



# Universidad Autónoma de Querétaro

## Facultad de Medicina

"RELACIÓN DEL ÍNDICE ROX CON EL RETIRO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS"

### Tesis

Que como parte de los requisitos  
Para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD MEDICA EN MEDICINA CRITICA

Presenta:

Med. Esp. Jorge Daniel Carrion Moya

Dirigido por:

Med. Esp. Ernesto Deloya Tomas

Querétaro, Qro. septiembre 2023

**La presente obra está bajo la licencia:**  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



## CC BY-NC-ND 4.0 DEED

### Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

#### **Usted es libre de:**

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciatario no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

#### **Bajo los siguientes términos:**

 **Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciatario.

 **NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).

 **SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

#### **Avisos:**

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina  
Especialidad en Medicina Crítica

**“RELACIÓN DEL ÍNDICE ROX CON EL RETIRO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19 EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la  
Especialidad Médica en Medicina Crítica

**Presenta:**

Jorge Daniel Carrión Moya

**Dirigido por:**

Med. Esp. Ernesto Deloya Tomas

Med. Esp. Ernesto Deloya Tomas

Presidente

\_\_\_\_\_ Firma

Med. Esp. Orlando Rubén Pérez Nieto

Secretario

\_\_\_\_\_ Firma

Med. Esp. Raúl Arturo González Toribio

Vocal

\_\_\_\_\_ Firma

Mtro. Jorge Luis Patiño Flores

Suplente

\_\_\_\_\_ Firma

Med. Esp. Job Heriberto Rodríguez Guillen

Suplente

\_\_\_\_\_ Firma

Centro Universitario, Querétaro, Qro. septiembre 2023  
México

## **RESUMEN**

**Título: Relación del índice ROX con el retiro de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por COVID-19 en una Unidad de Cuidados Intensivos**

**Introducción:** La extubación oportuna disminuye la incidencia de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica y aumenta la supervivencia. A pesar de la existencia de pruebas para decidir la extubación existe un alto porcentaje de fracaso. Recientemente se ha empleado el índice ROX para evaluar el éxito de la terapia con puntas nasales de alto flujo, pero no se ha demostrado su validez en el retiro de la ventilación mecánica.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles de 31 expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de neumonía por COVID-19 que fueron extubados del periodo noviembre 2020 a septiembre 2021 con registro en el expediente clínico para integrar el índice ROX posterior a la prueba de ventilación espontánea. Tomando como caso al expediente del paciente que tuvo éxito en la extubación y como control al que presento fracaso a la extubación. El análisis estadístico incluyó promedios, desviación estándar, porcentajes, prueba de t para muestras independientes, prueba de chi-cuadrada, regresión lineal múltiple y cálculo de la probabilidad de ocurrencia del evento

**Resultados:** Se encontró que la edad y el sexo no difirieron respecto al éxito y fracaso a la extubación, los días de ventilación mecánica entre ambos grupos fueron estadísticamente similares. Al comparar los índices de predictores para el retiro de la ventilación mecánica se encontró que el índice ROX  $\geq 9$  puntos pueden predecir el éxito a la extubación en un 99.8% ( $p=0.012$ ), disminuyendo la probabilidad de éxito si el paciente padecía hipertensión arterial crónica ( $p=0.013$ ).

**Conclusiones:** El índice ROX  $\geq 9$  puntos se asoció con el éxito de la extubación en pacientes con neumonía por COVID-19 siendo inferior la probabilidad de éxito si el paciente padecía hipertensión.

**Palabras clave:** Índice de ROX, Insuficiencia respiratoria aguda, COVID-19.

## **ABSTRACT**

**Title:** Relationship of the ROX index with the withdrawal of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19 pneumonia in an Intensive Care Unit

**Introduction:** Timely extubation decreases the incidence of complications associated with mechanical ventilation and increases survival. Despite the existence of tests to decide on extubation, there is a high percentage of failure. The ROX index has recently been used to assess the success of high-flow nasal prong therapy, but its validity in weaning from mechanical ventilation has not been demonstrated.

**Material and methods:** A case-control study of 31 records of patients over 18 years of age with a diagnosis of COVID-19 pneumonia who were extubated from the period November 2020 to September 2021 with registration in the clinical record was carried out to integrate the ROX index after spontaneous ventilation test. Taking as a case the file of the patient who was successful in extubation and as a control the one who presented failure at extubation. Statistical analysis included means, standard deviation, percentages, independent samples t-test, chi-square test, multiple linear regression, and calculation of the probability of occurrence of the event.

**Results:** It was found that age and sex did not differ regarding the success and failure of extubation, the days under mechanical ventilation between both groups were statistically similar. When comparing the indices of predictors for the withdrawal of mechanical ventilation, it was found that the ROX index  $\geq 9$  points can predict success at extubation in 99.8% ( $p=0.012$ ), reducing the probability of success if the patient suffered from arterial hypertension chronic ( $p=0.013$ ).

**Conclusions:** An ROX index  $\geq 9$  points was associated with extubation success in patients with COVID-19 pneumonia, with the probability of success being lower if the patient had hypertension.

**Keywords:** ROX index, Acute respiratory failure, COVID-19.

## **Dedicatoria**

A mi madre, por el apoyo infinito que me ha permitido perseguir mis sueños, por enseñarme a trabajar y no rendirme nunca. A mis hermanos por enseñarme que la familia siempre está ahí, para lo bueno y lo malo.

## **Agradecimientos**

A nuestros pacientes, que siempre podamos ayudarlos y aprender de vosotros todos los días.

A nuestros mentores por la entrega y el tiempo que han dedicado a mejorar las vidas de tantos pacientes y sus familias.

## Índice

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	2
<b>Summary</b>	3
<b>Dedicatoria y agradecimientos</b>	4
<b>Índice</b>	5
<b>Índice de cuadros</b>	7
<b>Abreviaturas y siglas</b>	8
<b>I. Introducción</b>	9
<b>II. Antecedentes</b>	10
<b>III. Fundamentación teórica</b>	11
III. 1 Antecedentes históricos	11
III. 2 Antecedentes de la neumonía por COVID-19	12
III.3 Destete de la ventilación mecánica en neumonía por COVID-19	13
<b>IV. Hipótesis de trabajo</b>	16
<b>V. Objetivos</b>	16
V.1 Objetivo general	16

V.2 Objetivos específicos	16
<b>VI. Metodología</b>	17
VI.1 Diseño de investigación	17
VI.2 Variables a estudiar e instrumentos de medición	18
VI.3 Consideraciones éticas	18
<b>VII. Resultados</b>	20
<b>VIII. Discusión</b>	26
VIII.1 Limitaciones	28
<b>IX. Conclusiones</b>	28
<b>X. Referencias bibliográficas</b>	29

