

## COVID-19: PARÁMETROS GASOMÉTRICOS AL INGRESO Y SU ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD HOSPITALARIA

NERINA GARCÍA ROSOLEN<sup>1</sup>, CAROLINA ZUANICH<sup>1</sup>, JORGE ZALTSMAN<sup>1</sup>,  
FABRINA CAPECCE<sup>2</sup>, PABLO DONATI<sup>3</sup>, SILVIA B. GONZÁLEZ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, <sup>2</sup>Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, <sup>4</sup>Asociación Bioquímica Argentina (ABA), Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Carolina Zuanich, Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Dr. Enrique Finocchietto 849, 1270 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** mariaferrer\_gases@buenosaires.gob.ar

**Recibido:** 18-V-2023

**Aceptado:** 17-VII-2023

### Resumen

**Introducción:** En los inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 la insuficiencia respiratoria aguda ha sido la causa más importante de hospitalización inmediata en los pacientes con COVID-19 que acudían a los servicios de urgencias, siendo mayor la gravedad en pacientes con comorbilidades y factores de riesgo preexistentes; en estos escenarios la hipoxemia ha sido asociada a mortalidad. Nuestro objetivo fue identificar parámetros obtenidos de los gases en sangre arterial (GSA) asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario.

**Métodos:** Se estudiaron retrospectivamente muestras de GSA obtenidos respirando aire ambiente (FiO<sub>2</sub> 21%) procesadas en el laboratorio clínico en un analizador ABL90 flex (Radiometer).

**Resultados:** La alcalosis respiratoria aguda fue el disturbio ácido base predominante. Considerando aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria (paO<sub>2</sub> < 60 mmHg) se observó hipoxemia “silenciosa” en 11/176 (6%) de los pacientes estudiados. En un análisis multivariado tres parámetros gasométricos al ingreso mostraron asociación positiva a mortalidad hospitalaria: paO<sub>2</sub> ( $p = 0.053$ ), índice paO<sub>2</sub>/pO<sub>2</sub>e (que expresa la paO<sub>2</sub> ajustada a la paO<sub>2</sub> esperada para la edad) ( $p = 0.047$ ) y saturación fraccional de hemoglobina (OxiHb%) ( $p = 0.028$ ).

**Discusión:** Los GSA generan un aporte clave en la comprensión de la fisiopatología del paciente COVID-19;

en la evaluación inicial, seguimiento y pronóstico de esta enfermedad.

**Palabras clave:** COVID-19, hipoxemia, hipoxemia silenciosa, gases en sangre arterial

### Abstract

**COVID-19: Association of gasometric parameters at admission with in-hospital mortality**

**Introduction:** At the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, acute respiratory failure has been the most important cause of hospitalization in patients with COVID-19, being more severe in patients with comorbidities and risk factors. In these scenarios hypoxemia has been associated with increased mortality. Our objective was to identify parameters obtained from arterial blood gases (ABG) associated with mortality in patients with COVID-19 at hospital admission.

**Methods:** GSA samples obtained by breathing room air (FiO<sub>2</sub> 21%) processed in the clinical laboratory were retrospectively studied in an ABL90 flex analyzer (Radiometer).

**Results:** Acute respiratory alkalosis was the predominant acid-base disturbance. Considering those patients with respiratory failure (paO<sub>2</sub> <60 mmHg), “silent” hypoxemia was observed in 11/176 (6%) of studied patients.

In a multivariate analysis, three gasometric parameters at admission showed a positive association with hospital mortality:  $paO_2$  ( $p=0.053$ ),  $paO_2/pO_2e$  index (which expresses the  $paO_2$  adjusted to the  $paO_2$  expected for age) ( $p=0.047$ ) and fractional saturation of hemoglobin (OxiHb%) ( $p=0.028$ ).

**Discussion:** GSA generate a key contribution in understanding the pathophysiology of the COVID-19 patient: in the initial evaluation, monitoring and prognosis of this disease.

**Key words:** COVID-19, hypoxemia, silent hypoxemia, arterial blood gas

## PUNTOS CLAVE

- En los inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 la insuficiencia respiratoria aguda ha sido la causa más importante de hospitalización inmediata en los pacientes con COVID-19 y la hipoxemia ha sido asociada a mortalidad. Nuestro trabajo evaluó pacientes con COVID-19 mediante los gases en sangre arterial (GSA) al  $FiO_2$  21% a su ingreso hospitalario.
- En un análisis multivariado, aplicando un modelo de regresión logística,  $paO_2$ , índice  $paO_2/pO_2e$  (que expresa la  $paO_2$  ajustada a la  $paO_2$  esperada para la edad) y saturación fraccional de hemoglobina (OxiHb%), mostraron asociación positiva a mortalidad hospitalaria.

