79]	1, 2, 4, 6, 8, 12, 14 y 16	1 h	6.41	NR	NR	NR	NR	NR
Panadero C, et. al. [80]	0 y 2 – 6	2 – 6 h	4.94	0.71	NR	NR	NR	NR
Vega ML, et. al. [81]	2, 6, 12 y 24	12 h	5.99	0.78	64	96	NR	NR

AUC: característica operativa del receptor y área bajo la curva, CNAF: cánula nasal de alto flujo, Es: especificidad, NR; no reportado, Se: sensibilidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo.

8.3.2. Variables secundarias

En la metodología de esta investigación se plantearon como variables secundarias aquellas que daban cuenta de las características demográficas y los antecedentes de los pacientes. En los artículos seleccionados se evidenció que las variables propuestas no fueron del interés de investigación de varios de los autores, encontrando por ejemplo que la mitad de los estudios no reportaron los antecedentes de enfermedades pulmonares crónicas en los pacientes y solo dos estudios se interesaron por el antecedente de tabaquismo. Solo el artículo de Ferrer, et. al. [75] incluyó todas las variables secundarias propuestas teóricamente en la metodología de esta revisión sistemática de la literatura.

El resumen de las variables secundarias según el grupo de desenlace se presenta en la **Tabla 7**.

Tabla 7 – Características demográficas y antecedentes de los pacientes para grupo de desenlace

Estudio	Fracaso con la terapia con CNAF								Éxito con la terapia con CNAF							
	%FT	mEd	%H	%HT	%DM	%AS	%EP	%TA	%ET	mEd	%H	%HT	%DM	%AS	%EP	%TA
Alshahrani MS, et. al. [70]	65,9	60,2	85,7	59	52	14	14	—	34,1	50,6	86,6	47	47	7	7	—
Blez D, et. al. [71]	53,4	64	78,5	63	31	—	—	—	46,6	64	62,5	43	14	—	—	—
Chandel A, et. al. [72]	39,7	60	60,1	48,1	41,7	3,7	0,9	—	60,3	54	43,4	39	34,1	5,5	0,6	—
Downing J, et. al. [73]	44	58	65,8	47,3	47,3	7,8	5,2	—	56	51	59	40,6	23,7	6,7	5,1	—
Duan J, et. al. [74]	43,9	73	38	66	21	—	28	—	56,1	73	38	57	35	—	8	—
Ferrer S, et. al. [75]	55,2	66,1	70,2	48,9	23,4	6,3	0	2,12	44,8	62,4	68,4	42,1	13,1	13,1	10,5	7,8
Hu M, et. al. [76]	38,1	71,3	62,5	—	—	—	—	10	61,9	59,5	40	—	—	—	—	10,8
Nugraha PK, et. al. [78]	33,3	42,2	65,4	42,3	38,5	—	0	—	66,7	50,7	69,2	34,6	46,1	—	1,9	—
Palacios-Chavarria, et. al. [79]	28,5	60	68,5	45,4	38,9	—	—	—	71,5	53	65,9	33,3	34,1	—	—	—
Panadero C, et. al. [80]	52,5	60,9	67	33	24	10	5	—	47,5	56,6	74	47	16	11	5	—
Vega ML, et. al. [81]	29	60,9	78,8	—	8,5	—	0	—	71	51,9	80	—	3,5	—	0	—

(%FT: porcentaje de pacientes con fracaso terapéutico a la terapia con cánula nasal de alto flujo, %ET: porcentaje de pacientes con éxito terapéutico a la terapia con cánula nasal de alto flujo, n: número de participantes del estudio, mEd: promedio de edad, % H: porcentaje de hombres, % HT: porcentaje de pacientes con Hipertensión Arterial, % DM: porcentaje de pacientes con Diabetes Mellitus, % AS: porcentaje de pacientes con Asma, % EP: porcentaje de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, %TA: porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo).

8.4. EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

La evaluación del riesgo de sesgo para cada uno de los artículos se hizo a partir del uso de la herramienta The Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool, la cual analiza 6 áreas importantes a considerar al evaluar la validez y el sesgo en los estudios de factores pronósticos: participación, deserción, medición de factores pronósticos, medición y cuenta de factores de confusión, medición de resultados y análisis e informes estadísticos. Esta herramienta no hace una valoración general de la calidad del estudio sino de cada una de las áreas mencionadas. La evaluación para cada artículo se presenta en la **Tabla 8**, en donde se encontró que el área 4 - “estudio de la confusión” fue la que en general presentó mayor riesgo de sesgo, debido a que solo un estudio [70] hizo un análisis completo de los variables de interés a partir del ajuste de los resultados según las variables de confusión.

Tabla 8 – Evaluación del riesgo de sesgo en cada artículo según la QUIPS tool

Estudio	Riesgo de sesgo para cada dominio					
	Participación en el estudio	Deserción del estudio	Medición del factor pronóstico	Medición de los resultados	Estudio de la confusión	Análisis e informes estadísticos
Alshahrani MS, et. al. 2021	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Verde
Blez D, et. al. 2020	Rojo	Rojo	Verde	Verde	Rojo	Amarillo
Chandel A, et. al. 2020	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo	Verde
Downing J, et. al. 2021	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Rojo	Verde
Duan J, et. al. 2021	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ferrer S, et. al. 2021	Verde	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde
Hu M, et. al. 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Verde
Nugraha PK, et. al. 2020	Verde	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde
Palacios-Chavarria, et. al. 2020	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Amarillo	Verde
Panadero C, et. al. 2020	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Rojo	Verde
Vega ML, et. al. 2020	Amarillo	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde

(Verde: riesgo bajo, amarillo: riesgo moderado, rojo: riesgo alto).

9. DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 le ha presentado a la comunidad médica el reto de administrar de una forma más eficaz los recursos disponibles y a tomar decisiones de forma rápida y con recursos fáciles de obtener y de bajo costo. Particularmente, para los pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 se ha considerado necesario definir cuáles son las condiciones fisiológicas y características de los pacientes que requieren el uso de un recurso escaso y limitado como los ventiladores mecánicos; esto por la importancia de no retrasar la IOT ante la inminencia del fracaso con otras terapias de ventilación como la cánula nasal de alto flujo y sus repercusiones en la mortalidad de los pacientes [24,25].

El índice ROX se planteó desde su estudio inicial [4] como un instrumento capaz de identificar a través del análisis de la saturación de oxígeno ($\text{SatO}_2\%$), la fracción inspirada de oxígeno ($\text{FiO}_2\%$) y la frecuencia respiratoria, los pacientes en estado crítico que fracasarían a la terapia con cánula nasal de alto flujo y tendrían mayor riesgo de requerir IOT. Inicialmente, fue validado en una muestra de pacientes que en su mayoría presentaban neumonía bacteriana, pero ante la emergencia sanitaria secundaria al COVID-19 se empezó a utilizar en pacientes afectados críticamente con esta condición. Por esta razón, el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue sintetizar los resultados encontrados sobre cuál es la efectividad pronóstica de valores del índice ROX desde el inicio de la terapia con ventilación mecánica no invasiva con cánula nasal de alto flujo (CNAF) como predictores de falla terapéutica en pacientes con enfermedad crítica de etiología pulmonar por COVID-19 y cuáles son sus posibles condicionantes.

Esencialmente, según los resultados y conclusiones de los artículos incluidos, el índice ROX fue estadísticamente significativo para predecir el fracaso terapéutico con la terapia con CNAF y fue indicador de IOT. Solamente el estudio de Kerai S, et. al. [77] estableció que en el análisis multivariado realizado el índice ROX no fue un factor independiente para el desenlace propuesto; sin embargo, sustentan que puede atribuirse a que los pacientes que presentaron falla a la terapia con CNAF en las primeras 12 horas fueron excluidos para el análisis. En virtud de la heterogeneidad entre estudios y la utilización de puntos de corte para el índice ROX similares, se considera que la información presentada no genera aportes nuevos o significativos debido a que esto ya se conocía previamente por el análisis de las variables fisiológicas incluidas en el cálculo del índice [82,83].