## Índice de cuadros y figuras

	Pagina
<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo para selección de expedientes	18
<b>Cuadro 1.</b> Relación de la edad con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19	20
<b>Cuadro 2.</b> Relación del sexo con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19	20
<b>Cuadro 3.</b> Comparación de la prevalencia de factores de riesgo de neumonía por COVID-19 en el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con VM con neumonía por COVID-19.	21
<b>Cuadro 4.</b> Relación de los días en ventilación mecánica con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19	22
<b>Cuadro 5.</b> Relación del índice ROX con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19	22
<b>Cuadro 6.</b> Comparación del índice ROX con los predictores clásicos para el retiro de la ventilación mecánica en pacientes con neumonía por covid-19	23
<b>Cuadro 7.</b> Modelo de regresión logística múltiple para explicar la probabilidad de éxito en la extubación a partir del índice ROX e hipertensión	24
<b>Cuadro 8.</b> Cálculo de la probabilidad de éxito en la extubación a partir de la calificación de índice de ROX e hipertensión.	25

## **Abreviaturas y siglas**

VM: Ventilación mecánica

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda

VMI: Ventilación mecánica invasiva

UCI: Unidad de cuidados intensivos

PNAF: Puntas nasales de alto flujo

TET: Tubo endotraqueal

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

SBT: Prueba de respiración espontánea

PSV: Presión de soporte ventilatorio

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

P0.1: Presión de oclusión durante 0.1 s

NIF: Fuerza inspiratoria negativa

Fr: Frecuencia respiratoria

Vt: Volumen tidal

RSBI: índice de respiraciones rápidas y superficiales

## I. Introducción

El retiro de la ventilación mecánica (VM) es una de las partes más delicadas del manejo del paciente crítico pues se somete al paciente a un episodio de estrés donde se pone a prueba su capacidad para mantener la respiración por sí solo sin que esto detone una alteración para su homeostasis.<sup>(1)</sup>

Aun así, la tasa de fracaso a la extubación y retorno a la VM es superior al 20%, aun con el considerable avance en los protocolos de destete.<sup>(2)</sup>

Los factores asociados al fracaso de la extubación incluyen la debilidad asociada la enfermedad critica del paciente, largo tiempo de VM, falla cardiaca, entre otros.<sup>(3)</sup>

La presente pandemia por SARS CoV-2 causa una lesión pulmonar que lleva a insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y los factores agravantes de la enfermedad como obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, enfermedades crónicas que más atañen a la población mexicana, lo cual aumenta la probabilidad de necesitar ventilación mecánica invasiva (VMI) y largos periodos de esta.<sup>(4)</sup>

Un reciente estudio mexicano encontró una tasa de mortalidad superior al 50% en los pacientes que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y que ameritaron VM, los cuales en su mayoría padecían al menos una comorbilidad. A demás que el fracaso en el retiro de la VM aumenta la mortalidad hasta en un 90% en cada paciente.<sup>(5)</sup>

La determinación para el retiro de la VM se basa en protocolos locales de cada centro hospitalario, en su mayoría se utilizan pruebas que tienen alto valor predictivo, pero a pesar de esto aún es elevada la tasa de fracaso del destete.<sup>(6)</sup>

Es necesario generar conocimientos exactos que contribuyan a la decisión para retirar a un paciente de la VM y aumentar la tasa de éxito de estos pacientes, partiendo de pruebas que no sean costosas y se puedan realizar al lado de la cama del paciente, debido a que la mortalidad en estos pacientes continúa siendo elevada a pesar de los avances y protocolos que existen actualmente. Siendo una deficiencia que se enfrenta en las UCI.

## **II. Antecedentes**

Durante la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha aumentado la cantidad de pacientes que requieren soporte ventilatorio durante periodos prolongados.<sup>(7)</sup>

El proceso de destete comienza después de la resolución parcial o completa de la fisiopatología subyacente que precipita la IRA y finaliza con el éxito del destete (extubación exitosa en pacientes intubados).<sup>(8)</sup>

Después de retirar el tubo endotraqueal (TET), los pacientes se controlan durante 48 horas. Si durante este período no es necesario reintroducir el soporte ventilatorio, se considera un destete exitoso.<sup>(9)</sup>

Aun así, existe un alto porcentaje de pacientes que tienen fracaso al retiro de VM.<sup>(10)</sup> Lo cual se ha relacionado con aumento en la mortalidad.

En la última década se ha utilizado el índice de ROX para predecir la eficiencia de la terapia con puntas nasales de alto flujo (PNAF).<sup>(11)</sup> La cual ha probado ser de utilidad durante la pandemia por COVID-19.<sup>(12)</sup>

Ya que el índice de ROX es una prueba que se puede realizar al pie de la cama del paciente y no implica un aumento de los costos de la atención, se ha empezado a estudiar como parte de las pruebas predictivas para el retiro de la VM, realizado en un solo estudio durante la actual pandemia.<sup>(13)</sup>

Dado que el retiro exitoso de la VM se relaciona con aumento de la supervivencia de los pacientes críticamente enfermos, conocer la relación del índice de ROX con el retiro de la VMI en pacientes con neumonía por COVID-19 en una UCI será un punto de partida para realizar futuras investigaciones aplicado como una prueba sencilla y eficaz con la finalidad de incrementar el éxito en el destete del soporte mecánico ventilatorio.

### **III. Fundamentación teórica**

#### **III.1 Antecedentes históricos**

En el siglo XVI, Andreas Vesalius proporcionó lo que puede considerarse una de las primeras descripciones de intubación endotraqueal y ventilación artificial, describiendo la inserción de un tubo de caña en la tráquea de un animal y soplar aire en los pulmones para mantener vivo al animal.<sup>(14)</sup>

Cuatro siglos después, el pulmón de hierro fue el primer ventilador de presión negativa utilizado con éxito en la práctica clínica. Sin embargo, el cuidado del paciente fue difícil con el pulmón de hierro porque el cuerpo del paciente estaba completamente encerrado en un tanque de metal.<sup>(15)</sup>

Por tanto, durante la época dorada de la VM, que se inauguró durante las epidemias de poliomielitis de principios de la década de 1950, se utilizaron técnicas notablemente similares a las que utilizó Vesalius.<sup>(16)</sup> Sorprendentemente la mortalidad de estos pacientes disminuyó del 87% al 40%.

