

RECIBIDO:
24 febrero 2022
APROBADO:
16 marzo 2022

Disnea en pacientes con COVID-19

Dyspnea in Patients with Covid-19

Roberto Santa Cruz
0000-0003-2550-3678
Gustavo Domeniconi
0000-0002-4639-3319
Walter Videtta
0000-0002-0543-0769
Celica Irrazábal
0000-0001-9697-1431
Carlos Luna
0000-0002-9288-096X

Roberto Santa Cruz^{1,2}, Gustavo Domeniconi³, Walter Videtta⁴,
Celica Irrazábal⁵, Carlos Luna⁵

1. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Agudos Ramos Mejía. Ciudad autónoma de Buenos Aires
2. Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile
3. Sanatorio La Trinidad de San Isidro, San Isidro, Buenos Aires, Argentina
4. Hospital Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina
5. Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Roberto Santa Cruz, roberto.santacruz@umag.cl

Resumen

Muchos pacientes con COVID-19 presentan hipoxemia arterial pronunciada sin disnea ni signos de dificultad respiratoria. Este fenómeno es referido como “hipoxemia feliz” o “silente”. Este hallazgo en medio de la mayor pandemia del último siglo ha dejado perplejos a intensivistas y neumonólogos. El objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos normales implicados en la disnea y las probables alteraciones fisiopatológicas que podrían justificar esta disociación entre hipoxemia profunda y ausencia de disnea.

Palabras clave: Covid-19, hipoxemia, disnea, insuficiencia respiratoria.

Abstract

Many patients with Covid-19 have pronounced hypoxemia, without signs of respiratory distress or dyspnea. This phenomenon is referred to as “happy hypoxemia” or “silent hypoxemia”. This finding in the midst of the largest pandemic of the last century has perplexed intensivists and pulmonologists. The objective of this review is to analyze the normal mechanisms involved in dyspnea and the probable pathophysiological alterations that could justify this dissociation between profound hypoxemia and absence of dyspnea.

Key words: Covid-19, hypoxemia, dyspnea, respiratory distress.

Disnea: características anatómicas, fisiológicas y desencadenantes

La disnea se define como la “percepción indebida de la respiración” o “conciencia de dificultad para respirar”. Es un síntoma que pueden experimentar las personas y ocurre en condiciones en las que existe una demanda ventilatoria excesivamente alta o una limitación en la respiración.¹ Debe distinguirse de la taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria, FR) o la hiperpnea (aumento del volumen corriente, VT).²

La disnea se genera por alteraciones alveolares de la circulación o de la mecánica pulmonar, por patologías cardiovasculares, anemia, obesidad y también puede ser inducida en forma psicógena.³

Varias estructuras anatómicas se relacionan con la disnea. A nivel pulmonar, tanto los receptores de estiramiento como las fibras C ubicadas en la pared alveolar y los vasos sanguíneos, que responden a la congestión intersticial, pueden jugar un papel en la generación de disnea.³ A su vez, la compresión dinámica de las vías aéreas (VA), que ocurre en muchos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), puede contribuir a la presencia de disnea. El mecanismo propuesto es la simple distorsión mecánica de las VA durante la espiración.³ Asimismo, la información de la pared torácica puede influir en la intensidad de la disnea.

A nivel del sistema nervioso central (SNC), estudios basados en imágenes han demostrado que existen áreas activadas por disnea a nivel cortical (cerca de las áreas activadas por dolor).⁴ A su vez, la disnea

podría tener una dimensión afectiva, con localización a nivel de una red cortical límbica, desde donde habría activación cerebral en condiciones experimentales en las que se ha provocado disnea. También ha sido postulado que la corteza insular podría ser un elemento esencial del circuito neural y de esta manera la disnea también tendría un componente sensorial.⁶

Hay varios factores desencadenantes de la disnea. Aunque la hipoxia o la hipercapnia causan disnea, no está claro si la causa es la estimulación de los quimiorreceptores o el aumento concomitante de la actividad motora respiratoria con el aumento de la ventilación.⁶