De modo similar sucedió con el objetivo de presentar los periodos de tiempo desde el inicio de la terapia con CNAF y los valores del puntaje del índice ROX que mejor se asociaron con predicción de fallo terapéutico con CNAF. Como consecuencia de que los estudios incluidos replicaron el modelo metodológico planteado por Roca, et. al. [4] y no buscaron comprobarlo, no se pudo realizar un análisis del tiempo de medición y los puntos de corte más efectivos para el desenlace de estudio. Aun así, 5 de los 11 estudios que presentaron información al respecto reportaron que el mejor periodo de tiempo para establecer la efectividad pronóstica del índice ROX fue a las 12 horas del inicio de la terapia con CNAF; cada uno con puntos de corte diferentes que oscilan entre 3.67 y 5.99.

Asimismo, en el planteamiento inicial de la metodología de este trabajo se propuso una evaluación de mediciones de otras variables como la frecuencia respiratoria, el promedio de relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y el promedio de score SOFA para comparar la efectividad del índice ROX frente a estas en diferentes periodos de tiempo y en los dos grupos de desenlace. Solo cinco estudios [70,71,73,76,79] se interesaron por realizar este tipo de comparaciones, donde el análisis estadístico y los resultados presentados fueron disímiles y no comparables. A pesar de esto, se menciona que únicamente en el estudio de Blez, et. al. [71] se mostró que la frecuencia respiratoria fue un mejor indicador para predecir el fallo terapéutico con la CNAF frente al índice ROX. En los otros estudios no hubo un indicador mejor que el índice ROX, pero sí algunos que tuvieron un rendimiento estadístico similar para cumplir el objetivo.

Por otro lado, se encontraron las siguientes consideraciones frente a las variables secundarias del estudio las cuales abarcaban las características demográficas y antecedentes de los pacientes incluidos. En general, los grupos que tuvieron un éxito terapéutico con la CNAF presentaron en su mayoría una edad promedio menor y menores prevalencias de hipertensión arterial y diabetes mellitus. En cambio, la cantidad de artículos que reportaron información acerca de enfermedades pulmonares crónicas o antecedente de tabaquismo fue muy baja y lo evidenciado en aquellos estudios que sí lo describieron no permite establecer una tendencia estadística que oriente hacia alguno de los dos desenlaces, razón por la cual no se pueden establecer precisiones sobre estas variables.

Al examinar otro punto, para la estimación del riesgo de sesgo en los estudios seleccionados se utilizó la herramienta The Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool, la cual mostró que el dominio que mayor riesgo de sesgo presentó fue el de Estudio de la confusión. Solamente los estudios

de Alshahrani MS, et. al. [70], de Duan, et. al. [74], de Kerai S, et. al. [77] realizaron un análisis ajustado a las posibles variables de confusión donde incluyeron: edad, frecuencia respiratoria, antecedente de enfermedad cardíaca, antecedente de enfermedad pulmonar, relación PaO_2/FiO_2 y posición prona, sin embargo, el estudio incluido inicialmente por Kerai S, et. al fue eliminado en un análisis adicional, ya que a pesar de realizar mediciones del índice ROX en diferentes periodos de tiempo, los autores no aportan mediciones estadísticas de estimación significativas que respondan los objetivos del presente escrito.

Por último, se considera necesario realizar una precisión acerca de la forma en cómo están planteados los objetivos de algunos de los estudios seleccionados en esta revisión sistemática de la literatura. El índice ROX que se planteó desde la medición de modelos de Kaplan-Meier o análisis de supervivencia, es una herramienta que a partir de sus validaciones estadísticas tiene como objetivo identificar la probabilidad de un desenlace negativo en un determinado periodo de tiempo según un resultado determinado. El evento de interés en este caso es la necesidad de IOT y, por lo tanto, las investigaciones que utilicen este índice se deben establecer en términos de fracaso terapéutico a la terapia con CNAF y no de su éxito.

10. CONCLUSIONES

Para evaluar la efectividad pronóstica del índice ROX como predictor de fracaso terapéutico a la terapia con cánula nasal de alto flujo en pacientes con enfermedad crítica de etiología pulmonar por COVID-19 se requieren estudios con características metodológicas similares. Se considera indispensable la estandarización de los tiempos de medición y puntos de corte para disminuir la heterogeneidad entre estudios y facilitar así la realización del análisis de la validez estadística del índice ROX. En general, los grupos que presentaron fracaso terapéutico con la terapia con cánula nasal de alto flujo tuvieron en promedio valores de índice ROX menores al grupo de éxito y, en su mayoría, una edad promedio menor y menores prevalencias de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Sin embargo, este análisis de carácter cualitativo por la heterogeneidad de los estudios y sin la evidencia estadística de puntos de corte específicos para cada periodo de tiempo, no aporta información adicional a lo reportado previamente y a la plausibilidad biológica conocida.

Desde una perspectiva epidemiológica, se concluye con esta revisión sistemática de la literatura que el índice ROX se puede emplear en guías de práctica clínica, protocolos institucionales o futuras revisiones como una herramienta predictiva con fines pronósticos para fallo terapéutico con CNAF en pacientes con SDRA secundario a infección por COVID-19.

11. REFERENCIAS

- [1] Texas Department of State Health Services. COVID-19 Cases And Deaths by Vaccination Status. Austin, Texas: 2021.
- [2] Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio* 2020;24:1. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>.
- [3] Nam KH, Kang HK, Lee S-S, Park S-H, Kang SW, Hwang JJ, et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with mild to moderate hypercapnia: a prospective observational study. *Acute and Critical Care* 2021;36:249–55. <https://doi.org/10.4266/acc.2020.01102>.
- [4] Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;199:1368–76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>.
- [5] Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Critical Care Medicine* 2016;44:120–9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001359>.
- [6] Organización Mundial de la Salud. COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. Organización Mundial de La Salud 2020. <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
- [7] WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/>
- [8] Congressional Research Service. Global Economic Effects of COVID-19. Washington, D.C.: 2021.
- [9] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [10] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020;323:1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [11] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- [12] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

- [13] Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Critical Care* 2020;24:394. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03098-9>.
- [14] Ketcham SW, Bolig TC, Molling DJ, Sjoding MW, Flanders SA, Prescott HC. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1076–9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1381RL>.
- [15] Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *International Journal of Medical Sciences* 2020;17:1281–92. <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>.
- [16] Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la evaluación del riesgo y el tratamiento domiciliario, según la valoración médica así lo determine, en pacientes con sospecha o confirmación de infección por SARSCOV-2/COVID-19. Bogotá DC: 2020.
- [17] Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. Londres: 2017.
- [18] Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2185–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>.
- [19] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8:475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [20] Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the <scp>COVID</scp> -19 adult patient group. *Medical Journal of Australia* 2020;212:472–81. <https://doi.org/10.5694/mja2.50598>.
- [21] Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Advances in Respiratory Medicine* 2021;89:1–7. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0176>.
- [22] 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. *Respiratory Care* 2021;66:909–19. <https://doi.org/10.4187/respcare.08631>.
- [23] Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Castro-Sayat M, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.003>.
- [24] Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic

- review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Critical Care* 2021;25:121. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03540-6>.
- [25] Lee YH, Choi K-J, Choi SH, Lee SY, Kim KC, Kim EJ, et al. Clinical Significance of Timing of Intubation in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multi-Center Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:2847. <https://doi.org/10.3390/jcm9092847>.
- [26] Hyman JB, Leibner ES, Tandon P, Egorova NN, Bassily-Marcus A, Kohli-Seth R, et al. Timing of Intubation and In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Explorations* 2020;2:e0254. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000254>.
- [27] Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Critical Care Explorations* 2020;2:e0262. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000262>.
- [28] Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical Microbiology* 2020;58. <https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20>.
- [29] Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- [30] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020;323:1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [31] Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging* 2020;24:685–91. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
- [32] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis, 2015, p. 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- [33] Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 2019;17:181–92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- [34] Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* 2020;46:586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
- [35] José Soler M, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica* 2008;131:230–6. <https://doi.org/10.1157/13124619>.
- [36] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.

