

RECIBIDO:
29 marzo 2022
APROBADO:
3 junio 2022

Hipoxemia “silente o feliz” en COVID-19: ¿existe?

"Silent or Happy Hypoxemia" in COVID-19: Does it exist?

Luciano Capelli¹, Martín Sívori²

Unidad de Neumotisiología. Hospital de Agudos J. M. Ramos Mejía
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
Centro Universitario de Neumonología, Universidad de Buenos Aires

Capelli Luciano
0000-0002-5177-0721
Martín Sívori
0000-0001-5995-2856

AUTOR CORRESPONSAL:
Luciano Capelli, lucianocapelli90@gmail.com

Resumen

La infección por el coronavirus SARS-CoV 2, que se ha expandido desde los primeros casos en Asia a finales de 2019, se ha convertido rápidamente en una pandemia. Planteó un contexto de colapso sanitario donde debieron ajustarse prácticamente todas las demandas del sistema de salud a la atención de pacientes con dicha infección. Llamó la atención del personal de salud un subgrupo de pacientes que se caracterizaba por presentar marcada hipoxemia que no se acompañaba de signos clínicos de insuficiencia respiratoria, como así tampoco la presencia de disnea al interrogatorio dirigido. Algunos autores llamaron a este fenómeno hipoxemia “feliz” o “silente”. Nuestro objetivo es analizar los principales aspectos fisiopatológicos que la explican.

Palabras clave: pandemia, COVID-19, hipoxemia silente, hipoxemia feliz, SARS-CoV 2.



Abstract

Since the end of 2019, SARS-CoV2 coronavirus infection has expanded quickly from Asia to become pandemic. Health system was stressed all around the world and most of the health care was redirected to manage patients with COVID-19. But there was a subgroup of patients that drew the attention of physicians because an important hypoxemia is associated with neither symptom of ventilatory insufficiency nor dyspnea. Some authors called this phenomenon "happy" or "silent hypoxemia". Our objective is to review main aspects of its pathophysiology.

Keywords: pandemia, COVID-19, happy hypoxemia, silent hypoxemia, SARS-CoV 2.

Introducción

La infección por el coronavirus SARS-CoV 2, que se ha expandido desde los primeros casos en Asia a finales de 2019, se ha convertido rápidamente en una pandemia mundial que ha infectado a aproximadamente más de 500 millones de personas y provocado más de 6 millones de muertes hasta marzo del año 2022 de acuerdo a datos informados por la Organización Mundial de la Salud.¹ En Argentina, se registraron a la misma fecha más de 9 millones de casos confirmados y casi 130 mil fallecidos, en su mayoría pertenecientes al grupo etario mayor de 60 años, según reporte del Ministerio de Salud.²

Desde los inicios de la pandemia se ha observado que la presentación clínica de los pacientes es muy variable. Su espectro va desde pacientes que cursan la infección en forma asintomática, pacientes que desarrollan enfermedad leve (en su mayoría), moderada y severa (neumonía grave bilateral con hipoxia severa que, de no tratarse, puede progresar a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e insuficiencia respiratoria aguda).²⁻³ Desde el punto de vista imagenológico, también podemos observar esta heterogeneidad encontrando desde radiografías o tomografías computadas de tórax (TC) sin opacidades patológicas o tenues áreas de vidrio esmerilado aisladas, hasta extensas áreas de vidrio esmerilado con tendencia a la consolidación bilateral.⁴ Sumado a esta amplia forma de presentación, llamó la atención desde el inicio de la pandemia la presencia de pacientes con niveles

de saturación arterial de oxígeno evaluada por oximetría de pulso (SpO_2) o presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) alarmantemente disminuidos, con compromiso pulmonar extenso en TC de tórax. Al examen físico, los pacientes no presentan signos de dificultad respiratoria, también niegan la percepción de disnea. Diversos autores han titulado esta presentación clínica como hipoxemia "silente" o "feliz".^{3,5-10,12-14}

El objetivo de este manuscrito es revisar, a partir de la información brindada en los principales artículos publicados en la literatura referidos al tema, el aspecto fisiopatológico de las causas que llevan a esta última forma de presentación para finalmente optar por uno de estos dos nombres propuestos.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de artículos publicados hasta marzo de 2022, analizando los de mayor relevancia de acuerdo a nuestro juicio.