Previamente ha sido propuesto que la hipercapnia no era causante de disnea y que esta se producía como consecuencia de los cambios evocados en la actividad de los músculos respiratorios.⁷ Trabajos posteriores han establecido que la hipercapnia podía ser causante de disnea sin actividad de los músculos respiratorios.⁸ En un estudio de laboratorio, ha sido demostrado, en forma cuantitativa, que el aumento en la presión parcial de CO₂ (PaCO₂) (traducido como falta de aire) provoca mayor disnea que el trabajo respiratorio máximo.⁹ Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, que cursan con niveles elevados de PaCO₂, suelen tener poca disnea en reposo. En cambio, la velocidad del incremento de la PaCO₂ parece ser el componente más importante, debido a cambios en el pH a nivel de los quimiorreceptores periféricos y centrales. Dicha acidemia generada por el dióxido de carbono (CO₂) en situaciones agudas sería causante de disnea.³ En relación con la presión arterial de oxígeno (PaO₂), no está definido el umbral de hipoxemia que podría generar la sensación de disnea. El mismo podría estar en valores de PaO₂ de 60 mmHg y con PaCO₂ cercanas a lo normal,¹⁰ aunque también han sido descritos valores de PaO₂ por debajo de 40 mmHg e influenciado por la PaCO₂ predominante (PaCO₂ > 39 mmHg).¹¹

El esfuerzo muscular es otro factor que puede contribuir a la disnea y los mecanismos implicados pueden ser varios. Uno de ellos es el denominado concepto de “inadecuación de longitud-tensión”, propuesto por Campbell y Howell. Estos autores afirman que, durante la respiración normal, existe relación entre la tensión desarrollada por los músculos respiratorios y el desplazamiento resultante en la longitud del músculo. En este caso, la disnea surge de una relación inadecuada entre estas dos variables.¹²

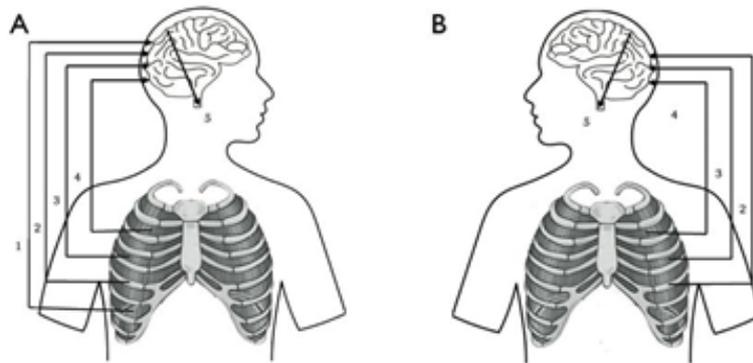
Además, dada la falta de conciencia en la activación de los músculos respiratorios, tanto la presen-

Figura 1.

Mecanismos implicados en la disnea y alteraciones producidas por el COVID-19 en el desarrollo de la misma.

A: Localización de receptores/aferencias involucrados en la disnea: 1) pared torácica, 2) músculos respiratorios, 3) fibras C, 4) hipoxemia/hipercapnia, 5) conexión corteza cerebral-tronco encefálico.

B: Alteraciones producidas por el virus a diferentes niveles. 1) ausencia de estímulo mecánico de disnea, 2) fibras C dañadas por reacción inflamatoria (tormenta de citoquinas), 3) disociación entre la SaO₂ medida y la PaO₂ real, 4) proteínas virales en los nervios craneales (glossofaríngeo o vagal) con origen en la parte inferior del tronco del encéfalo, 5) afectación del núcleo del tracto solitario por expresión del receptor viral hACE-2/quimiosensibilidad reducida



cia de debilidad muscular como de fatiga (que puede percibirse como un esfuerzo importante) podrían ser mecanismos desencadenantes de la disnea (Figura 1, A).²

Hasta el momento no se puede afirmar que haya una comprensión total del problema de la disnea. Su origen puede ser multifactorial y los mecanismos implicados en su generación evidentemente son complejos.

Disnea y COVID-19

La neumonía por COVID-19 causa hipoxemia y los probables mecanismos son la presencia de trombosis, el daño en el endotelio que conduce a edema alveolar e intersticial,² y la alteración de la vasorregulación (con pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica).¹³

Estudios en pacientes con COVID-19, en los que la presencia de disnea es detallada, reportan una frecuencia de disnea entre el 15 y el 65,3% de los pacientes evaluados.¹⁴⁻²⁰ (Tabla 1).

A su vez, en una revisión sistemática que incluyó una serie de casos evaluando las características clínicas de pacientes con COVID-19, en la que fueron incluidos 1995 pacientes, solo se encontró disnea en el 21,9% de los pacientes.²¹

Varios factores podrían explicar esta disociación. La saturación de oxígeno arterial mide la saturación de oxígeno transcutáneo (SaO₂) y proporciona una

idea aproximada del grado de oxigenación de la sangre.¹¹ En pacientes con COVID, la monitorización de la saturación de oxígeno (SaO₂) puede diferir de la SaO₂ real (medida con un cooxímetro), especialmente con valores inferiores al 80%.¹¹ También puede haber un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina (Hb), con una menor entrega los tejidos, debido a la presencia temprana de alcalosis respiratoria.¹¹ Estos mecanismos pueden conducir a una SaO₂ relativamente normal con una PaO₂ baja.