- [37] Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2021;54:159–63. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- [38] Qureshi Z, Jones N, Temple R, Larwood LPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. What is the evidence to support the 2-metre social distancing rule to reduce COVID-19 transmission? The Centre for Evidence-Based Medicine Evidence 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-to-support-the-2-metre-social-distancing-rule-to-reduce-covid-19-transmission/>.
- [39] Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Centers for Disease Control and Prevention 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
- [40] Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020:m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>.
- [41] Inglesby T v. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2186. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7878>.
- [42] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine* 2020;27. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
- [43] Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8:687–95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4).
- [44] Organización Mundial de la Salud. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities. Ginebra, Suiza: 2021.
- [45] Instituto Nacional de Salud. Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR, pruebas de antígeno y pruebas serológicas para SARS CoV2 (COVID-19) en Colombia. Bogotá DC, Colombia: 2020.
- [46] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 2020;172:577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- [47] Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences* 2020;63:706–11. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>.
- [48] Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Annals of Internal Medicine* 2021;174:655–62. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.
- [49] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, el Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020.

- MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2020;69:759–65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
- [50] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* 2020;323:1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [51] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [52] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [53] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- [54] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- [55] Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;27:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>.
- [56] Amdal CD, Pe M, Falk RS, Piccinin C, Bottomley A, Arraras JI, et al. Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Quality of Life Research* 2021;30:3367–81. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02908-z>.
- [57] Pires BMFB, Bosco PS, Nunes AS, Menezes RDA, Lemos PFS, Ferrão CTGB, et al. QUALIDADE DE VIDA DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE PÓS-COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL. *Cogitare Enfermagem* 2021;26. <https://doi.org/10.5380/ce.v26i0.78275>.
- [58] Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Critical Care* 2020;24:516. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03240-7>.
- [59] Delbove A, Darreau C, Hamel JF, Asfar P, Lerolle N. Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: A post hoc analysis of the SEPSISPAM trial. *Journal of Critical Care* 2015;30:1174–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.08.018>.
- [60] Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of Critical Care* 2016;35:200–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.022>.
- [61] Patel M, Chowdhury J, Mills N, Marron R, Gangemi A, Dorey-Stein Z, et al. Utility of the ROX Index in Predicting Intubation for Patients With COVID-19–Related Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High-Flow Nasal Therapy: Retrospective Cohort Study. *JMIRx Med* 2021;2:e29062. <https://doi.org/10.2196/29062>.

- [62] Vega M, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Castro-Sayat M, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology* 2022;28:13–7.
- [63] Goh KJ, Chai HZ, Ong TH, Sewa DW, Phua GC, Tan QL. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *Journal of Intensive Care* 2020;8:41. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00458-z>.
- [64] Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2. Cochrane 2021.
- [65] Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647–g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.
- [66] Manchado Garabito R, Tamames Gómez S, López González M, Mohedano Macías L, D'Agostino M, Veiga de Cabo J. Revisión Sistemática Exploratoria. *Medicina y Seguridad Del Trabajo* 2009;55:12–9.
- [67] Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res* 2020;7:7. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>.
- [68] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med* 2013;158.
- [69] Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Colombia: 1993.
- [70] Alshahrani MS, Alshaqqaq HM, Alhumaid J, Binammar AA, AlSalem KH, Alghamdi A, et al. High-Flow nasal cannula treatment in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: A prospective cohort study. *SAUDI JOURNAL OF MEDICINE & MEDICAL SCIENCES* 2021;9:215–+. https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_316_21.
- [71] Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Medicine* 2020;46:2094–5. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06199-9/FULLTEXT.HTML>.
- [72] Chandel A, Patolia S, Brown A, ... AC-R, 2021 undefined. High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: using the ROX index to predict success. *RcRcjournalCom* n.d.
- [73] Downing J, Cardona S, Alfalasi R, Shadman S, Dhahri A, Paudel R, et al. Predictors of intubation in COVID-19 patients undergoing awake proning in the emergency department. *AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE* 2021;49:276–86. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.06.010>.
- [74] Duan J, Zeng J, Deng P, Ni Z, Lu R, Xia W, et al. High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Front Mol Biosci* 2021;8:639100. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.639100>.

- [75] Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H, Monclou E, et al. ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *RESPIRATORY MEDICINE* 2021;189. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106638>.
- [76] Hu M, Zhou Q, Zheng RQ, Li XY, Ling JM, Chen YM, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC PULMONARY MEDICINE* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01354-w>.
- [77] Kerai S, Singh R, Saxena KN, Desai SD, Bhalotra AR. A Retrospective Study on Experience of High-flow Nasal Cannula Oxygen in Critically Ill COVID-19 Adult Patients Admitted to Intensive Care Unit. *INDIAN JOURNAL OF CRITICAL CARE MEDICINE* 2022;26:62–6. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24097>.
- [78] Kurnia Nugraha P, Utariani A, Setiawan P, Semedi BP. ROX Index as a Predictor of Intubation Risk and 28-Day Mortality in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *IjsciaCom* n.d. <https://doi.org/10.51542/ijscia.v3i1.4>.
- [79] Chavarria AP, Lezama ES, Navarro MG, Vazquez RRV, Bello HH, Gascon JL, et al. High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:20499361211042960. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/20499361211042959>.
- [80] Panadero C, Abad-Fernandez A, Rio-Ramirez MT, Gutierrez CMA, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *MULTIDISCIPLINARY RESPIRATORY MEDICINE* 2020;15. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.693>.
- [81] Vega M, Dongilli R, Olaizola G, Pulmonology NC-, 2022 undefined. COVID-19 pneumonia and ROX index: time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Elsevier n.d.
- [82] Suttapanit K, Boriboon J, Sanguanwit P. Risk factors for non-invasive ventilation failure in influenza infection with acute respiratory failure in emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine* 2021;45:368–73. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2020.08.094>.
- [83] Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *Journal of Critical Care* 2010;25:540.e9-540.e14. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2010.02.012>.
- [84] Karim, H. M. R., Bharadwaj, A., Mujahid, O. M., Borthakur, M. P., Panda, C. K., & Kalbande, J. V. (2022). The Relationship of Respiratory Rate-Oxygenation (ROX) and Modified ROX Index With High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in COVID-19 Patients: An Observational Pilot Study. *Cureus*, 14(12), e32900. doi: [10.7759/cureus.32900](https://doi.org/10.7759/cureus.32900)
- [85] Lee YH, Bang H, Kim DJ. How to Establish Clinical Prediction Models. *Endocrinol Metab*. 2016:38-44. <http://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.1.38>
- [86] Tang, I.W., Vieira, V.M. & Shearer, E. Effect of socioeconomic factors during the early COVID-19 pandemic: a spatial analysis. *BMC Public Health* 22, 1212 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13618-7>

- [87] Merchán-Chaverra, R. A., Ruiz-Jiménez, J. P. ., Sotelo-Vergara, D. M. ., Carrillo-Ramirez, M. V. ., Jacome-Suarez, J. C., Medina-Parra, J., Alarcón-Amaya, I. C. ., & Alvarado-Sanchez, J. I. . (2023). Factores de riesgo asociados con la mortalidad en pacientes gravemente enfermos de covid-19: estudio de cohorte. *Revista De Nutrición Clínica Y Metabolismo*.
- [88] Jaramillo GD, Sanabria LCV, Buitrago C. A new non-invasive index for the prediction of endotracheal intubation in patients with SARS COVID-19 infection, in the emergency department, pilot study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):135. doi: 10.1186/s12890-023-02435-2