Aproximadamente 1500 estudiantes de medicina proporcionaron ventilación manual apretando bolsas de goma conectadas a tubos endotraqueales durante un estimado de 165,000 horas.<sup>(17)</sup>

Las dificultades con la ventilación manual destacaron la necesidad de dispositivos mecánicos, por lo que Claus Bang como Carl-Gunnar Engström desarrollaron los primeros ventiladores mecánicos eficientes.<sup>(18)</sup>

La VMI incluye un TET y un ventilador mecánico. Además de servir como conducto para la administración de respiraciones mecánicas, el TET protege las vías respiratorias, permite la succión de secreciones y facilita procedimientos selectos, incluida la broncoscopia. La VMI ayuda a estabilizar a los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica, disminuye el trabajo respiratorio y permite la implementación de ventilación protectora pulmonar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).<sup>(19)</sup>

El SDRA es causado por edema pulmonar no cardiogénico. Los trastornos clínicos más comunes asociados con el desarrollo de SDRA son la neumonía bacteriana y viral.<sup>(20)</sup>

### **III. 2 Antecedentes de la neumonía por COVID-19**

La pandemia actual que afecta a todo el mundo se informó por primera vez el 31 de diciembre de 2019, en la provincia de Wuhan, China, como neumonía grave en varios pacientes asociados epidemiológicamente con el mercado de mariscos de Wuhan.<sup>(21)</sup>

Este nuevo coronavirus fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como SARS-CoV-2 y el nombre de su enfermedad asociada como COVID-19.<sup>(22)</sup>

La OMS alertó que las enfermedades no transmisibles preexistentes y los factores de riesgo modificables como el tabaquismo y la obesidad aumentan la vulnerabilidad de los pacientes con COVID-19 a enfermarse gravemente, aumentando el riesgo de hospitalización y muerte.  
<sup>(23)</sup>

Un metaanálisis de casos confirmados de COVID-19 en China identificó a la hipertensión arterial crónica, la diabetes, enfermedades cardiovasculares y las enfermedades del sistema respiratorio como las comorbilidades subyacentes más prevalentes.<sup>(24)</sup>

Se informó que los pacientes hospitalizados en Nueva York tenían altas tasas de prevalencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y obesidad.<sup>(25)</sup>

Un reciente estudio mexicano informó que la mayor parte de los pacientes hospitalizados en el país padece al menos una enfermedad crónica y ocupaban el 69% de los ingresos a UCI.  
<sup>(26)</sup>

En México Ñamendys et. al. informó que el 100% de los pacientes que ingresan a UCI con infección por SARS-CoV-2 necesitaron VMI, de los cuales, 52% murieron en los primeros 30 días de hospitalización.<sup>(5)</sup>

### **III.3 Destete de la ventilación mecánica en neumonía por COVID-19**

El destete de la VM es un proceso individualizado en el que se debe lograr un suave equilibrio entre la carga y la capacidad del sistema respiratorio, lo cual implica un desafío importante para el equipo de terapia intensiva.<sup>(8)</sup>

El SDRA relacionado con COVID-19 a menudo requiere intubación prolongada. Además, los intentos tempranos de extubación con frecuencia fracasan.<sup>(7)</sup>

Acortar este periodo es fundamental porque el tiempo de retiro de la VM, la disminución de la sedación y bloqueadores neuromusculares; modos ventilatorios espontáneos y protocolos para retiro de la VM se han asociado con la supervivencia y menores efectos deletéreos asociados a la VM.<sup>(1)</sup>

Como neumonía asociada al ventilador, barotrauma, extubación no planificada, desaturación de oxígeno, atrofia diafragmática, entre otras.<sup>(27)</sup>

Zhao et. al. Recientemente publicó durante la pandemia de COVID-19 que el fracaso del retiro de la VMI se asocia con una tasa de mortalidad cercana al 90% y complicaciones como lesión miocárdica, coagulopatía y lesión hepática.<sup>(28)</sup>

Determinar cuándo se puede separar a un paciente del ventilador es un reto. Por lo tanto, se han definido criterios generales para evaluar sistemáticamente a los pacientes en función de su capacidad para respirar solos. Un test para decidir la extubación es la conocida prueba de respiración espontánea (SBT, por sus siglas en inglés).<sup>(29)</sup>

Un metaanálisis encontró que, en comparación con todas las demás modalidades de SBT, tanto la pieza en T como la ventilación sin presión de soporte ventilatorio (PSV) y sin presión positiva al final de la espiración (PEEP) simulan mejor e igualmente el escenario postextubación del paciente.<sup>(30)</sup>

Otra prueba que se realiza previo a la extubación del paciente es presión de oclusión durante 0.1 segundos (P0.1) el cual es la presión negativa de las vías respiratorias generada por el paciente durante los primeros 0,1 s contra una vía aérea ocluida, con la finalidad de estimar el impulso neuromuscular inspiratorio que podría ser un sustituto potencial del esfuerzo

inspiratorio del paciente medido en la VM. Aunque es una herramienta útil para predecir el éxito del destete, su sensibilidad y especificidad aún no son concluyentes.<sup>(31)</sup>

La fuerza inspiratoria negativa (NIF), pueden ayudar a la toma de decisiones clínicas con respecto a la interrupción de la VM. Esta prueba indica el esfuerzo máximo de los músculos inspiratorios durante la inhalación contra una vía aérea obstruida; por tanto, este índice se utiliza para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios.<sup>(32)</sup>

Un valor de NIF inferior a  $\leq -25$  a  $-30$  cm H<sub>2</sub> O es el criterio para iniciar el proceso de destete de la VMI.<sup>(33)</sup>

Yang y Tobin en 1991 desarrollaron un índice que cuantifica la respiración rápida y superficial como la relación entre la frecuencia respiratoria y el volumen tidal (fr / Vt).<sup>(34)</sup>

Este índice se considera el parámetro más sensible para predecir el éxito del destete si el valor es inferior a 105 posterior a la STB.<sup>(35)</sup>

Sin embargo, identificar cuándo los pacientes intubados están listos para ser extubados sigue siendo un desafío, ya que a pesar de cumplir con predictores adecuados para el retiro de la VM entre el 20% y el 30% de los pacientes extubados desarrollan dificultad respiratoria dentro de las 48 horas posteriores a la extubación, que se caracteriza por una incapacidad para mantener una vía aérea eficaz. En este contexto, generalmente se requiere la reintroducción de la VM con reintubación.<sup>(10)</sup> A lo que se le considera un fracaso del retiro de la VM.<sup>(9)</sup>

En el 2016 Roca et. al. Publicaron un índice que determinó el éxito de la terapia con PNAF en pacientes con IRA y neumonía, definido como la razón de SpO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> a Fr. Cuando se mide 12 horas después del inicio de la PNAF, un índice ROX  $\geq 4,88$  pudo identificar con precisión a los pacientes que pueden mantenerse sin la necesidad de VM (índice de riesgo, 0,273 [intervalo de confianza del 95%, 0,121-0,618]; P = .002).<sup>(11)</sup>