Los coronavirus en general producen enfermedades respiratorias leves; mientras que las graves fueron causadas por dos  $\beta$ -coronavirus: SARS-CoV en 2003 y MERS-CoV en 2012, hasta fines del 2019 que apareció el SARS-CoV-2 provocando la pandemia de la COVID-19<sup>1-5</sup>.

Los pacientes con comorbilidades y factores de riesgo preexistentes como edad avanzada, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, obesidad y/o cáncer (entre otras causas de inmunocompromiso) fueron los más susceptibles para desarrollar COVID-19 grave, asociado a su vez con una elevada mortalidad hospitalaria<sup>6</sup>.

La insuficiencia respiratoria aguda ha sido la causa más importante de hospitalización inmediata en los pacientes con COVID-19 que

acudían a los servicios de urgencias<sup>7</sup>. En publicaciones anteriores se ha asociado la hipoxemia con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria<sup>6,8</sup>. La hipoxemia se define a partir de la presión parcial de oxígeno arterial ( $paO_2$ ) respirando aire ambiente ( $FiO_2$  21%) medida en un autoanalizador de gases en sangre (GSA). Asimismo, se observó un fenómeno, del que se ha hablado ampliamente, denominado "hipoxemia silenciosa": pacientes que acudían a la guardia profundamente hipoxémicos con disnea mínima o ausente<sup>9</sup>.

Los GSA dan una medida precisa del intercambio gaseoso, evalúan el estado ventilatorio con la presión parcial de dióxido de carbono ( $paCO_2$ ), la oxigenación ( $paO_2$ ) y el equilibrio ácido-base y permiten evaluar la captación pulmonar de oxígeno ( $O_2$ ) con índices como el cociente arterio/alveolar ( $a/A\%$ ), el gradiente alveolar-arterial de  $O_2$   $p(A-a)$  y el cociente  $paO_2/FiO_2$  (PAFI), este último recomendado cuando la  $FiO_2$  es mayor al 40%<sup>10</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados de los GSA en pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario e identificar parámetros asociados con la mortalidad hospitalaria.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional de pacientes adultos ( $\geq 18$  años) ingresados en el Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer con diagnóstico confirmado de COVID-19 entre abril de 2020 a junio 2021.

A partir de las muestras de sangre arterial procedentes del Servicio de Urgencias y procesadas en el autoanalizador multiparamétrico ABL90 flex (Radiometer) en el laboratorio clínico, se seleccionaron aquellas correspondientes a pacientes COVID-19 respirando aire ambiente ( $FiO_2$  21%) y que debieron quedar hospitalizados según los criterios establecidos por la autoridad sanitaria<sup>11</sup>. Las muestras fueron obtenidas con jeringas comerciales de heparinato de litio liofilizado tamponadas con calcio. La infección por SARS-CoV-2 fue confirmada mediante rt-qPCR en muestras de hisopados nasofaríngeos.

Se revisaron las historias clínicas y se extrajeron datos demográficos (edad, sexo) y clínicos: días desde el inicio de los síntomas (Dds), frecuencia respiratoria (FR), presencia o progresión de la disnea, comorbilidades (Cmb) y evolución hospitalaria (óbito si/no).

De la base de datos del autoanalizador se extrajeron los siguientes parámetros: pH (VR: 7.35-7.45),  $paCO_2$  (VR:

35-45 mmHg);  $paO_2$  (VR: 85-105 mmHg); OxiHb (VR: 94-98%); bicarbonato (VR: 22-26 mEq/L); a/A (%); presión barométrica (mmHg); el gradiente alveolo-arterial p(A-a) se calculó a partir de su fórmula<sup>12</sup>. El cociente a/A% se consideró normal a partir de 85%. El p(A-a) se contrastó con el valor esperado para la edad según la fórmula<sup>13</sup>:

$$p(A-a) = (edad + 10) / 4 \text{ (mmHg)}$$

Para evaluar la hipoxemia medida en relación a la edad del paciente, se utilizó una de las fórmulas propuestas en la literatura<sup>13</sup>:

$$paO_{2e} = 104 - (0.27 \times edad)$$

Cuando el valor medido de  $paO_2$  es menor al  $paO_{2e}$  se considera que el paciente tiene hipoxemia para la edad. Para valorar numéricamente dicha relación se construyó *ad-hoc* un índice (Índice  $paO_2$ ):

$$\text{Índice } paO_2 = paO_2 / paO_{2e}$$

Siguiendo el criterio de diversos autores que definen a la hipoxemia silenciosa como presencia de hipoxemia arterial pronunciada sin dificultad respiratoria, en nuestro trabajo consideramos hipoxemia silenciosa cuando existe insuficiencia respiratoria ( $paO_2 < 60$  mmHg) sin disnea<sup>9,14</sup>.

Análisis estadístico: Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se reportaron como media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DS) o mediana (Me) y rango intercuartílico (RI). El análisis bivariado para variables continuas se realizó con el *test t de Student*; las variables cualitativas se reportaron como frecuencias absolutas y relativas. Se realizaron diferentes modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre los marcadores obtenidos a

partir de los GSA y la mortalidad hospitalaria. Se incluyeron en el modelo como variables de ajuste la edad, el sexo, las comorbilidades y los días desde el inicio de los síntomas. Los modelos de competencia se evaluaron en términos del criterio de información de Akaike (AIC) de manera que, cuanto menor es el AIC, mejor es el modelo. La prueba de Hosmer-Lemeshow fue utilizada para estudiar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística. El análisis estadístico se realizó con el Software estadístico STATA 13.0 (Stata Corporation, College Station, Texas; USA). Se consideró significativo con valores de  $p \leq 0.05$ .

El estudio fue realizado en concordancia con las normativas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución. Todos los pacientes ingresados al hospital durante el período de aislamiento epidemiológico dieron su conformidad verbal a la utilización de la información disponible en la historia clínica con fines académicos.

## Resultados

De un total de 1229 muestras de GSA, 222 (18%) corresponden a pacientes COVID-19 a su ingreso hospitalario. Se descartaron 46 de ellos por falta de datos o por ser muestras obtenidas con el paciente recibiendo oxígeno suplementario, quedando para el análisis 176 determinaciones de GSA con  $FiO_2$  21%. La Tabla 1 describe las características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados; la Tabla 2 describe las comorbilidades más frecuentes.

Del total de pacientes, 113 tenían comorbilidades (Tabla 1) siendo obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), diabetes, HTA y asma las más frecuentes, y 38.5% presentaba más de una comorbilidad (Tabla 2).

**Tabla 1** | Características demográficas y clínicas de los pacientes al ingreso (N = 176)

Parámetro	Unidades	Resultado
Sexo	n (%)	Masculino = 107 (60.8)
Edad	años	$\bar{X} = 55$ (13.3)
Dds	días	Me = 6 (4-9)
Disnea	n (%)	$\bar{X} = 130$ (75.6)
FR	r/min	$\bar{X} = 24$ (5.4)
SpO <sub>2</sub>	%	$\bar{X} = 92.6$ (4.6)
Presencia de 1 o más cmb	n (%)	$\bar{X} = 113$ (64.2)
Mortalidad hospitalaria	%	18

Dds: días desde el inicio de los síntomas; FR: frecuencia respiratoria; SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno; Cmb: comorbilidades

Los resultados se expresan como  $\bar{X} (\pm DS)$  o Me (RI) según corresponda

La Tabla 3 describe los resultados obtenidos a partir de los GSA respecto al estado ácido-base, el estado ventilatorio y de oxigenación arterial. Como puede observarse, 59% presentó hipocapnia y alcalosis respiratoria, pura o mixta; 87% presentó al ingreso  $\text{paO}_2$  por debajo del rango de referencia y 29% tenía insuficiencia respiratoria. Se observó que 21.6% de los pacientes con  $\text{paO}_2 < 60$  mmHg tuvieron hipoxemia silenciosa, representando el 6% del total de los estudiados.

**Tabla 2** | Comorbilidades más frecuentes (N =176)

Comorbilidad	%
Obesidad	23.3
Asma	20.5
HTA	19.9
Diabetes	12.5
EPOC	7.4
EPID	5.1
MG	2.3

HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; MG: miastenia gravis

Respecto a los indicadores de intercambio gaseoso, el cociente a/A% fue patológico en el 93% y el p(A-a) en un 96% de los casos. En el análisis bivariado, disnea, presencia de comorbilidades y días desde el inicio de los síntomas no presentaron diferencia significativa entre aquellos que fallecieron de los que no ( $p = 0.376, 0.060$  y  $0.062$  respectivamente).