12. ANEXOS

12.1. Anexo 1: Reporte de búsquedas electrónicas

Reporte de búsqueda # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	# 1 rox index
	# 2 covid-19
	# 3 # 1 AND # 2
Resultados de búsqueda	55

Reporte de búsqueda # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	# 1 rox index
	# 2 covid-19
	# 3 # 1 AND # 2
Resultados de búsqueda	44
Referencias repetidas a búsquedas previas	44

Reporte de búsqueda # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Springer Link
Plataforma	Springer Link
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	English AND Article AND Medicine & Public Health
Estrategia de búsqueda	# 1 rox # 2 index # 3 covid-19
	# 4 # 1 AND # 2 AND # 3
Resultados de búsqueda	49
Referencias repetidas a búsquedas previas	7

Reporte de búsqueda # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	ScienceDirect
Plataforma	ScienceDirect
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	# 1 rox index # 2 covid-19
	# 3 # 1 AND # 2
Resultados de búsqueda	20
Referencias repetidas a búsquedas previas	15

Reporte de búsqueda # 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Web of Science
Plataforma	Web of Science
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	# 1 rox index
	# 2 covid-19
	# 3 # 1 AND # 2
Resultados de búsqueda	48
Referencias repetidas a búsquedas previas	43

Reporte de búsqueda # 6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	BMC
Plataforma	Springer Nature
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	# 1 rox index
	# 2 covid-19
	# 3 # 1 AND # 2
Resultados de búsqueda	25
Referencias repetidas a búsquedas previas	21

Reporte de búsqueda # 7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google Scholar
Fecha de búsqueda	22/03/2022
Rango de fecha límite	2019 – 2022
Otros límites	allintitle
Estrategia de búsqueda	rox index covid 19
Resultados de búsqueda	31
Referencias repetidas a búsquedas previas	17

12.2. Resumen de estudios excluidos

12.2.1. Anexo 2.1: Resumen de estudios excluidos - Fase de Screening

N°	Referencia	Motivo
1	Yousuf A, Gottlieb D, Aggarwal A, Peacock B, Konda S. A retrospective study of the use of ROX index to predict failure in patients receiving CPAP for COVID-19. <i>European Respiratory Journal</i> 2021; 58: Suppl. 65, PA1766. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1766.	Texto no disponible en versión completa.
2	Zang X, Wang Q, Zhou H, Liu S, Xue X; COVID-19 Early Prone Position Study Group. Efficacy of early prone position for COVID-19 patients with severe hypoxia: a single-center prospective cohort study. <i>Intensive Care Med.</i> 2020 Oct;46(10):1927-1929. doi: 10.1007/s00134-020-06182-4.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
3	Tsang JLY, Binnie A, Fowler RA. Twenty articles that critical care clinicians should read about COVID-19. <i>Intensive Care Med.</i> 2021 Mar;47(3):337-341. doi: 10.1007/s00134-020-06329-3.	Tema no relevante (recomendaciones de lectura sobre COVID-19).
4	Martin-Loeches I, Arabi Y, Citerio G. If not now, when? A clinical perspective on the unprecedented challenges facing ICUs during the COVID-19 pandemic. <i>Intensive Care Med.</i> 2021 May;47(5):588-590. doi: 10.1007/s00134-021-06404-3.	Tema no relevante (dificultades y retos de las UCIs en tiempos de pandemia).
5	Grieco DL, et. al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. <i>Intensive Care Med.</i> 2021 Aug;47(8):851-866. doi: 10.1007/s00134-021-06459-2.	Tema no relevante (evaluación y revisión del tratamiento con métodos no invasivos en pacientes con SDRA).
6	Evans L, et. al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. <i>Intensive Care Med.</i> 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.	Tema no relevante (Guía internacional para manejo de sepsis y choque séptico).

N°	Referencia	Motivo
7	Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. <i>Intensive Care Med.</i> 2021 Dec;47(12):1393-1414. doi: 10.1007/s00134-021-06548-2.	Tema no relevante (revisión sobre lesión cerebral posterior a un paro cardíaco).
8	World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2021): Poster Abstracts. <i>Osteoporos Int</i> 32, 119–410 (2021). https://doi.org/10.1007/s00198-021-06125-9	Tema no relevante (resumen de un Congreso internacional de osteoporosis).
9	Zhang L, Li J, Zhou M, Chen Z. Summary of 20 tracheal intubation by anesthesiologists for patients with severe COVID-19 pneumonia: retrospective case series. <i>J Anesth.</i> 2020 Aug;34(4):599-606. doi: 10.1007/s00540-020-02778-8.	Tema no relevante (serie de casos sobre intubación de pacientes con infección severa por COVID-19).
10	Nekludova G, Avdeev S, Trushenko N. Lung ultrasound presentation of covid-19 patients: phenotypes and correlations-comment. <i>Intern Emerg Med.</i> 2021 Aug;16(5):1417-1418. doi: 10.1007/s11739-021-02777-x.	Tema no relevante (resultados de ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19).
11	Cosentini R, et. al. SIMEU position paper on non-invasive respiratory support in COVID-19 pneumonia. <i>Intern Emerg Med.</i> 2022 Feb 1:1–15. doi: 10.1007/s11739-021-02906-6.	Tema no relevante (indicaciones para el uso de técnicas de soporte respiratorio no invasivas).
12	Irish Thoracic Society Annual Scientific Meeting 2020. <i>Ir J Med Sci.</i> 2021 Jan;190(Suppl 1):1-60. doi: 10.1007/s11845-020-02450-w.	Tipo de artículo (resumen de congreso).
13	Denault AY, et. al. A proposed lung ultrasound and phenotypic algorithm for the care of COVID-19 patients with acute respiratory failure. <i>Can J Anaesth.</i> 2020 Oct;67(10):1393-1404. doi: 10.1007/s12630-020-01704-6.	Tema no relevante (resultados de ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19).
14	Laferl H, Kelani H, Seitz T, Holzer B, Zimpernik I, Steinrigl A, Schmoll F, Wenisch C, Allerberger F. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. <i>Infection.</i> 2021 Feb;49(1):95-101. doi: 10.1007/s15010-020-01530-4.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).

N°	Referencia	Motivo
15	Singh A, Khanna P, Sarkar S. High-Flow Nasal Cannula, a Boon or a Bane for COVID-19 Patients? An Evidence-Based Review. <i>Curr Anesthesiol Rep.</i> 2021;11(2):101-106. doi: 10.1007/s40140-021-00439-4.	Tipo de artículo (revisión de tema).
16	Ceruti S, Roncador M, Saporito A, Biggiogero M, Glotta A, Maida PA, Urso P, Bona G, Garzoni C, Mauri R, Borgeat A. Low PEEP Mechanical Ventilation and PaO ₂ /FiO ₂ Ratio Evolution in COVID-19 Patients. <i>SN Compr Clin Med.</i> 2021;3(12):2435-2442. doi: 10.1007/s42399-021-01031-x.	Tema no relevante (evaluación de la eficacia del uso de PEEP más baja durante la ventilación mecánica no invasiva).
17	SRI 2022: Scientific Abstracts. <i>Reprod Sci.</i> 2022 Mar;29(Suppl 1):1-335. doi: 10.1007/s43032-022-00883-5.	Tipo de artículo (compilación de abstracts).
18	Sun S, Huang Y, Yin X. Using admission SpO ₂ and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. <i>Am J Emerg Med.</i> 2021 Aug 25:S0735-6757(21)00695-1. doi: 10.1016/j.ajem.2021.08.055.	Tipo de artículo (carta al editor).
19	Zhu F, et. al. Ultrasonic Characteristics and Severity Assessment of Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective, Observational Study. <i>Engineering (Beijing).</i> 2021 Mar;7(3):367-375. doi: 10.1016/j.eng.2020.09.007.	Tema no relevante (resultados de ecografía pulmonar en pacientes con COVID-19).
20	ODonnell J, Pirret A, Hoare K. How do nurses better predict outcomes for adult COVID-19 patients receiving nasal high flow therapy in the emergency care setting? <i>Int Emerg Nurs.</i> 2021 Jul;57:101011. doi: 10.1016/j.ienj.2021.101011.	Tipo de artículo (revisión de tema).
21	Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. <i>J Crit Care.</i> 2021 Dec;66:102-108. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.08.012.	Tipo de artículo (revisión sistemática de la literatura y metaanálisis).
22	Fukasawa LO, Sacchi CT, Gonçalves MG, Lemos APS, Almeida SCG, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of seven quantitative Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction assays (RT-qPCR) for detecting SARS-CoV-2 infection in	Tema no relevante (eficacia de una prueba diagnóstica para COVID-19).