Además, la neumonía por COVID-19 podría ser una expresión del llamado “fenotipo L” del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el cual se ha caracterizado por corresponder a un pulmón con alta distensibilidad, sin aumento de la carga respiratoria, lo que lleva a una ausencia del estímulo mecánico que genera disnea.²²

A nivel del SNC, en particular el tronco encefálico (ubicación del centro respiratorio), puede ser invadido por los betacoronavirus (BC). El tronco encefálico tiene una expresión relativamente alta del receptor celular viral: ACE2 (enzima convertidora de angiotensina humana 2), y posiblemente receptores Neuropilina-1, que los BC utilizan para infectar a las neuronas. Dado que las manifestaciones neurológicas aparecen incluso en casos leves, el tronco encefálico podría verse afectado en la fase temprana de la enfermedad. Cabe destacar que ACE2 se expresa en la mucosa nasal y el bulbo olfatorio, lo que afecta el núcleo del tracto

Tabla 1.

Estudios sobre pacientes con Covid-19, donde se detalla la frecuencia de disnea en los pacientes incluidos.

Autor, país	N; edad ¹ ; sexo masculino ² (%)	Presencia de disnea ² (%)	Mortalidad ² (%)	Observaciones
Argenziano, Estados Unidos ¹⁴	1000; 63 (50-75); 596 (59.6)	631 (63.1)	211 (21.1)	
Chen et al, China ¹⁵	274; 62 (44-70); 171 (62)	120 (44)	113 (41.2)	Disnea fue más común en pacientes fallecidos versus sobrevivientes; 70 (62%) vs 55 (49%)
Coppo et al, Italia ¹⁶	56; 57.4 (7.4), 12 (21)	7 (15). Fueron valorados 46 pacientes	15 (26.7)	La presencia de disnea fue valorada en 46 pacientes.
Ferrando, España ¹⁷	144; 63 (55-71); 104 (72)	92 (65.3)	17 (13.9). Fueron analizados 122 pacientes	La mortalidad fue valorada en 122 pacientes
Guan, China ¹⁸	1096; 47 (35-58); 637 (58)	205 (18.7)	15 (1.4)	
Wu, China ¹⁹	201; 51 (43.60); 128 (63.7). 117 pacientes con SDRA y 84 pacientes sin SDRA	Cohorte total: 80 (39.8). Pacientes sin SDRA: 30 (25.6). Pacientes con SDRA: 50 (59.5)	44 (52.3), solo en pacientes con SDRA	En los pacientes con SDRA: disnea fue más común en pacientes fallecidos versus sobrevivientes: 29 (65.9%) vs 21 (52.5%)
Xie, China ²⁰	140; 60 (47-68); 72 (51)	69 (49)	36 (25.7)	Disnea fue más común en pacientes fallecidos versus sobrevivientes; 38 % vs 14 %

solitario (donde se proyectan las fibras pulmonares C) y es el mecanismo aparente responsable de la hiposmia-anosmia.²³

En relación con el COVID-19, aunque no está claro si los síntomas neurológicos son por acción viral directa o secundarios a la reacción inflamatoria, algunos estudios han corroborado la afectación central. En una serie de autopsias de 43 pacientes que fallecieron por COVID-19 por causas respiratorias y cardíacas, se detectó el virus en el cerebro en el 53% de los pacientes estudiados. Además, el análisis inmunohistoquímico reveló proteínas virales en los nervios craneales (glossofaríngeo o vagal) que se originan en la parte inferior del tronco encefálico.²⁴

Otro estudio observacional, que incluyó 50 pacientes con COVID-19, utilizando una técnica de contención de la respiración recientemente validada, encontró una reducción de la quimiosensibilidad al estímulo respiratorio y sugiere que esta se produciría por efecto directo de la invasión viral o por afectación del tronco encefálico.²³ A nivel periférico, en pacientes con COVID-19, las fibras C pulmonares pueden estar

dañadas por la tormenta de citoquinas (Figura 1 B).²⁶ También ha sido propuesta una inflamación del núcleo del tracto solitario que transmite las aferencias provenientes del cuerpo carotideo. De esta manera, el estímulo a la hipoxia proveniente de los cuerpos carotídeos podrían no ser transmitidos al SNC.²⁷ Todos los mecanismos descritos anteriormente podrían justificar esta dicotomía de tener hipoxemia severa sin disnea.