En las Tablas 4 y 5 se muestran los parámetros gasométricos con diferencia significativa contra mortalidad intrahospitalaria (análisis bivariado y multivariado, respectivamente).

El 27% de los pacientes estudiados requirió asistencia respiratoria mecánica. La mortalidad hospitalaria fue 18%; el 20% de los que fallecieron no tenían ningún factor de riesgo y/o comorbilidad.

## Discusión

Desde la aparición del SARS-CoV-2 el equipo de salud se ha enfrentado al desafío de reconocer, comprender y tratar al paciente COVID-19, identificando precozmente a aquellos que pudieran evolucionar a formas más graves y de peor pronóstico.

**Tabla 3** | Estado ácido base arterial ( $\text{FiO}_2$ : 21%)

Parámetro	Unidades	Resultado [ $\bar{X}$ ( $\pm$ DS) o %]
pH	–	7.45 (0.04)
$\text{paCO}_2$	mmHg	34.4 (4.8)
Bicarbonato	mEq/L	24 (2.8)
$\text{paO}_2$	mmHg	68.9 (13.8)
OxiHb	%	92.2 (3.6)
a/A	%	62.7 (13.3)
p(A-a)	mmHg	41.6 (15.6)
Alcalosis respiratoria	n (%)	104 (59)

**Tabla 4** | Parámetros gasométricos al ingreso y su asociación con mortalidad intrahospitalaria. Análisis bivariado

Variable	Vivos Me (RI)	Fallecidos Me(RI)	p-valor
$\text{paO}_2$ (mmHg)	68.15 (60.20-78.75)	60.35 (54.95-73.05)	0.011
OxiHb (%)	92.95 (90.50-95.05)	90.85 (88.30-94.05)	0.010
Índice $\text{paO}_2$	0.768 (0.672-0.875)	0.689 (0.615-0.826)	0.037

**Tabla 5** | Parámetros gasométricos al ingreso asociados a mortalidad intrahospitalaria. Análisis multivariado. Modelo de regresión logística

Variable	Modelo ajustado a paO <sub>2</sub> (AIC = 159)		Modelo ajustado a OxiHb (AIC = 157)**		Modelo ajustado a Índice paO <sub>2</sub> (AIC = 158)	
	OR	(95% CI) p-valor	OR	(95% CI) p-valor	OR	(95% CI) p-valor
Edad	1.04 (1.01-1.07)	0.014	1.04 (1.01-1.07)	0.019	1.04 (1.01-1.08)	0.004
Sexo	1.27 (0.54-2.99)	0.588	1.22 (0.51-2.90)	0.650	1.27 (0.53-3.01)	0.502
Cmb	2.37 (0.92-6.13)	0.074	2.32 (0.89-6.05)	0.083	2.38 (0.96-6.15)	0.073
Dds	0.92 (0.81-1.02)	0.116	0.91 (0.81-1.02)	0.111	0.91 (0.81-1.02)	0.114
paO <sub>2</sub>	0.97 (0.93-1.00)	0.053*				
OxiHb			0.88 (0.79-0.98)	0.028*		
Índice paO <sub>2</sub>					0.04 (0.00-0.96)	0.047*

\* Variables que resultaron significativas en el análisis bivariado

\*\* Se considera el modelo con menor valor de AIC como aquel de mejor ajuste

Con el colapso provocado en las unidades de emergencia y la preocupación por la potencial evolución desfavorable, los pacientes eran asistidos rápidamente con O<sub>2</sub> suplementario, monitoreados con oximetría de pulso y sin obtención de GSA en forma rutinaria.