N°	Referencia	Motivo
	samples from individuals suspected of COVID-19 in São Paulo, Brazil. J Clin Virol Plus. 2021 Jun;1(1):100012. doi: 10.1016/j.jcvp.2021.100012.	
23	Alejandro GC, Aurio F, Angelo R; Grupo LATAM de ventilación mecánica (WeVent). Utilización del índice de ROX en la valoración del éxito de oxigenoterapia de alto flujo en la hipoxemia secundaria a coronavirus tipo 2 [Use of the ROX index in the assessment of success of high-flow oxygen therapy in secondary hypoxemia to type 2 coronavirus]. Med Intensiva (Engl Ed). 2021 Jul 17. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2021.07.001.	Tipo de artículo (carta al editor).
24	Hu F, et. al. Chansu improves the respiratory function of severe COVID-19 patients. Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine. 2021;1:100007. doi: 10.1016/j.prmcm.2021.100007.	Tema no relevante (evaluación de eficacia de un tratamiento específico).
25	Vega M, Pisani L, Dongilli R, Nava S. COVID-19 pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Author's reply. Pulmonology. 2022. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.02.010	Tipo de artículo (carta al editor).
26	Cherian SV, Li C, Roche B, Reyes SA, Karanth S, Lal AP, Aisenberg GM, Estrada-Y-Martin RM. Predictive factors for success of awake proning in hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19: A retrospective cohort study. Respir Med. 2021 May;181:106379. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106379.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
27	Wang YC, Lu MC, Yang SF, Bien MY, Chen YF, Li YT. Respiratory care for the critical patients with 2019 novel coronavirus. Respir Med. 2021 Sep;186:106516. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106516.	Tema no relevante (manejo integral del pacientes con COVID-19).
28	Mueller AA, et. al. Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients. Cell Rep Med. 2020 Nov 17;1(8):100144. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100144.	Tema no relevante (relación entre marcadores inflamatorios y severidad del COVID-19).

N°	Referencia	Motivo
29	Crowley CP, Merriam LT, Mueller AA, Tamura T, DeGrado JR, Haider H, Saliccioli JD, Kim EY. Protocol for assessing and predicting acute respiratory decline in hospitalized patients. STAR Protoc. 2021 Jun 18;2(2):100545. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100545.	Tipo de artículo (protocolo clínico de manejo).
30	Ni Z, et. al. Efficacy of early prone or lateral positioning in patients with severe COVID-19: a single-center prospective cohort. Precision Clinical Medicine. 2020;3(1): 260–271. doi: 10.1093/pcmedi/pbaa034.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
31	Winearls S, Swingwood EL, Hardaker CL, Smith AM, Easton FM, Millington KJ, Hall RS, Smith A, Curtis KJ. Early conscious prone positioning in patients with COVID-19 receiving continuous positive airway pressure: a retrospective analysis. BMJ Open Respir Res. 2020 Sep;7(1):e000711. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000711.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
32	Nguyen S, Gupta M, Manek G, Datta D. Admission respiratory rate-oxygenation (rox) index and outcome in COVID-19 pneumonia with acute respiratory failure. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021; 203(9). doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3829	Texto no disponible en versión completa.
33	Brunin Y, Despres C, Pili-Floury S, Besch G. Lung Recruiting Effect of Prone Positioning in Spontaneously Breathing Patients with COVID-19 Assessed by Electrical Impedance Tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Aug 15;204(4):476-477. doi: 10.1164/rccm.202008-3044IM.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
34	Baxter BD, et. al. Transcriptional profiling reveals potential involvement of microvillous TRPM5-expressing cells in viral infection of the olfactory epithelium. BMC Genomics. 2021 Mar 30;22(1):224. doi: 10.1186/s12864-021-07528-y.	Tema no relevante (revisión fisiopatológica de la expresión de TRPM5 frente a la infección viral del epitelio olfativo).
35	Arias Ramos D, Restrepo Rueda DL, Rios Quintero EV, Olaya Gómez JC, Cortés Bonilla I. Severe and critical COVID-19 in a tertiary center in Colombia, a retrospective	Tema no relevante (No se realiza medición del índice ROX para considerar ventilación mecánica invasiva).

N°	Referencia	Motivo
	cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2022 Mar 12;22(1):247. doi: 10.1186/s12879-022-07246-0.	
36	Jafari D, et. al. Trajectories of hypoxemia and pulmonary mechanics of COVID-19 ARDS in the NorthCARDS dataset. BMC Pulm Med. 2022 Feb 4;22(1):51. doi: 10.1186/s12890-021-01732-y.	Tema no relevante (estudio de la oxigenación y de la distensibilidad pulmonar en pacientes con COVID-19).
37	Junhai Z, Jing Y, Beibei C, Li L. The value of ROX index in predicting the outcome of high flow nasal cannula: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2022 Feb 17;23(1):33. doi: 10.1186/s12931-022-01951-9.	Tipo de artículo (revisión sistemática de la literatura y metaanálisis).
38	Wu J, et. al. Expression of plasma IFN signaling-related miRNAs during acute SARS-CoV-2 infection and its association with RBD-IgG antibody response. Virol J. 2021 Dec 7;18(1):244. doi: 10.1186/s12985-021-01717-7.	Tema no relevante (estudio molecular de mediadores inflamatorios en COVID-19).
39	Despres C, Brunin Y, Berthier F, Pili-Floury S, Besch G. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. Crit Care. 2020 May 26;24(1):256. doi: 10.1186/s13054-020-03001-6.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
40	Ferrando C, et. al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. Crit Care. 2020 Oct 6;24(1):597. doi: 10.1186/s13054-020-03314-6.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
41	Leasa D, Cameron P, Honarmand K, Mele T, Bosma KJ; LHSC Ventilation Strategy for COVID-19 Working Group. Knowledge translation tools to guide care of non-intubated patients with acute respiratory illness during the COVID-19 Pandemic. Crit Care. 2021 Jan 8;25(1):22. doi: 10.1186/s13054-020-03415-2.	Tipo de artículo (revisión de tema).
42	Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, Villar J, Brochard L, Ferrando C; COVID-19 Spanish ICU Network. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. Crit Care. 2021 Feb 11;25(1):58. doi: 10.1186/s13054-021-03469-w.	Tema no relevante (comparación entre cohortes de ventilación mecánica invasiva y no invasiva en COVID-19).g