¿Por qué existe la hipoxemia silente?

La característica dominante de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) es la hipoxemia arterial, que supera ampliamente las anomalías en la mecánica pulmonar (distensibilidad disminuida). Resulta útil analizar el cálculo del gradiente alveolo arterial (A-a) en gases arteriales, para precisar las causas de la hipoxemia, siendo habitual encontrar un aumento del mismo. Así, los mecanismos fisiopatológicos que toman relevancia son la alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q), relacionado a mayor compromiso parenquimatoso o enfermedad trombotica, y el shunt. Una herramienta útil que nos permite distinguir el mecanismo predominante en la patología en curso es la respuesta de la hipoxemia frente a la administración de oxígeno, la cual es esperable que pueda ser corregida en la alteración V/Q, no así en el shunt.⁵

Otro factor asociado con la enfermedad por COVID-19 es la coagulopatía, proporcionando microembolias que podrían desviar la perfusión pulmonar a regiones con baja relación V/Q.⁶ Los micro trombos intravasculares son el resultado neto de un desequilibrio entre la actividad procoagulante y fibrinolítica en presencia de inflamación aguda y lesión endotelial, sumado al efecto citopático del virus que puede infectar directamente las células endoteliales capilares. La actividad pro-coagulante podría resultar de la activación de la coagulación mediada por el sistema del

Tabla 1.

Principales mecanismos de hipoxemia silente en COVID-19.

1)	Hipoxemia hipocápnica en estadios iniciales*
2)	Umbral de hipoxemia que precipita disnea
3)	Tolerancia a niveles bajos de oxígeno
4)	Respuesta ventilatoria frente a la hipoxemia y variabilidad interindividual
5)	Inhibición fibras C pulmonares por tormenta de citoquinas
6)	Déficit de control neuronal de la respiración y/o de mecanismos de sensación de disnea
7)	Subjetividad de la disnea
8)	Cambios en la curva de disociación del oxígeno y hemoglobina
9)	Factor técnico: variabilidad en la medición de oxímetros

* Aumento gradiente A-a: Alteración V/Q – Shunt; Microtrombos intravasculares (microembolia); Efecto de pCO₂ en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia

complemento, similar a algunas formas de microangiopatía trombótica, o podría deberse a la inhibición de la activación del plasminógeno y la fibrinólisis a través del aumento de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 y -2), que se inducen como proteínas de fase aguda bajo la influencia de interleuquina 6 (IL-6). La coagulación intravascular diseminada (CID) también se observa en pacientes con COVID-19 grave, mediada por la liberación endotelial del factor tisular y la activación del factor de coagulación VII y XI. Muchos pacientes con COVID-19 presentan dímero-D elevado, lo que sugiere la formación de coágulos sanguíneos, pudiendo usarse su valor para predecir la mortalidad hospitalaria. Este estado de hipercoagulabilidad conduce a un mayor deterioro del desajuste V/Q y daño del tejido pulmonar.⁷

Dicho esto, hay varios factores, en asociación múltiple y compleja, que explican la disociación entre la disminución de los niveles de oxígeno y la poca percepción de disnea en pacientes con COVID-19: el efecto de la hipoxemia en los centros respiratorios, el efecto de la presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) en la respuesta ventilatoria a la hipoxia, el umbral de hipoxia que precipita la disnea, la precisión limitada de SpO₂ por debajo del 80%, cambios en la curva de disociación de oxígeno, y la tolerancia a niveles bajos de oxígeno.⁸ En la tabla 1 se resumen los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la hipoxemia silente en COVID-19.