La oxigenoterapia con PNAF se ha utilizado con éxito como un procedimiento no invasivo en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19.<sup>(36)</sup>

El uso del índice ROX se ha utilizado durante la pandemia por COVID-19 en pacientes que fueron manejados con PNAF y se describió recientemente en una variedad de estudios observacionales. <sup>(12, 13, 37, 38, 39, 40, 41)</sup>

Un solo estudio de cohorte prospectivo y observacional publicado por de Andrade et. al. evaluó a pacientes que recibieron VM debido a insuficiencia respiratoria por COVID-19 y se encontraban en proceso de liberación de la VM, encontrando un punto de corte de 6.36, con una sensibilidad 67% y especificidad 71%. <sup>(13)</sup>

Sin embargo, no hay más estudios al respecto, por lo que es necesario ampliar esta línea de conocimientos para demostrar si el uso del índice de ROX es factible y confiable para predecir el fracaso de la extubación en sujetos bajo VM durante la pandemia de COVID-19.

#### **IV. Hipótesis de trabajo**

El índice de ROX mayor o igual a 10 puntos se relaciona con el retiro exitoso de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos

#### **V. Objetivos**

##### **V.1 Objetivo general**

Analizar la relación del índice de ROX con el retiro de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por COVID-19 en una Unidad de Cuidados Intensivos

##### **V.2 Objetivos específicos**

- Describir a la población en estudio.
- Identificar las características de los pacientes a los que se retiró la ventilación mecánica invasiva.
- Integrar el índice de ROX.
- Describir el índice de ROX en el protocolo de extubación.
- Describir el índice de ROX en los pacientes con fracaso del retiro de la ventilación mecánica invasiva.
- Correlacionar el índice de ROX con el retiro de la ventilación mecánica invasiva.

## **VI. Metodología**

### **VI.1 Diseño de investigación**

Se realizó un diseño de casos y controles en pacientes intubados con neumonía por COVID-19 atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos del estado de Querétaro.

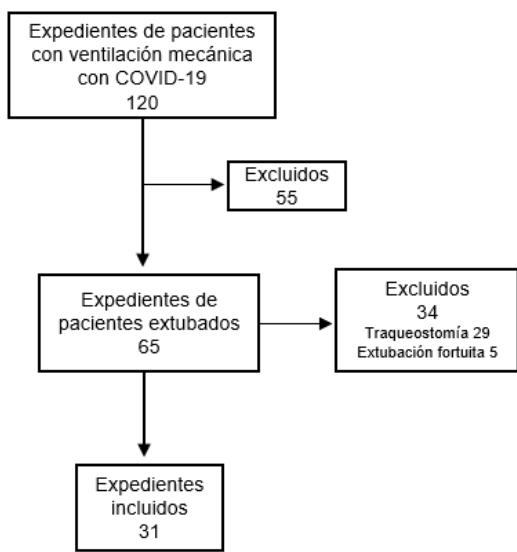
Se identificó como caso al expediente del paciente que al ser extubado presento éxito en la extubación y como control al expediente del paciente que al ser extubado presento fracaso en la extubación. La definición de éxito fueron los pacientes que no ameritaron ventilación mecánica invasiva en las próximas 48 h después de la extubación. (Figura 1)

En este estudio se incluyeron expedientes de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía por COVID-19 por tomografía simple computarizada y/o reacción en cadena de polimerasa con registro en el expediente clínico para integrar el índice de ROX posterior a la prueba de ventilación espontánea con CPAP 0, PS 0 y que fueron extubados.

Fueron excluidos los expedientes de pacientes con neumonía de otra etiología, expedientes de pacientes con extubación fortuita y de pacientes que ameritaron traqueostomía para el retiro de la ventilación mecánica.

No se calculó tamaño de muestra porque se trabajó con el universo existente en el periodo de estudio, correspondió a 26 casos y 5 controles. Tampoco se utilizó técnica muestral.

**Figura 1.** Diagrama de flujo para selección de expedientes



## VI.2 Variables a estudiar e instrumentos de medición

Las variables estudiadas incluyeron edad, sexo, días de ventilación mecánica invasiva, factores de riesgo para COVID-19 grave (sobrepeso, obesidad, tabaquismo, enfermedades pulmonares, cardíacas, neurológicas, reumatólogicas, endocrina y renal preexistentes). Índice de ventilaciones rápidas y superficiales con puntos de corte  $< 105$  o  $\geq 105$  respiraciones/min/L; Fuerza inspiratoria negativa con puntos de corte  $\geq -20$  o  $< -20$  cmH<sub>2</sub>O, presión de oclusión de la vía aérea en 0.1 segundos con puntos de corte entre -3 a -6 y >-7 cmH<sub>2</sub>O, índice ROX con puntos de corte desde <5 hasta >12 puntos.

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, desviación estándar, porcentajes, prueba de t para muestras independientes, prueba de chi-cuadrada, regresión lineal múltiple y cálculo de la probabilidad de ocurrencia del evento ( $1/(1 + e^{-y})$ )

## VI.3 Consideraciones éticas

Este estudio fue elaborado en congruencia con la declaración de la 18° Asociación Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia en 1964, mejor conocida como Declaración de Helsinki, en la cual se establecieron los principios éticos para la investigación médica en humanos. La última asamblea fue revisada en Brasil 2013, donde se estableció que, en la

investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa debe tener primacía sobre todos los demás intereses, teniendo como propósito principal conocer más a fondo las enfermedades y mejorar las intervenciones tanto preventivas como terapéuticas.

La investigación también se realizó de acuerdo a la Ley de Salud sobre la Investigación, conforme la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo al inciso I del artículo 17, se consideró como una investigación sin riesgo, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

De acuerdo al artículo 23 de esta misma ley, al tratarse de una investigación de riesgo mínimo, no requirió de un consentimiento informado.

Por último, la base de datos se encuentra resguardada durante 5 años en la computadora de la coordinación clínica de investigación en salud y los archivos tienen una clave de acceso para protegerla, el resguardo está a cargo del Dr. Jorge Daniel Carrión Moya. La base de datos contiene un número identificador compuesto por cuatro dígitos que se asignó de forma aleatoria sin contener nombre de pacientes, dirección, teléfono o número de seguridad social. Por otra parte, los datos se utilizaron única y exclusivamente para la elaboración de la tesis del médico residente Jorge Daniel Carrión Moya, así como la publicación del artículo correspondiente y él informe técnico final se entregó a las autoridades del hospital.

Se anexa carta compromiso de confidencialidad de datos del paciente (Ver en apartado de anexos).