N°	Referencia	Motivo
43	Wendel Garcia PD, et. al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. Crit Care. 2021 May 25;25(1):175. doi: 10.1186/s13054-021-03580-y.	Tema no relevante (estudio de eficacia de diferentes estrategias de soporte ventilatorio en COVID-19).
44	Kaur R, et. al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. Crit Care. 2021 Sep 17;25(1):340. doi: 10.1186/s13054-021-03761-9.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
45	40th International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine 2021. Crit Care. 2021 Nov 15;25(Suppl 1):383. doi: 10.1186/s13054-021-03769-1.	Tipo de artículo (resumen de congreso).
46	COVID-ICU group, for the REVA network, COVID-ICU investigators. Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. Crit Care. 2021 Dec 8;25(1):421. doi: 10.1186/s13054-021-03784-2.	Tema no relevante (comparación entre diferentes métodos de ventilación mecánica no invasiva en COVID-19).
47	Esperatti M, et. al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. Crit Care. 2022 Jan 7;26(1):16. doi: 10.1186/s13054-021-03881-2.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
48	González J, et. al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. Crit Care. 2022 Jan 10;26(1):18. doi: 10.1186/s13054-021-03882-1.	Tema no relevante (evaluación de tiempo de intubación frente a la mortalidad en COVID-19).
49	Morales-Quinteros L, et. al. Awake prone positioning in nonintubated spontaneous breathing ICU patients with acute hypoxemic respiratory failure (PRONELIFE)-protocol for a randomized clinical trial. Trials. 2022 Jan 10;23(1):30. doi: 10.1186/s13063-021-05991-2.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).

N°	Referencia	Motivo
50	Ebrahim N, et. al. Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2021 Jul 13;12(1):392. doi: 10.1186/s13287-021-02454-y.	Tema no relevante (evaluación de algunos tratamientos para el pie diabético).
51	Shang Y, et. al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. <i>Ann Intensive Care.</i> 2020 Jun 6;10(1):73. doi: 10.1186/s13613-020-00689-1.	Tipo de artículo (consenso de expertos).
52	Carteaux G, et. al. Continuous positive airway pressure for respiratory support during COVID-19 pandemic: a frugal approach from bench to bedside. <i>Ann Intensive Care.</i> 2021 Mar 2;11(1):38. doi: 10.1186/s13613-021-00828-2. PMID: 33655452; PMCID: PMC7924341.	Tema no relevante (revisión sobre uso de válvulas para evitar contaminación en pacientes con COVID-19).
53	Proceedings of Reanimation 2021, the French Intensive Care Society International Congress. <i>Ann Intensive Care.</i> 2021 Jun 29;11(Suppl 1):97. doi: 10.1186/s13613-021-00862-0.	Tipo de artículo (resumen de congreso).
54	Fischer JC, et. al. Association of HLA genotypes, AB0 blood type and chemokine receptor 5 mutant CD195 with the clinical course of COVID-19. <i>Eur J Med Res.</i> 2021 Sep 16;26(1):107. doi: 10.1186/s40001-021-00560-4.	Tema no relevante (estudio de mediadores inflamatorios en COVID-19).
55	Weil PP, et. al. Combined RT-qPCR and pyrosequencing of a Spike glycoprotein polybasic cleavage motif can uncover pediatric SARS-CoV-2 infections associated with heterogeneous presentation. <i>Mol Cell Pediatr.</i> 2021 Apr 24;8(1):4. doi: 10.1186/s40348-021-00115-x.	Tema no relevante (estudio biomolecular de métodos diagnósticos en COVID-19).
56	Ohshimo S. Oxygen administration for patients with ARDS. <i>J Intensive Care.</i> 2021 Feb 6;9(1):17. doi: 10.1186/s40560-021-00532-0.	Tema no relevante (evaluación de métodos de administración de oxígeno)
57	Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? <i>J Intensive Care.</i> 2022 Jan 15;10(1):3. doi: 10.1186/s40560-021-00593-1.	Tema no relevante (recomendaciones para el tratamiento con ventilación mecánica no invasiva).

N°	Referencia	Motivo
58	ESICM LIVES 2020. Intensive Care Med Exp. 2020 Dec 14;8(Suppl 2):73. doi: 10.1186/s40635-020-00354-8. Erratum in: Intensive Care Med Exp. 2021 Feb 17;9(1):7. Erratum in: Intensive Care Med Exp. 2021 Feb 18;9(1):9.	Tipo de artículo (resumen de congreso).
59	ESICM LIVES 2021: Part 1. Intensive Care Med Exp. 2021 Sep 29;9(Suppl 1):51. doi: 10.1186/s40635-021-00413-8.	Tipo de artículo (resumen de congreso).
60	Ten Hove AS, et. al. The role of nicotinic receptors in SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression in intestinal epithelia. Bioelectron Med. 2020 Oct 28;6:20. doi: 10.1186/s42234-020-00057-1.	Tema no relevante (revisión de la fisiopatología del COVID-19).
61	De Cassai A, et. al. Research on SARS-COV-2 pandemic: a narrative review focused on the Italian contribution. urnal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care. 2021;1(1):14-14. doi: 10.1186/S44158-021-00017-4.	Tipo de artículo (revisión narrativa de la literatura).
62	Patel M, et. al. Authors' Responses to Peer Reviews of "Utility of the ROX Index in Predicting Intubation for Patients With COVID-19–Related Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High-Flow Nasal Therapy: Retrospective Cohort Study". JMIRx Med. 2021;2(3):e31892. doi: 10.2196/31892.	Tipo de artículo (carta al editor).
63	Roy A. Peer Review of "Utility of the ROX Index in Predicting Intubation for Patients With COVID-19–Related Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High-Flow Nasal Therapy: Retrospective Cohort Study". JMIRx Med. 2021;2(3):e31895. doi: 10.2196/31895.	Tipo de artículo (revisión de par académico).
64	Sehgal M. Peer Review of "Utility of the ROX Index in Predicting Intubation for Patients With COVID-19–Related Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High-Flow Nasal Therapy: Retrospective Cohort Study". JMIRx Med. 2021;2(3):e31896. doi: 10.2196/31896.	Tipo de artículo (revisión de par académico).

N°	Referencia	Motivo
65	Rajagopalan R, et. al. Use of ROX index in COVID-19 patients on high flow nasal cannula: Look beyond the 12-hour window. Journal of Precision Respiratory Medicine. 2021;4(1):4-12(9). doi: 10.2500/jprm.2022.4.210002	Tipo de artículo (resumen de congreso).
66	Da W, et. al. The value of ROX index in evaluating the efficacy of high-flow nasal cannula oxygen therapy in patients with COVID-19. Chinese Journal of Emergency Medicine. 2021;30(5):588-592. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.05.014	Artículo escrito en chino.
67	Nugroho NP, Syafa'ah I, Marhana IA. The use of respiration-oxygenation (ROX) index in determining high-flow nasal canula outcome in COVID-19 pneumonia. Sri Lanka Journal of Medicine. 2021;30(1):122–126. doi: 10.4038/sljm.v30i1.281.	Tipo de artículo (reporte de caso).
68	Sryma PB, et. al. Effect of proning in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure receiving noninvasive oxygen therapy. Lung India. 2021 Mar;38(Supplement):S6-S10. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_794_20.	Tema no relevante (estudio de la eficacia de la posición prona en pacientes con infección severa por COVID-19).
69	Andrade Filho PH, Brasil ESA, Costa LG, M Sousa DE, Pereira TS, Silva JM Jr. Prediction of Extubation Failure in COVID-19. Respir Care. 2021 Aug;66(8):1323-1329. doi: 10.4187/respcare.08564.	Tema no relevante (se utiliza el índice ROX para predecir fallo a la extubación y no para fallo de ventilación mecánica no invasiva).
70	Colaianni-Alfonso N, et. al. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. Respir Care. 2021 Dec;66(12):1831-1839. doi: 10.4187/respcare.09162.	Texto no disponible en versión completa.
71	Claudi D, Arifin H, Prasetya RJ. The role of ROX index in predicting intubation in COVID-19 pneumonia receiving high flow nasal cannula: A systematic review. Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care. 2022(2):8 doi: 10.5339/jemtac.2022.8.	Tipo de artículo (revisión sistemática de la literatura).
72	Yadav S, Singh A, Khanna P. ROX index in COVID-19 patients - is it the answer? Adv Respir Med. 2021;89(6):615-617. doi: 10.5603/ARM.a2021.0105.	Tipo de artículo (carta al editor).