En relación con la respuesta de los centros respiratorios, debemos tener en cuenta que son muy sensibles a la PaCO₂, donde con un leve aumento de la misma observaremos grandes aumentos de la ventilación minuto (VE), fenómeno no observado en respuesta a la baja de la PaO₂, donde descensos hasta

60 mmHg no implican cambios en la VE. Por debajo de estos valores la respuesta de los centros respiratorios a la hipoxemia cambia y muestra un aumento exponencial de la VE, pero que se traduce en una respuesta efectiva de la ventilación solo en presencia de hipercapnia. Este concepto refuerza el rol de la PaCO₂ en la respuesta ventilatoria y la percepción de disnea, lo que destaca que la baja PaO₂ no tiene acción directa a nivel del centro respiratorio. Por otro lado, una mecánica pulmonar alterada también provocará disnea, pero no de manera tan relevante como la hipercapnia. También se debe contemplar que existe variación interindividual respecto a la respuesta de los centros respiratorios tanto a la hipercapnia como a la hipoxemia de hasta 300 – 600%. Existen otros factores que modifican la respuesta ventilatoria como la edad o presencia de determinadas patologías (diabetes), que influyen en la presencia de la hipoxemia silente.⁸

Otra variable que es importante analizar es la presencia de fiebre, característica de esta patología infecciosa. Su relevancia, para continuar comprendiendo este fenómeno de hipoxemia silente, radica en que esta desplaza la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina hacia la derecha (efecto Bohr), lo que da como resultado que cualquier PaO₂ dada esté asociada con una saturación de oxígeno de la hemoglobina arterial (SaO₂) más baja, es decir, menor a la que correspondería si el paciente no estuviera febril. Debido a que los quimiorreceptores periféricos responden a la PaO₂ y no a la SaO₂, no esperaremos observar una respuesta ventilatoria. Es por ello que debemos ser cautos al momento de interpretar la SaO₂ en el paciente febril, ya que en un análisis erróneo podríamos considerar una “desaturación silente”.⁸ Continuando con el estudio de la curva de disociación de

la Hb, sabemos que la acidemia desplaza la curva de disociación del oxígeno hacia la derecha (efecto Bohr) mientras que la alcalemia en sentido contrario (efecto Haldane). En el curso temprano de la neumonía por COVID-19, numerosos pacientes comienzan a hiperventilar para compensar el colapso de la PaO_2 , de esta manera se genera una alcalosis respiratoria que traerá como resultado una mayor carga de oxígeno por la Hb pudiendo en algunos casos evitarse el descenso de la PaO_2 . Del mismo modo, al hiperventilar habrá una disminución de la PCO_2 alveolar con el consecuente aumento de la PO_2 alveolar, lo que en su conjunto llevaría una mejoría en la SaO_2 en este escenario de hipoxia hipocápnica.⁶ Este contexto, donde el intercambio de gases estará alterado debido a la inflamación alveolar e intersticial, es posible dado que el CO_2 presenta una capacidad de difusión mucho mayor a la del O_2 . Siempre y cuando se mantenga la producción de surfactante, que se traducirá en una distensibilidad pulmonar adecuada, nos encontraremos en esta situación donde los pacientes manifiestan alteración gasométrica no acompañada de un cambio en la mecánica respiratoria, dicho de otra manera, de hipoxemia silente.⁹

Es importante aclarar que, si bien la taquipnea representa uno de los indicadores clínicos más importantes de dificultad respiratoria, por las explicaciones dadas previamente (pulmones complacientes a mayores volúmenes pulmonares, hipoxia hipocápnica) y como desarrollaremos más adelante por alteraciones en el control neuronal, podría no tener proporción con la hipoxemia grave en estas circunstancias. Se debe tener en cuenta que la taquipnea podría estar también provocada por estimulación de receptores pulmonares (estiramiento pulmonar, irritantes y receptores J) más que por el estímulo hipóxico. Sin embargo, es un tema de controversia ya que la tormenta de citoquinas característica en la enfermedad por COVID podría inhibir la actividad de las fibras C pulmonares, lo que resultaría en una deficiente transmisión de su señal, otro factor que colaboraría con la aparición de hipoxemia silente.^{5,6-10} Por otro lado, se plantea que una de las vías de acceso del virus hacia el sistema nervioso central es a partir del pulmón por vía transsináptica, lo que produce un estímulo ventilatorio que desencadena aumento del VE y, como mencionamos anteriormente, en estadios iniciales con un pulmón complaciente, la respiración puede no ser dificultosa, por lo que el paciente no referirá disnea.¹¹