## VII. Resultados

El comportamiento de la edad en pacientes que padecieron neumonía por COVID-19 y fueron extubados, estadísticamente no presentaron diferencia respecto al éxito y fracaso a la extubación (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Relación de la edad con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19.

Edad	Éxito	Fracaso	Diferencia	t	p
Promedio	42.69	49.00	6.30	1.32	0.195
Desviación estándar	9.16	12.82			

En el grupo con éxito a la extubación en 50% pertenece al sexo masculino y en el grupo con fracaso el porcentaje es del 60% (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Relación del sexo con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19.

Sexo	Éxito %	Fracaso %	Chi-cuadrada	P
Masculino	50.0	60.0	0.16	0.682
Femenino	50.0	40.0		

En el universo estudiado se identificaron los siguientes factores de riesgo para neumonía grave por COVID-19, sobrepeso, obesidad, tabaquismo, enfermedad pulmonar preexistente. La prevalencia de hipertensión en el grupo de fracaso es 60% y en el grupo de éxito es 15.4%

( $p = 0.029$ ), el resto de los factores de riesgo para neumonía en COVID-19 es estadísticamente igual en los grupos estudiados. (Cuadro 3)

**Cuadro 3.** Comparación de la prevalencia de factores de riesgo de neumonía por COVID-19 en el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con VM con neumonía por COVID-19.

	<b>Éxito %</b>	<b>Fracaso %</b>	<b>Chi-cuadrada</b>	<b>P</b>
<b>Sobrepeso</b>				
Si	19.2	20.0	0.00	0.968
No	80.8	80.0		
<b>Obesidad</b>				
Si	65.4	60.0	0.05	0.818
No	34.6	40.0		
<b>Tabaquismo</b>				
Si	11.5	0	0.639	0.424
No	88.5	100.0		
<b>Enfermedad pulmonar</b>				
Si	7.7	0	0.41	0.521
No	92.3	100.0		
<b>Hipertensión</b>				
Si	15.4	60.0	4.77	0.029
No	84.6	40.0		

---

**Diabetes**

---

Si	7.7	0.0	0.41	0.521
No	92.3	100.0		

---

En el grupo con éxito a la extubación el 61.5% permaneció bajo ventilación mecánica entre 8 y 15 días, en el grupo con fracaso el porcentaje fue de 60%, valores estadísticamente iguales (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Relación de los días en ventilación mecánica con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19.

Días de VM	Éxito %	Fracaso %	Chi-cuadrada	P
2 a 7	19.2	0.0	1.76	0.41
8 a 15	61.5	60.0		
16 a 21	19.2	40.0		

---

En el grupo con éxito a la extubación el promedio del índice ROX es 10.19, valor estadísticamente superior al 8.6% encontrado en el grupo con fracaso, con significancia estadística ( $P = 0.035$ ) (cuadro 5).

**Cuadro 5.** Relación del índice ROX con el éxito y fracaso a la extubación en pacientes con ventilación mecánica con neumonía por COVID-19.

Índice ROX	Éxito	Fracaso	Diferencia	t	P
Promedio	10.19	8.6	1.59	2.20	0.035

---

Desviación estándar	1.44	1.67	
------------------------	------	------	--

Al comparar los índices predictores para el retiro de la VM en pacientes con neumonía por COVID-19, la significancia más alta se presenta en el índice ROX utilizando como punto de corte 9 puntos o más, en este caso la significancia corresponde al 99.8% ( $p=0.012$ ), esta misma significancia se identifica en el índice p0.1. El índice de respiraciones rápidas y superficiales (RSBI, por sus siglas en inglés) también se identificó con significancia estadística del 98% ( $p=0.020$ ). El índice NIF no reportó significancia estadística ( $p=0.113$ ) (cuadro 6).

**Cuadro 6.** Comparación del índice ROX con los predictores clásicos para el retiro de la ventilación mecánica en pacientes con neumonía por covid-19.

	Éxito %	Fracaso %	Chi-cuadrada	P
<b>RSBI</b>				
<105	100.0	80.0	5.37	0.020
≥105	0.0	20.0		
<b>NIF</b>				
>30	88.5	60.0	2.51	0.113
≤30	11.5	40.0		
<b>P0.1</b>				
3 a 6	96.2	60.0	6.27	0.012
>7	3.8	40.0		

## Índice ROX

$\geq 9$	96.2	60.0	6.27	0.012
0 a 8	3.8	40.0		

El modelo de regresión múltiple que mejor ajusto para el explicar el éxito de la extubación incluyo al índice ROX e hipertensión, el modelo fue significativo con una  $p=0.013$ , en el cuadro 7 se presentan los coeficientes de cada una de las variables.

**Cuadro 7.** Modelo de regresión logística múltiple para explicar la probabilidad de éxito en la extubación a partir del índice ROX e hipertensión.

	Chi2	p	
	8.63	0.013	
Variable	Coeficiente	estadístico	p
Constante	-0.137		
Índice ROX	3.255	4.03	0.045
Hipertensión	-2.473	3.64	0.056

La ecuación de regresión logística múltiple identifico como constante -0.137 y el coeficiente de índice ROX fue 3.255 y para la hipertensión arterial crónica -2.473, se presenta la ecuación de regresión.

$$y = -0.137 + 3.255(\text{índice ROX}) - 2.473(\text{hipertensión})$$

$$1/(1+e^{-y})$$

$$1/1 + 2.7183^{-0137 + 3.255(1) - 2.473(0)}$$

$$1/1 + 2.7183^{-0137 + 3.255(1) - 2.473(1)}$$

$$1/1 + 2.7183^{-0137 + 3.255(0) - 2.473(0)}$$

$$1/1 + 2.7183^{-0137 + 3.255(0) - 2.473(1)}$$

Cuando el índice ROX tiene calificación de 9 puntos o más y no existe hipertensión la probabilidad de éxito en la extubación es 95.8%. La probabilidad más baja de éxito es 8.5% y se presenta cuando el índice ROX es de 8 puntos o menos y presenta hipertensión, en el cuadro 8 se presenta el resto de la información.

**Cuadro 8.** Cálculo de la probabilidad de éxito en la extubación a partir de la calificación de índice de ROX e hipertensión.

<b>Probabilidad de éxito en la extubación</b>	<b>Índice ROX</b>	<b>Hipertensión</b>
95.8%	9 o más	No
65.6%	9 o más	Sí
46.6%	8 o menos	No
6.8%	8 o menos	Sí

## VIII. Discusión

Muchos pacientes con neumonía por COVID-19 que desarrollan SDRA requieren periodos prolongados de intubación. El retiro de la VM es un paso determinante en la supervivencia de los pacientes. Los predictores para el retiro de la VM tienen el potencial de proporcionar información valiosa para pacientes diagnosticados con infección por COVID-19.