En un corto tiempo se generaron numerosas publicaciones científicas aportando experiencias de los diferentes países. Diversos parámetros de laboratorio han sido estudiados como potenciales predictores en la evolución de la enfermedad, pero pocas investigaciones han hecho foco en los resultados de GSA. Existe gran heterogeneidad en el diseño de los trabajos publicados por lo que es difícil comparar los resultados obtenidos. Entre otras cosas, varían los criterios de inclusión, así como también difiere la categorización de la gravedad del COVID-19 según las guías de cada país donde se realizó el estudio; algunos no describen la FiO<sub>2</sub> al momento de la toma de muestra de GSA y otros incluyen pacientes con oxigenoterapia ya instaurada (cánulas) que no permiten valorar la FiO<sub>2</sub> con exactitud<sup>6, 7, 14-17</sup>. Más importante aún, en relación a nuestro estudio, son las palabras

de M. Tobin: "...No existe, por supuesto, una definición esencialmente pura de hipoxemia, sino simplemente un uso..."<sup>9</sup>. Esta realidad se ve reflejada en la elección de los parámetros estudiados en los diferentes trabajos: algunos utilizan únicamente la saturación periférica como estimador de la oxigenación arterial. En la evaluación de la captación pulmonar de oxígeno es fundamental contar con los valores de paO<sub>2</sub> como parámetro medido en un analizador de gases en sangre y existen diversas opiniones de expertos que han coincidido en la importancia de la utilización de la paO<sub>2</sub> y paCO<sub>2</sub> para evaluar y tratar al paciente COVID-19<sup>14-15</sup>. Siguiendo estos lineamientos, evaluamos a los pacientes mediante la gasometría arterial respirando aire ambiente y antes de cualquier intervención. En el análisis de las paO<sub>2</sub> observamos hipoxemia e insuficiencia respiratoria, reflejo del deterioro del intercambio gaseoso debido a la COVID-19. Alfano y col. por su parte, obtuvieron resultados similares en su cohorte (n = 211); no obstante, incluyeron en su análisis 82.6% de pacientes con oxigenoterapia al momento de la toma de GSA<sup>16</sup>.

Informes previos han relacionado la hipoxemia con una evolución adversa en el paciente COVID-19. Xie y col. estudiaron la  $SpO_2$  en 140 pacientes ya asistidos con cánula nasal, en los cuales identificaron la  $SpO_2 \leq 90\%$  como marcador pronóstico de muerte<sup>6</sup>. Brouqui y col. encontraron que la combinación de hipoxemia e hipocapnia ( $paO_2 \leq 80\text{mmHg}$  y  $paCO_2 \leq 35\text{mmHg}$  según los autores) estuvo fuertemente asociado a mortalidad o requerimiento de cuidados intensivos<sup>18</sup>.

Por otro lado, la respuesta ventilatoria a la caída de la  $paO_2$  se describe con una curva hiperbólica, observándose un aumento exponencial de la ventilación cuando la  $paO_2$  cae por debajo de  $60\text{mmHg}$ , lo que lleva a la hipocapnia y la alcalosis respiratoria<sup>9</sup>. Todos los que tenían una  $paO_2 < 60\text{mmHg}$  presentaron hipocapnia, y en coincidencia con otros reportes, el disturbio ácido base predominante fue la alcalosis respiratoria<sup>15-17,19</sup>. Es importante recordar que las infecciones sistémicas en general son una de las causas más importantes de alcalosis respiratoria por un estímulo directo de los quimiorreceptores centrales, siendo responsables de la hiperventilación observada comúnmente en los pacientes con sepsis. Las infecciones virales provocan típicamente inflamación y estimulación de los receptores periféricos con efecto en el centro respiratorio<sup>9,20</sup> como ha sido reportado también en pacientes con COVID-19<sup>16,17,19</sup>.

En la práctica clínica es habitual evaluar inicialmente al paciente con un pulsioxímetro, como herramienta de monitoreo de la oxigenación. Sin embargo, es importante conocer las limitaciones de dicho instrumento; entre ellas mencionamos que sus lecturas pueden no ser confiables en diversas circunstancias y puede subestimar la verdadera saturación en valores por debajo del  $80\%$ <sup>9,21</sup>. Si bien la hipoxemia es la causa más importante de una baja  $SpO_2$ , la evaluación del estado de oxigenación del paciente por medio de ésta debe interpretarse cuidadosamente<sup>22,23</sup>. El desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina podría ser un factor de confusión al interpretar la  $SpO_2$  y su relación con la  $paO_2$ : mientras que la fiebre, presente en la COVID-19, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$ , la hipocapnia la aumenta<sup>9</sup>. Ambos factores alteran la relación esperada entre la

saturación y la  $paO_2$  por lo que algunos autores postulan que la  $SpO_2$  no debería utilizarse por sí sola para evaluar la gravedad de la falla respiratoria<sup>23</sup>.