Es necesario considerar que la disnea es una experiencia subjetiva altamente multidimensional que

requiere una evaluación cuidadosa. Muestra una enorme variabilidad en lo que respecta a las características culturales y lingüísticas, y los factores afectivos y cognitivos. Los mecanismos neurofisiológicos que dan lugar a la percepción de disnea no se comprenden completamente, pero la sensación de disnea probablemente sea el resultado de un desajuste entre los comandos motores eferentes del sistema nervioso central al sistema respiratorio y las entradas sensoriales aferentes del sistema respiratorio al sistema nervioso central.⁶

Por último, haremos referencia a una herramienta que es de gran importancia dado su fácil acceso, disponibilidad y obtención de sus valores en forma no invasiva, como lo es el oxímetro de pulso. Cumple un rol fundamental en el monitoreo ambulatorio de pacientes a quienes, dado el colapso del sistema sanitario, se les indica aislamiento domiciliario; como también en el seguimiento hospitalario como signo de alarma. Sin embargo, es importante considerar la variabilidad de medición en dispositivos de diferentes marcas comerciales. Debemos tener presente que la única información que nos brindará será un estimativo de la SpO_2 en sangre arterial, cuya interpretación debe hacerse en el contexto del paciente en estudio para evitar caer en conclusiones erróneas por motivos mencionados anteriormente; además de que se requerirá de otras variables de medición, no obtenidas por este medio, para una adecuada comprensión del proceso fisiopatológico en curso.¹²

Si bien la hipoxemia silente podría explicarse por todos los factores antes analizados, se ha propuesto que también podría haber déficits en el control neuronal de la respiración y/o mecanismos de la sensación de disnea a partir de la entrada viral directa en los centros de control. Por ejemplo, la infección a nivel del cuerpo carotídeo del quimiorreceptor periférico puede alterar los reflejos quimiorreceptores hipóxicos, lo que permitiría el desarrollo de la hipoxemia.⁷ A dicho nivel se expresan las proteínas necesarias para la infección por el SARS-CoV-2, a saber, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor de entrada de células del SARS-CoV-2. Cabe destacar que estos receptores ACE2 también se expresan en la mucosa nasal.⁸ Las muestras de autopsia de pacientes que tenían COVID-19 han demostrado que el SARS-CoV-2 puede inducir daño neuronal directo a las células de la corteza cerebral, el hipocampo y la capa de células de Purkinje del cerebelo (es decir, la red corticolímbica), e inducir una lesión celular subsiguiente e inflamación leptomeníngea. De manera similar, se ha

informado que la tormenta de citoquinas provocada por la infección por COVID-19 resulta en neuroinflamación y lesión del tejido cerebral, que puede afectar las estructuras neurales involucradas en la respiración voluntaria y la percepción de la disnea. El trastorno resultante en el equilibrio de neurotransmisores y neuropéptidos provocado por la hipoxia, la inflamación y la muerte celular también se ha propuesto que desempeña un papel fundamental en los efectos perceptuales de la disnea y el posterior desarrollo de insuficiencia respiratoria.¹³ Probablemente sean estos factores los que expliquen que pacientes aun ante la presencia de taquipnea no refieran disnea. En el estudio de García-Grimshaw et al., el desarrollo de cefalea de nueva aparición fue un predictor de hipoxemia silente, apoyando una posible invasión directa del tronco encefálico por el SARS-CoV-2, especialmente al núcleo del tracto solitario, que participa en ambos procesos fisiopatológicos; lo que planteó la hipótesis de que la presencia de cefalea e hipoxia silente podría tener una relación clínica y fisiopatológica debido a esta vía común.¹⁴ Teniendo en cuenta que la anosmia-hiposmia ocurre en dos tercios de los pacientes con COVID-19 y el bulbo olfatorio proporciona un pasaje por el que ciertos coronavirus ingresan al cerebro, queda por determinar en futuras investigaciones si el SARS-CoV-2 accede al cerebro a través del bulbo olfatorio y contribuiría a la asociación de la anosmia-hiposmia con la disnea y si los receptores ACE2 desempeñan un papel en la respuesta a la hipoxemia.⁸