N°	Referencia	Motivo
73	Mohammadi M, Khafae Pour Khamseh A, Varpaei HA. Invasive Airway "Intubation" in COVID-19 Patients; Statistics, Causes, and Recommendations: A Review Article. <i>Anesth Pain Med.</i> 2021 Jul 9;11(3):e115868. doi: 10.5812/aapm.115868.	Tipo de artículo (revisión sistemática de la literatura).
74	Kim JH, et. al. OP 9-2: Usefulness of ROX Index and SpO2/FiO2 Ratio for Predicting High-flow Nasal Cannula Failure in Hypoxemic COVID-19 Patients. <i>Korean Tuberculosis and Respiratory Association.</i> 2021;129(0):402-403.	Artículo escrito en coreano.
75	Oh HJ, et. al. COVID-19 P-005: ROX Index for High-flow Nasal Cannula Therapy in Patients with COVID-19. <i>Korean Tuberculosis and Respiratory Association.</i> 2021;129(0):572.	Artículo escrito en coreano.
76	Vega ML, et. al. COVID-19 pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Authors' reply. <i>Pulmonology.</i> 2021 Sep-Oct;27(5):475-476. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.07.001. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34334332; PMCID: PMC8321775.	Tipo de artículo (carta al editor).
77	Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD; Contributors. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. <i>Intensive Care Med.</i> 2020 Oct;46(10):1924-1926. doi: 10.1007/s00134-020-06177-1	Tipo de artículo (carta al editor).

12.2.2. Anexo 2.2: Resumen de estudios excluidos - Fase de elección

N°	Referencia	Motivo(s)
1	Alberdi-Iglesias A, et. al. Role of SpO2/FiO2 Ratio and ROX Index in Predicting Early Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. A Pragmatic, Retrospective, Multi-Center Study. Biomedicines. 2021;9(8):1036. doi: 10.3390/biomedicines9081036	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
2	Arsan AEH, Kusuma E, Abbas KA, Hamzah, Sumartono C. Analysis of Increasing D-Dimer, Decreasing P/F Ratio and Rox Index As Predictors Of HFNC Therapy Failure In Covid-19 Patients. nternational Journal of Research Publications. 2022;92(1): 637-643. doi: 10.47119/IJRP100921120222740	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones del índice ROX se dan en un punto no determinado del día de inicio de la terapia con CNAF y al tercer día. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
3	Arvind V, Kim JS, Cho BH, Geng E, Cho SK. Development of a machine learning algorithm to predict intubation among hospitalized patients with COVID-19. Journal of Critical Care. 2021; 62:25-30. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.033	<ul style="list-style-type: none"> • Se trata de un estudio que busca comparar el rendimiento predictivo de un modelo propuesto con diferentes variables fisiológicas y paraclínicas frente al índice ROX para determinar el fracaso de la terapia con CNAF. • A pesar de que en la metodología del estudio se especifica que se hace una medición del índice ROX cada 30 minutos, solo se reporta en los resultados el acumulado a las 72 horas del inicio de la terapia con CNAF. • El análisis de las variables se hace a las 24 horas del inicio de la terapia con CNAF y no en los periodos de tiempo propuestos en el estudio de validación.

N°	Referencia	Motivo(s)
		<ul style="list-style-type: none"> • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019). • No hay evidencia de los resultados de las mediciones del índice ROX en diferentes periodos de tiempo.
4	<p>Baek AR, Seong GM, Lee SI, Kim WY, Na YS, Kim JH, Lee BY, Baek MS. Late Failure of High-Flow Nasal Cannula May Be Associated with High Mortality in COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in the Republic of Korea. J Pers Med. 2021 Sep 30;11(10):989. doi: 10.3390/jpm11100989</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo del estudio se centra en el estudio de la mortalidad intrahospitalaria a partir del análisis del índice ROX. • El objetivo del estudio es ajeno al interés de esta revisión sistemática de la literatura.
5	<p>Bonnet N, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. Ann. Intensive Care. 2021;11:37. doi: 10.1186/s13613-021-00825-5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo primario del estudio es comparar dos tipos de oxigenación mediante ventilación no invasiva. • Aunque se expone que valores en el índice ROX pueden asociarse a fracaso de la terapia con ventilación no invasiva, solo se presenta dentro de los resultados una única medición. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019). • El objetivo del estudio es ajeno al interés de esta revisión sistemática de la literatura.
6	<p>Cattazzo F, et. al. Performance of non-invasive respiratory function indices in predicting clinical outcomes in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia in medical and sub-intensive wards: a retrospective cohort study. Internal and Emergency Medicine. 2022;1-10. doi: 10.1007/s11739-021-02922-6</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).

N°	Referencia	Motivo(s)
7	Celejewska-Wójcik N, et. al. High-flow nasal oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure in severe COVID-19 pneumonia: a prospective observational study. Pol Arch Intern Med. 2021 Jul 30;131(7-8):658-665. doi: 10.20452/pamw.16015	<ul style="list-style-type: none"> • Aunque se realizan mediciones del índice ROX en diferentes periodos de tiempo, en los resultados del estudio se combinan los desenlaces de mortalidad a 30 días y requerimiento de intubación. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
8	Chen L, Han X, Li Y, Zhang C, Xing X. Flu-IV score: a predictive tool for assessing the risk of invasive mechanical ventilation in patients with influenza-related pneumonia. BMC Pulmonary Medicine. 2022;22:47. doi: 10.1186/s12890-022-01833-2	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
9	Costa WNDS, et. al. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. Respiratory Physiology & Neurobiology. 2022;298:103842. doi: 10.1016/j.resp.2022.103842	<ul style="list-style-type: none"> • Los periodos de tiempo en que se realiza la medición del índice ROX no son comparables con los del estudio de validación (antes del inicio de la terapia con CNAF, hora 0 y hora 1). • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
10	De-Vita N, et. al. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. Pulmonology. 2021;S2531-0437(21)00002-7. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.010	<ul style="list-style-type: none"> • El método utilizado para la administración de oxígeno es la presión positiva constante en vía aérea (CPAP) y no la ventilación mecánica no invasiva con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
11	Fayed M, et. al. Effect of Intubation Timing on the Outcome of Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-19 Pneumonia. Cureus. 2021;13(11): e19620. doi: 10.7759/cureus.19620	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente.

N°	Referencia	Motivo(s)
		<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
12	<p>Gianstefani A, et. al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. Internal and Emergency Medicine. 2021;16:1959–1965. doi: 10.1007/s11739-021-02675-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
13	<p>Hutabarat SS, Lubis B, Wijaya D. ROX Index Assessment of Success use of High Flow Nasal Cannula (HFNC) in Patients With Covid-19 at Haji Adam Malik Hospital Medan International. Journal of Innovative Science and Research Technology. 2022;7(1):369-373.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los valores medidos del índice ROX al inicio de la terapia y a las 4 horas no son discriminados en los resultados para los pacientes que tuvieron éxito con la terapia con CNAF o los que fracasaron. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
14	<p>Kljakovic-Gaspic T, et. al. In-Hospital Mortality of COVID-19 Patients Treated with High-Flow Nasal Oxygen: Evaluation of Biomarkers and Development of the Novel Risk Score Model CROW-65. Life, 2021;11:735. doi: /10.3390/life11080735</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No se especifica en qué periodo del tiempo se realiza la medición del índice ROX desde el ingreso del paciente. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
15	<p>Leszek A, et. al. Early Measurement of ROX Index in Intermediary Care Unit Is Associated with Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los periodos de tiempo en que se realiza la medición del índice ROX no son comparables con los del estudio de validación (hora 0 y hora 8 del inicio de la terapia con CNAF).