Por otro lado, en sujetos normales ocurre una disminución de la  $paO_2$  a lo largo de la vida debido a cambios en las propiedades mecánicas de los pulmones que llevan a un mayor desajuste ventilación-perfusión (V/Q) debido al proceso de envejecimiento<sup>24,25</sup>. Es por ello que en nuestro estudio evaluamos los valores de  $paO_2$  medidos según la  $paO_2$  esperada para la edad del paciente mediante el índice  $paO_2$ . De esta manera, la hipoxemia expresada como índice  $paO_2$  resultó ser un predictor independiente de mortalidad.

Por otro lado, utilizar un autoanalizador con co-oximetría que mide espectrofotométricamente todas las fracciones de Hb, nos permitió obtener la verdadera saturación de  $O_2$ , la Oxi-Hb%. Ésta resultó ser, entre los parámetros estudiados, el mejor predictor independiente de mortalidad hospitalaria al presentar el menor valor AIC.

Analizando los indicadores de intercambio gaseoso, el  $p(A-a)$  elevado se encuentra en las alteraciones V/Q y el *shunt* intrapulmonar y descarta la hipoventilación como causa de hipoxemia<sup>13-15,26-28</sup>. En coincidencia con lo mencionado por Gattinoni y col en pacientes COVID-19, en nuestros pacientes el  $p(A-a)$  estuvo elevado<sup>29-30</sup>. El  $a/A\%$  representa la fracción de aire alveolar que ha llegado a la arteria; como era esperable, la totalidad de nuestros pacientes hipoxémicos presentaron un  $a/A\%$  patológico.

En nuestra cohorte en el análisis bivariado tanto la  $paO_2$  como el índice  $paO_2$  (construido *ad hoc*) y la OxiHb% mostraron diferencia significativa entre los que sobrevivieron y los que no. Luego, en el análisis multivariado se consideró sexo, edad, días desde el inicio de los síntomas y comorbilidades, a diferencia de otros autores que ajustan por edad y sexo<sup>6</sup>. En éste, si bien la  $paO_2$  no alcanzó la significancia estadística, el valor de  $p$  fue muy cercano a 0.05 (0.053) por lo cual observamos una fuerte tendencia de asociación positiva entre el descenso de la  $paO_2$  y la mortalidad hospitalaria.

La hipoxemia silenciosa se ha descrito como una disociación notable entre un bajo nivel de  $paO_2$  y ausencia de disnea. Se han postulado

diversos mecanismos que la explicarían: una acción directa del virus sobre los quimiorreceptores involucrados en la sensibilidad al  $O_2$ , el grado de sensibilidad a bajos niveles de  $O_2$  de los centros respiratorios entre individuos (principalmente por factores como comorbilidades y edad) y, el efecto de la  $paCO_2$  en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y en la aparición de disnea. También, como hemos mencionado anteriormente, si la evaluación del paciente se realizó mediante oximetría de pulso, la imprecisión de las lecturas a bajas saturaciones de oxígeno, así como la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$  en el paciente febril, podrían explicar la desaturación<sup>9,14,31,32</sup>. Aunque mucho se ha hablado de la hipoxemia silenciosa, no hay una homogeneidad de criterio en cuanto a los valores de  $pO_2$  sobre los que se define. En nuestro trabajo, considerando solo aquellos pacientes con  $pO_2 < 60$  mmHg al ingreso hospitalario, el 6% del total presentaba hipoxemia silenciosa. En cambio, si consideramos a todos aquellos con  $paO_2$  debajo del rango de referencia de nuestro laboratorio ( $pO_2 < 85$  mmHg) la proporción de hipoxemia silenciosa asciende a 19.3%. Otros autores como Brouqui y col., informan un 28.1% de hipoxemia silenciosa tomando como criterio una  $pO_2 < 80$  mmHg<sup>18</sup>.

Entre nuestros pacientes, el 75.6% refirió disnea al ingreso, siendo éste un porcentaje mayor que el comunicado por otros autores<sup>6,18</sup>. No observamos correlación entre disnea y mortalidad, coincidiendo con Brouqui, que concluye que la disnea al ingreso no sería un criterio de gravedad<sup>18</sup>.

Finalmente, en numerosos trabajos se habla de la asociación entre comorbilidades (enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad o cáncer y edad avanzada) y mala evolución en pacientes COVID-19<sup>6,15,18</sup>. En nuestra cohorte el 63.6% presentó uno o más de dichos factores de riesgo, siendo ésta una proporción mayor que la descrita en otras publicaciones y una alta proporción tenían asma, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Por otro lado, la edad promedio de nuestros pacientes es coincidente con reportes previos<sup>6,15</sup>.