Conclusión

Habiendo analizado los distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipoxemia silente observada en la enfermedad por COVID-19, podemos concluir que estos son variados e incluyen cambios a nivel de la ventilación y perfusión pulmonar, vasculares, respuestas neuronales frente a diversos estímulos y receptores implicados, variables de respuestas fisiológicas e incluso un componente subjetivo. Consideramos que el término a utilizar no es el de hipoxemia "feliz", sino, en todo caso, "silente", ya que el desenlace observado en una gran cantidad de pacientes que cursan con dicha patología no es el más favorable.

Estos pacientes pueden tener una rápida descompensación respiratoria, por lo que creemos fundamental su identificación, como también la realización de monitoreo por oxímetro de pulso en pacientes asintomáticos o leves, a quienes posiblemente se les indique aislamiento domiciliario con el objetivo de no

retrasar acciones terapéuticas. Debemos tener en cuenta que el oxímetro de pulso puede ser de gran valor en detectar estos pacientes, pero que solo nos brindará información sobre el porcentaje de saturación de hemoglobina. La gasometría arterial es necesaria por ser exacta la medición de la PaO₂ y medición de otras variables (pH, PaCO₂, HCO₃ y EB) para interpretar el cuadro en curso y su fisiopatología, como también en el seguimiento de su evolución.

Resulta de vital importancia la interpretación de la fisiopatología implicada en COVID-19 para evitar subestimar pacientes que clínicamente aparentan no presentar un cuadro de gravedad, pero que puedan estar en grave riesgo de deterioro ventilatorio y progresar a la necesidad de cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica; como así también determinar quiénes tienen respuesta favorable a la oxigenoterapia.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: LC: redacción, revisión y edición. MS: Conceptualización y revisión.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, aprobó este trabajo.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. [Consultado 19 Mar 2022]. Disponible en <https://www.who.int/>
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informe Epidemiológico de COVID-19. [Internet]. [Consultado 19 Mar 2022]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>
3. Simonson TS, Baker TL, Barnett RB et al. Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *J Physiol* 2020; 599: 1057-65.
4. Goyal N, Chung M, Bernheim A et al. Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review for Radiologists. *J Thorac Imaging* 2020; 35: 211-8. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000527
5. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1319-36. Doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
6. Allado E, Poussel M, Valentin S et al. The Fundamentals of Respiratory Physiology to Manage the COVID-19 Pandemic: An Overview. *Front Physiol* 2021; 11: 1862.
7. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E et al. Lambrecht The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21: 198. Doi: 10.1186/s12931-020-01462-5.
8. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 356-60. Doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP.
9. Chandra A, Chakraborty U, Pal J et al. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e237207. Doi:10.1136/bcr-2020-237207.
10. Bertran Recasens B, Martínez-Llorens JM, Rodríguez-Sevilla JJ et al. Lack of dyspnea in patients with Covid-19: another neurological conundrum?. *Eur J Neurol* 2020; 27: e40. DOI: 10.1111/ene.14265
11. Ortiz Naretto AE, Pereiro MPa, Saab MA. Fisiopatología Pulmonar de la COVID-19. *Rev Am Med Respir* 2020; 4: 402-409.
12. Quaresima V, Ferrari M. COVID-19: efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia. *Critical Care*

- 2020; 24: 501. DOI: 10.1186/s13054-020-03185-x
13. Cajanding RJM. Silent Hypoxia in COVID-19 Pneumonia: State of Knowledge, Pathophysiology, Mechanisms, and Management. AACN Adv Crit Care 2022; 8: e1-e11.
 14. García-Grimshaw M, Flores-Silva FD, Chiquete E et al. Characteristics and predictors for silent hypoxemia in a cohort of hospitalized COVID-19 patients. Auton Neuroscia 2021; 235: 102855.