En este estudio se informaron las características de los pacientes que lograron el retiro exitoso de la intubación, de los cuales el comportamiento de la edad y el sexo parecieron no mostrar un papel estadísticamente significativo, resultado distinto a lo informado por Lonescu et al.<sup>(42)</sup> Donde el riesgo de fracaso de la extubación aumento con la edad, sobre todo en pacientes > 60 años de edad sin diferir en el sexo, probablemente esta diferencia es por el universo recolectado en nuestro estudio en donde el promedio de edad fue 10 años menor a lo reportado por el mencionado estudio.

Se han informado periodos prolongados de soporte respiratorio invasivo que se extienden más allá de 10 a 14 días en más del 50 % de los pacientes, mientras que la liberación del ventilador se intenta solo en el 48 al 56 %.<sup>(43,44)</sup> Nuestra observación es parecida con la de otros, quienes no encontraron relación entre el tiempo de ventilación endotraqueal previo a los intentos de extubación con el éxito o su fracaso.<sup>(45)</sup>

El índice ROX se usa ampliamente para predecir el éxito en pacientes que reciben ventilación no invasiva.<sup>(46,47,48,49)</sup> Roca et al. Corroboro la correlación entre los valores del índice ROX > 4.88 y la necesidad de ameritar VM en sujetos que usan cánulas nasales de alto flujo.<sup>(50)</sup>

Un solo estudio evaluó al índice ROX en pacientes intubados por neumonía por COVID-19 mostrando adecuada correlación para determinar el fracaso de la extubación, tomando un punto de corte  $\leq 6.36$  con una sensibilidad de 67% y especificidad de 71%,<sup>(13)</sup> resultado que es comparable al encontrado en el presente estudio donde el índice ROX promedio  $\geq 10.19$  se relacionó con éxito para la extubación ( $p=0.035$ ).

Predictores no invasivos, como el RSBI<sup>(51)</sup> es el índice más estudiado y figura ser un parámetro individual importante para predecir el éxito de la extubación a pesar de no tomar en cuenta el intercambio de gases.<sup>(52)</sup> El cual cobró significancia en nuestro estudio.

La VM provoca una rápida atrofia diafragmática, causando disminución de la fuerza muscular requerida para generar un volumen corriente adecuado para suministrar las necesidades fisiológicas del cuerpo.<sup>(53,54)</sup> La NIF es un buen parámetro para determinar la fuerza muscular respiratoria y un factor predictivo de éxito del destete.<sup>(55)</sup>

Esta puntuación es difícil de usar en pacientes que no cooperan. Además, es un reflejo de la contractilidad diafragmática la cual posee una alta sensibilidad, pero baja especificidad.<sup>(56)</sup> Es probable que por ello en nuestro estudio la NIF no obtuvo relevancia estadística.

Sin embargo, la presión de oclusión (P0.1) presentó una significancia estadística parecida al índice ROX.

Las comorbilidades presentadas se alinean bien con revisiones sistemáticas recientes que investigan los factores de riesgo en COVID-19, destacando que la edad, el sexo, la obesidad y las comorbilidades múltiples aumentan el riesgo de resultados adversos.<sup>(57,58,59)</sup>

La mortalidad y los resultados graves del SARS-CoV-2 se han asociado con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión.<sup>(60,61)</sup>

La asociación entre COVID-19 e hipertensión se observó en los primeros estudios del brote. Huang et al.<sup>(62)</sup> Donde los trastornos cardiovasculares comparten una fisiopatología subyacente relacionada con el sistema renina-angiotensina. La actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 está desregulada en la enfermedad cardiovascular y también sirve como receptor para que el SARS-CoV-2 ingrese y se replique en las células diana.<sup>(63)</sup>

Encontrándose en varios estudios que los pacientes con hipertensión arterial y neumonía por COVID-19 tenían más probabilidades de tener una enfermedad severa, ingreso a UCI, mayor tiempo bajo ventilación mecánica y mortalidad.<sup>(64)</sup>

Lo cual contrasta con la baja probabilidad de éxito en la extubación si el paciente además de tener un puntaje de índice ROX menor de 8 puntos, padeciera hipertensión.

### **VIII.1 Limitaciones**

Este estudio tiene muchas limitaciones. En primer lugar, aunque se hicieron intentos para corregir las variables, es posible que no se hayan tenido en cuenta todos los factores de confusión y probablemente no se puedan tener en cuenta en ausencia de un ensayo clínico aleatorizado. En segundo lugar, este estudio se realizó dentro de un único centro hospitalario. Es probable que haya heterogeneidad en los patrones de práctica. Además, dado el pequeño tamaño de la población de estudio, es posible pueda carecer del poder estadístico para detectar diferencias en los resultados clínicos entre los grupos. Finalmente, aunque el índice ROX es muy usado en la atención clínica, dado los pocos estudios con los que se cuenta para su uso en el retiro de la VMI aunado a la capacidad de calcularlo rápidamente al pie de la cama, otros modelos de predicción pueden ser más precisos o incluso más fáciles de aplicar en la práctica clínica. Los esfuerzos para validar predictores adicionales o combinaciones de predictores para identificar a los pacientes con COVID-19 que probablemente serán desconectados de la VM es un área de interés continuo y merece investigación futura. Se requieren ensayos prospectivos con tamaños de muestra más grandes para explorar más a fondo estas importantes preguntas clínicas.

## **IX. Conclusión**

La neumonía relacionada con la COVID-19 es una afección única para la cual aún se están optimizando las estrategias relacionadas con el retiro de la ventilación invasiva. En este estudio un valor de índice ROX  $\geq 9$  puntos se asoció con el éxito para el retiro de la VM en pacientes con neumonía por COVID-19, siendo inferior la probabilidad de éxito si el paciente padece hipertensión.