Finalmente, cabe señalar que, al igual que otras enfermedades respiratorias, la prevalencia de disnea es mayor en los pacientes con peor evolución clínica.^{15,19,20}

Conclusiones

La disnea es un mecanismo con complejas interacciones centrales y periféricas, no totalmente entendidas. En un subgrupo de pacientes con COVID-19, se ha visto una falta de asociación entre la gravedad de la hipoxemia y la presencia de disnea, con varios estudios que reportan esta baja frecuencia. Existen ca-

racterísticas fisiológicas, técnicas y biológicas que podrían explicar esta falta de asociación. Un bajo umbral de PaO₂ para el desarrollo de disnea (entre 40 a 60 mmHg), alta distensibilidad pulmonar (debido a que el mecanismo de hipoxemia solo involucra en parte el parénquima pulmonar), alteraciones en la medición de la oxigenación a través de la saturación de oxígeno, como alteraciones propias producidas por el virus (neuro-invasividad).

La evidencia también muestra que aquellos pacientes que han reportado disnea como síntoma inicial tuvieron mayor mortalidad. Por ello, la baja comunicación de disnea en pacientes con insuficiencia respiratoria debe llevar a la búsqueda de otros determinantes que permitan una asistencia más temprana a estos pacientes. En este caso, tanto la taquipnea como la hiperpnea podrían ser signos clínicos más importantes de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave.

Conflictos de interés:

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribución de los autores:

RSC: búsqueda bibliográfica, conceptualización, metodología, análisis de estudios, preparación y revisión final del manuscrito. GD: conceptualización, metodología, análisis de estudios, y revisión final del manuscrito. WV: conceptualización, análisis de estudios, revisión final del manuscrito. CL: análisis de estudios, revisión final del manuscrito. CL (Luna): metodología, preparación, análisis crítico y revisión final del manuscrito

El Editor en Jefe, Dr. Francisco Arancibia, aprobó este artículo.

Referencias

1. Wasserman K, Casaburi R. Dyspnea: physiological and pathophysiological mechanisms. *Annul Rev Med* 1988;39:503-15.
2. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respiratory research* 2020;21:198.
3. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *NEJM* 1995;333(23):1547-53.
4. von Leupoldt A, Mertz C, Kegat S, Burmester S, Dahme B. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006;43:382-6.
5. Mahler DA, O'Donnell DE. Recent advances in dyspnea. *Chest* 2015;147:232-41.
6. Tobin MJ. Dyspnea. Pathophysiologic basis, clinical presentation, and management. *Arch Intern Med* 1990;150:1604-13.
7. Gigliotti F. Mechanisms of dyspnea in healthy subjects. *Multidiscip Resp Med* 2010;5:195-201.
8. Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1989;76:53-67.
9. Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, Lansing RW. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Critical Care Med* 2008;177:1384-90.
10. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol (Bethesda, Md : 1985)* 2003;94:141-54.
11. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Critical Care Med* 2020;202:356-60.
12. Campbell EJ, Howell JB. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963;19:36-40.
13. Lang M, Som A, Mendoza DP et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1365-6.
14. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;369:m1996.
15. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;368:m1091.
16. Coppo A, Bellani G, Winterton D et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:765-74.
17. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46:2200-11.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM.* 2020;382:1708-20.
19. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine* 2020;180:934-43.
20. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA network open* 2020;3:e205619.
21. Li LQ, Huang T, Wang YQ et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology* 2020;92:577-83.
22. Tonelli R, Marchioni A, Tabbi L et al. Spontaneous Breathing and Evolving Phenotypes of Lung Damage in Patients with COVID-19: Review of Current Evidence and Forecast of a New Scenario. *J Clin Med* 2021;10.
23. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of virology* 2008;82:7264-75.
24. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19:919-29.
25. Messineo L, Perger E, Corda L et al. Breath-holding as a novel approach to risk stratification in COVID-19. *Critical care (London, England)* 2021;25:208.
26. Bertran Recasens B, Martinez-Llorens JM, Rodriguez-Sevilla JJ, Rubio MA. Lack of dyspnea in patients with Covid-19: another neurological conundrum? *Eur J Neurol* 2020;27:e40.
27. U RA, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19-A Neural Hypothesis. *ACS chemical neuroscience* 2020;11:1865-7.