N°	Referencia	Motivo(s)
	Retrospective Study. J. Clin. Med. 2022;11:365. doi: 10.3390/jcm11020365	<ul style="list-style-type: none"> • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
16	Li J, Scott JB, Fink JB, Reed B, Roca O, Dhand R. Optimizing high-flow nasal cannula flow settings in adult hypoxemic patients based on peak inspiratory flow during tidal breathing. Annals of Intensive Care. 2021;11:164. doi: 10.1186/s13613-021-00949-8	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo primario del estudio es evaluar los patrones respiratorios y su flujo inspiratorio tidal máximo en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda tratados con CNAF. • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019). • El objetivo del estudio es ajeno al interés de esta revisión sistemática de la literatura.
17	Maraziti G, Becattini C. Early Variation of Respiratory Indexes to Predict Death or ICU Admission in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2-Related Respiratory Failure. Respiration. 2022;1-6. doi: 10.1159/000522275	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
18	Mellado-Artigas R, et. al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. Journal of Intensive Care. 2021;9:23. doi: 10.1186/s40560-021-00538-8	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
19	Molini WJ, et. al. Terapia nasal de alto flujo en insuficiencia respiratoria grave por SARS-CoV-2. Medicina (B. Aires). 2022;82(1):47-54.	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo del estudio se centra en el estudio del impacto de la terapia con CNAF en la ventilación mecánica invasiva y el estudio de la mortalidad intrahospitalaria.

N°	Referencia	Motivo(s)
		<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados y análisis sobre el índice ROX se realizan de forma imprecisa y secundaria. • El objetivo del estudio es ajeno al interés de esta revisión sistemática de la literatura.
20	<p>Mukhtar A, et. al. Admission SpO2 and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. American Journal of Emergency Medicine. 2021;50: 106–110. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.049</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio dentro de las 6 primeras horas del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
21	<p>Myers LC, et. al. Validation of Respiratory Rate-Oxygenation Index in Patients With COVID-19–Related Respiratory Failure. Critical Care Medicine. 2022. 10.1097/CCM.0000000000005474</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio dentro de las 12 primeras horas del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
22	<p>Najeeb R, et. al. ROX Index Predicts Failure of HFNO Therapy in Patients of COVID-19 Pneumonia with Type I Respiratory Failure. Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2021;12: 1909-1913. doi: 10.36347/sjams.2021.v09i12.023</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones del índice ROX presentadas en este estudio no son comparables con el estudio inicial de validación (días 0, 1, 2, 3 y 5 después del inicio de la terapia con CNAF). • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
23	<p>Patel M, et. al. Utility of the ROX Index in Predicting Intubation for Patients With COVID-19–Related Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High-Flow Nasal Therapy: Retrospective Cohort Study. JMIRx Med. 2021;2(3): e29062. doi: 10.2196/29062</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones del índice ROX presentadas en este estudio no son comparables con el estudio inicial de validación (días 0, 1, 2, 3 y 5 después del inicio de la terapia con CNAF). • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).

N°	Referencia	Motivo(s)
24	Patel M, et. al. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.30.20143867	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones del índice ROX presentadas en este estudio no son comparables con el estudio inicial de validación (días 0, 1, 2, 3 y 5 después del inicio de la terapia con CNAF). • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
25	Prower E, et. al. The ROX index has greater predictive validity than NEWS2 for deterioration in Covid-19. EClinicalMedicine. 2021;35:100828. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100828	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
26	Radovanovic D, Pini S, Saad M, Perotto L, Giuliani F, Santus P. Predictors of weaning from helmet CPAP in patients with COVID-19 pneumonia. Critical Care. 2021;25:206. doi: 10.1186/s13054-021-03627-0	<ul style="list-style-type: none"> • El método utilizado para la administración de oxígeno es la presión positiva constante en vía aérea (CPAP) y no la ventilación mecánica no invasiva con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
27	Simioli F, Annunziata A, Langella G, Polistina GE, Martino M, Fiorentino G. Clinical outcomes of high-flow nasal cannula in COVID-19 associated postextubation respiratory failure. A single-centre case series. Anaesthesiol Intensive Ther. 2020;52(5):373-376. doi: 10.5114/ait.2020.101007	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual es a las 2 horas del inicio de la terapia con CNAF. • Se incluyeron para el análisis pacientes tratados con presión positiva constante en vía aérea (CPAP) y también con ventilación mecánica no invasiva con CNAF • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).

N°	Referencia	Motivo(s)
28	Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. 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	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones del índice ROX presentadas en este estudio no son comparables con el estudio inicial de validación (días 1, 2 y 3 después del inicio de la terapia con CNAF). • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
29	Takeshita Y, et. al. High-flow nasal cannula oxygen therapy in hypoxic patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study confirming the utility of respiratory rate index. Respir Investig. 2022;60(1):146-153. doi: 10.1016/j.resinv.2021.10.005	<ul style="list-style-type: none"> • Se presentan dos mediciones del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la primera antes del inicio de la terapia con CNAF y la segunda posterior al inicio pero no se especifica en qué momento. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
30	Tang M, et. al. Clinical diagnosis of severe COVID-19: A derivation and validation of a prediction rule. World J Clin Cases. 2021;9(13):2994-3007. doi: 10.12998/wjcc.v9.i13.2994	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
31	Valencia CF, Lucero OD, Castro OC, Sanko AA, Olejua PA. Comparison of ROX and HACOR scales to predict high-flow nasal cannula failure in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Sci Rep. 2021;11(1):22559. doi: 10.1038/s41598-021-02078-5	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual es a las 2 horas del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
32	Vest MT, et. al. Intubation Timing in COVID-19 Patients Based on ROX Index and Association with Patient Outcomes. Respir Care. 2022:respcare.09937. doi: 10.4187/respcare.09937	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF.

N°	Referencia	Motivo(s)
		<ul style="list-style-type: none"> • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
33	<p>Xu J, 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. doi: 10.3389/fmed.2020.607821</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
34	<p>Yousuf A, Gottlieb DS, Aggarwal A, Peacock B, Konda S. An observational longitudinal study of the use of ROX index to predict treatment failure in patients receiving continuous positive airway pressure for COVID-19. Health Sci Rep. 2022;5(1):e482. doi: 10.1002/hsr2.482</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyeron para el análisis pacientes tratados con presión positiva constante en vía aérea (CPAP) y también con ventilación mecánica no invasiva con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
35	<p>Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, Sibilio S, Tezza G, Ciccariello L, Turcato G. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. J Adv Nurs. 2021;77(8):3361-3369. doi: 10.1111/jan.14848</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual se calculó en la clasificación inicial del paciente en urgencias. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
36	<p>Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO2/FiO2 ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. Eur J Intern Med. 2022;96:117-119. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.015</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se presenta una única medición del índice ROX en los resultados y la fase analítica del estudio la cual no se especifica si es antes o después del inicio de la terapia con CNAF. • No cumple con los criterios de metodología propuestos en el estudio base de Roca, et. al. (2019).
37	<p>Kerai S, Singh R, Saxena KN, Desai SD, Bhalotra AR. A Retrospective Study on Experience of High-flow Nasal Cannula Oxygen in Critically Ill COVID-19 Adult Patients Admitted to Intensive Care Unit. INDIAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No reporta las estimaciones estadísticas que se estaban evaluando en la revisión sistemática de la literatura.

N°	Referencia	Motivo(s)
	JOURNAL OF CRITICAL CARE MEDICINE 2022; 26:62-6. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24097 .	