## X. Referencias bibliográficas

1. Wawrzeniak, I. C., Regina Rios Vieira, S., & Almeida Victorino, J. (2018). Weaning from Mechanical Ventilation in ARDS: Aspects to Think about for Better Understanding, Evaluation, and Management. *BioMed research international*, 2018, 5423639. <https://doi.org/10.1155/2018/5423639>
2. Perkins, G. D., Mistry, D., Gates, S., Gao, F., Snelson, C., Hart, N., Camporota, L., Varley, J., Carle, C., Paramasivam, E., Hoddell, B., McAuley, D. F., Walsh, T. S., Blackwood, B., Rose, L., Lamb, S. E., Petrou, S., Young, D., Lall, R., & Breathe Collaborators (2018). Effect of Protocolized Weaning With Early Extubation to Noninvasive Ventilation vs Invasive Weaning on Time to Liberation From Mechanical Ventilation Among Patients With Respiratory Failure: The Breathe Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(18), 1881–1888. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13763>
3. Akella, P., Voigt, L. P., & Chawla, S. (2022). To Wean or Not to Wean: A Practical Patient Focused Guide to Ventilator Weaning. *Journal of intensive care medicine*, 37(11), 1417–1425. <https://doi.org/10.1177/08850666221095436>
4. Ruiz-Bravo, Alfonso, & Jiménez-Valera, María. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79. Epub 20 de julio de 2020.<https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
5. Ñamendys-Silva, S. A., Alvarado-Ávila, P. E., Domínguez-Cherit, G., Rivero-Sigarroa, E., Sánchez-Hurtado, L. A., Gutiérrez-Villaseñor, A., Romero-González, J. P., Rodríguez-Bautista, H., García-Briones, A., Garnica-Camacho, C. E., Cruz-Ruiz, N. G., González-Herrera, M. O., García-Guillén, F. J., Guerrero-Gutiérrez, M. A., Salmerón-González, J. D., Romero-Gutiérrez, L., Canto-Castro, J. L., Cervantes, V. H., & Mexico COVID-19 Critical Care Collaborative Group (2021). Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart & lung : the journal of critical care*, 50(1), 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.10.013>
6. Na, S. J., Ko, R. E., Nam, J., Ko, M. G., & Jeon, K. (2022). Comparison between pressure support ventilation and T-piece in spontaneous breathing trials. *Respiratory research*, 23(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01942-w>
7. Mattioli, F., Fermi, M., Ghirelli, M., Molteni, G., Sgarbi, N., Bertellini, E., Girardis, M., Presutti, L., & Marudi, A. (2020). Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-*

Laryngology - Head and Neck Surgery, 277(7), 2133–2135. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05982-0>

8. McConville, J. F., & Kress, J. P. (2012). Weaning patients from the ventilator. *The New England journal of medicine*, 367(23), 2233–2239. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1203367>
9. Ladeira, M. T., Vital, F. M., Andriolo, R. B., Andriolo, B. N., Atallah, A. N., & Peccin, M. S. (2014). Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(5), CD006056. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006056.pub2>
10. Xu, S. X., Wu, C. S., Liu, S. Y., & Lu, X. (2021). High-flow nasal cannula oxygen therapy and noninvasive ventilation for preventing extubation failure during weaning from mechanical ventilation assessed by lung ultrasound score: A single-center randomized study. *World journal of emergency medicine*, 12(4), 274–280. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.04.004>
11. Roca, O., Messika, J., Caralt, B., García-de-Acilio, M., Sztrymf, B., Ricard, J. D., & Masclans, J. R. (2016). Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of critical care*, 35, 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.022>
12. Xu, J., Yang, X., Huang, C., Zou, X., Zhou, T., Pan, S., Yang, L., Wu, Y., Ouyang, Y., Wang, Y., Xu, D., Zhao, X., Shu, H., Jiang, Y., Xiong, W., Ren, L., Liu, H., Yuan, Y., Qi, H., Fu, S., ... Shang, Y. (2020). A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxic Respiratory Failure. *Frontiers in medicine*, 7, 607821. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.607821>
13. Andrade Filho, P. H., Brasil, E., Costa, L. G., M Sousa, D. E., Pereira, T. S., & Silva, J. M., Jr (2021). Prediction of Extubation Failure in COVID-19. *Respiratory care*, 66(8), 1323–1329. <https://doi.org/10.4187/respcare.08564>
14. Slutsky, A. S. (2015). History of mechanical ventilation. From Vesalius to ventilator-induced lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(10), 1106-1115.
15. Drinker, P., & Shaw, L. A. (1929). An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration: I. A design for adults and children. *The journal of clinical investigation*, 7(2), 229-247.
16. Ibsen, B. (1954). The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952.

17. HC, L. (1953). A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* (London, England), 1(6749), 37-41.
18. Engström, C. G. (1954). Treatment of severe cases of respiratory paralysis by the Engström universal respirator. *British medical journal*, 2(4889), 666.
19. Walter, J. M., Corbridge, T. C., & Singer, B. D. (2018). Invasive mechanical ventilation. *Southern medical journal*, 111(12), 746.
20. Huppert, L. A., Matthay, M. A., & Ware, L. B. (2019, February). Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 40, No. 01, pp. 031-039). Thieme Medical Publishers.
21. Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186.
22. Koo, J. R., Cook, A. R., Park, M., Sun, Y., Sun, H., Lim, J. T., ... & Dickens, B. L. (2020). Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 678-688.
23. World Health Organization. (2020). Disability considerations during the COVID-19 outbreak (No. WHO/2019-nCoV/Disability/2020.1). World Health Organization.
24. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., ... & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91-95.
25. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ... & Northwell COVID-19 Research Consortium. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), 2052-2059.
26. Hernández-Galdamez, D. R., González-Block, M. Á., Romo-Dueñas, D. K., Lima-Morales, R., Hernández-Vicente, I. A., Lumbreras-Guzmán, M., & Méndez-Hernández, P. (2020). Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Archives of medical research*, 51(7), 683–689. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
27. Vagionas, D., Vasileiadis, I., Rovina, N., Alevrakis, E., Koutsoukou, A., & Koulouris, N. (2019). Daily sedation interruption and mechanical ventilation weaning: a literature

- review. *Anaesthesia* intensive therapy, 51(5), 380–389.  
<https://doi.org/10.5114/ait.2019.90921>
28. Zhao, H., Su, L., Ding, X., Chen, H., Zhang, H., Wang, J., Long, Y., Zhou, X., & Zhang, S. (2021). The Risk Factors for Weaning Failure of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19: A Retrospective Study in National Medical Team Work. *Frontiers in medicine*, 8, 678157. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.678157>
29. Béduneau, G., Pham, T., Schortgen, F., Piquilloud, L., Zogheib, E., Jonas, M., Grelon, F., Runge, I., Nicolas Terzi, Grangé, S., Barberet, G., Guitard, P. G., Frat, J. P., Constan, A., Chretien, J. M., Mancebo, J., Mercat, A., Richard, J. M., Brochard, L., & WIND (Weaning according to a New Definition) Study Group and the REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) Network ‡ (2017). Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(6), 772–783. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC>
30. Sklar, M. C., Burns, K., Rittayamai, N., Lanys, A., Rauseo, M., Chen, L., Dres, M., Chen, G. Q., Goligher, E. C., Adhikari, N., Brochard, L., & Friedrich, J. O. (2017). Effort to Breathe with Various Spontaneous Breathing Trial Techniques. A Physiologic Meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(11), 1477–1485. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1338OC>
31. Sato, R., Hasegawa, D., Hamahata, N. T., Narala, S., Nishida, K., Takahashi, K., Sempokuya, T., & Daoud, E. G. (2021). The predictive value of airway occlusion pressure at 100 msec (P0.1) on successful weaning from mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*, 63, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.09.030>
32. Bien, U., Souza, G. F., Campos, E. S., Farah de Carvalho, E., Fernandes, M. G., Santoro, I., Costa, D., Arena, R., & Sampaio, L. M. (2015). Maximum inspiratory pressure and rapid shallow breathing index as predictors of successful ventilator weaning. *Journal of physical therapy science*, 27(12), 3723–3727. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.3723>
33. Vu, P. H., Tran, V. D., Duong, M. C., Cong, Q. T., & Nguyen, T. (2020). Predictive value of the negative inspiratory force index as a predictor of weaning success: a crosssectional study. *Acute and critical care*, 35(4), 279–285. <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00598>
34. Yang, K. L., & Tobin, M. J. (1991). A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *The New England journal of medicine*, 324(21), 1445–1450. <https://doi.org/10.1056/NEJM199105233242101>

35. Huaranga, A. J., Wang, A., Haro, M. H., & Leyva, F. J. (2013). The weaning index as predictor of weaning success. *Journal of intensive care medicine*, 28(6), 369–374. <https://doi.org/10.1177/0885066612463681>
36. Shoukri, A. M. (2021). High flow nasal cannula oxygen and non-invasive mechanical ventilation in management of COVID-19 patients with acute respiratory failure: a retrospective observational study. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 15(1), 1-7.
37. Chandel, A., Patolia, S., Brown, A. W., Collins, A. C., Sahjwani, D., Khangoora, V., Cameron, P. C., Desai, M., Kasarabada, A., Kilcullen, J. K., Nathan, S. D., & King, C. S. (2021). High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respiratory care*, 66(6), 909–919. <https://doi.org/10.4187/respcare.08631>
38. Zucman, N., Mullaert, J., Roux, D., Roca, O., Ricard, J. D., & Contributors (2020). Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxic respiratory failure. *Intensive care medicine*, 46(10), 1924–1926. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06177-1>
39. Calligaro, G. L., Lalla, U., Audley, G., Gina, P., Miller, M. G., Mendelson, M., Dlamini, S., Wasserman, S., Meintjes, G., Peter, J., Levin, D., Dave, J. A., Ntusi, N., Meier, S., Little, F., Moodley, D. L., Louw, E. H., Nortje, A., Parker, A., Taljaard, J. J., ... Koegelenberg, C. (2020). The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*, 28, 100570. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100570>
40. Blez, D., Soulier, A., Bonnet, F., Gayat, E., & Garnier, M. (2020). Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive care medicine*, 46(11), 2094–2095. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06199-9>
41. Panadero, C., Abad-Fernández, A., Rio-Ramirez, M. T., Acosta Gutierrez, C. M., Calderon-Alcala, M., Lopez-Riolobos, C., Matesanz-Lopez, C., Garcia-Prieto, F., Diaz-Garcia, J. M., Raboso-Moreno, B., Vasquez-Gambasica, Z., Andres-Ruzafa, P., Garcia-Satue, J. L., Calero-Pardo, S., Sagastizabal, B., Bautista, D., Campos, A., González, M., Grande, L., Jimenez Fernandez, M., ... Alcaraz, A. J. (2020). High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 15(1), 693. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.693>
42. Ionescu, F., Zimmer, M. S., Petrescu, I., Castillo, E., Bozyk, P., Abbas, A., Abplanalp, L., Dogra, S., & Nair, G. B. (2021). Extubation Failure in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Impact on In-Hospital Mortality. *Journal of intensive care medicine*, 36(9), 1018–1024. <https://doi.org/10.1177/08850666211020281>

43. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):139–148.
44. Rhee CJA, Karass M, Abe O, et al. Outcome of extubation attempts and days with endotracheal ventilation in COVID-19. *Chest*. 2020;158(4): A632–A633.
45. Rhee CJA, Karass M, Abe O, et al. Outcome of extubation attempts and days with endotracheal ventilation in COVID-19. *Chest*. 2020;158(4): A632–A633.
46. Hill NS, Ruthazer R. Predicting outcomes of high-flow nasal cannula for acute respiratory distress syndrome: an index that ROX. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(11):1300-1302.
47. KarimHMR, Esquinas AM. Success or failure of high-flow nasal oxygen therapy: the ROX index is good, but a modified ROX index may be better. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(1):116-117.
48. 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. *J Intensive Care* 2020;8:41.
49. Kim BK, Kim S, Kim CY, Cha J, Lee YS, Ko Y, et al. Factors associated with failure of high-flow nasal cannula. *Respir Care* 2020;65 (9):1276-1284.
50. Roca, O., Caralt, B., Messika, J., Samper, M., Sztrymf, B., Hernández, G., García-de-Acilio, M., Frat, J. P., Masclans, J. R., & Ricard, J. D. (2019). An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(11), 1368–1376. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0589OC>
51. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445–50. doi:10.1056/NEJM199105233242101.
52. Baptistella, A. R., Sarmento, F. J., da Silva, K. R., Baptistella, S. F., Taglietti, M., Zuquello, R. Á., & Filho, J. R. N. (2018). Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review. *Journal of Critical Care*. doi:10.1016/j.jcrc.2018.08.023

53. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R127. doi:10.1186/cc9094.
54. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *N Engl J Med* 2008;358:1327–35. doi:10.1056/NEJMoa070447.
55. Bien UDS, Souza GF, Campos ES, Farah de Carvalho E, Fernandes MG, Santoro I, et al. Maximum inspiratory pressure and rapid shallow breathing index as predictors of successful ventilator weaning. *J Phys Ther Sci* 2015;27:3723–7. doi:10.1589/jpts.27.3723.
56. Bruton A. (2002). A pilot study to investigate any relationship between sustained maximal inspiratory pressure and extubation outcome. *Heart & lung : the journal of critical care*, 31(2), 141–149. <https://doi.org/10.1067/mhl.2002.122840>
57. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81: e16–e25. 10.1016/j.jinf.2020.04.021
58. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020;0: 1–7. 10.1080/00325481.2020.1786964
59. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369. 10.1136/bmj.m1328
60. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870-874.
61. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
62. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *The Lancet* (edición británica) 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
63. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-11734.

64. Perez A, Naljayan M, Shuja I, Florea A, Reisin E. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(6):36. Published 2021 Jun 29. doi:10.1007/s11906-021-01153-6