Como limitaciones de nuestro estudio mencionamos que es un trabajo retrospectivo y observacional, y si bien el tamaño de la cohorte es similar a otras, probablemente con un número de pacientes mayor se podría haber obtenido un valor de  $p$  más categórico para la  $paO_2$  en el análisis multivariado<sup>6,16</sup>. Por otro lado, el tipo de pacientes que mayoritariamente acude a nuestro hospital de neumonología no es equiparable a la población general, por lo cual nuestros resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Es importante tener en cuenta que el parámetro disnea es subjetivo.

Finalmente, destacamos la información que ofrece una determinación habitual como los GSA como un aporte clave tanto en la comprensión de la fisiopatología del paciente COVID-19, en la evaluación clínica inicial y en el seguimiento posterior, así como en el pronóstico de esta enfermedad, colaborando en la toma de decisiones y en el empleo óptimo de los recursos. Entre los parámetros estudiados, la saturación fraccional de hemoglobina (OxiHb%) fue el mejor predictor independiente de mortalidad. Cuando la  $paO_2$  se ajustó mediante el índice  $paO_2/paO_2e$ , éste resultó ser un predictor independiente de mortalidad y podría ser otra herramienta para emplear en la práctica cotidiana. Por otra parte, la “hipoxemia silenciosa” es un fenómeno observado en los pacientes COVID-19 pero del que aún resta unificar criterios (tanto la definición de hipoxemia en sí como la de hipoxemia silenciosa). Sería de utilidad también estudiar su presencia en otras infecciones respiratorias con características semejantes al COVID-19 para evaluar su valor clínico y pronóstico.

---

**Agradecimientos:** Al Dr. Francisco Nacinovich por su minuciosa lectura y valiosos aportes al manuscrito.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Suarez Reyes A, Villegas Valverde C. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev Fac Med (Méx)* 2020; 63: 7-18.
2. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020; 10: 102-8.
3. Li JY, You Z, Wang Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect* 2020; 22: 80-5.
4. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 2020; 368: 630-3.
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15: 359-86.
6. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 1138-47.
7. Visca D, Migliori GB, Dinh-Xuan AT, et al. The role of blood gas analysis in the post-acute phase of COVID-19 pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 513-6.
8. 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: 615690.
9. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 356-0.
10. Oliver P, Rodríguez O, Marín J, et al. Estudio de la oxigenación e interpretación de la gasometría arterial. Revisión (2014) Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico. En: <https://www.seqc.es/download/doc/62/2845/951224035/858217/cms/estudio-de-la-oxigenacion-e-interpretacion-de-la-gasometria-arterial-revision-2014.pdf/>; consultado enero 2023.
11. Ministerio de Salud de la Nación. Evaluación inicial del paciente con infección respiratoria aguda y decisión del sitio de internación. En <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/evaluacion-inicial-ira>; consultado enero 2023.
12. Toffaletti JG, Rackley CR. Monitoring oxygen status. *Adv Clin Chem* 2016; 77: 103-24.
13. Sharma S, Hashmi MF, Burns B. Alveolar Gas Equation. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482268/> StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2022; consultado enero 2023.
14. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21: 198.
15. Sanghani H, Bansal S, Parmar V, Shah R. Study of arterial blood gas analysis in moderate-to-severe COVID-19 patients. *Cureus* 2022; 14: e26715.
16. Alfano G, Fontana F, Mori G, et al. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 405-10.
17. Duan J, Wang X, Chi J, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *J Med Virol* 2020; 92: 2616-22.
18. Brouqui P, Amrane S, Million M, et al. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 233-38.
19. Wu C, Wang G, Zhang Q, et al. Association between respiratory alkalosis and the prognosis of COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 564635.
20. Palmer BF. Evaluation and treatment of respiratory alkalosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 834-8.
21. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015; 19: 272.
22. Tobin MJ. Respiratory monitoring. *JAMA* 1990; 264: 244-51.
23. Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesth* 2020; 125: e280-e281.
24. Holland J, Milic-Emili J, Macklem PT, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in elderly subjects. *J Clin Invest* 1968; 47: 81-92.
25. Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 934-41.
26. Williams AJ. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *British Medical Journal* 1998; 317: 1213-6.
27. Sánchez Casado M, Quintana Díaz M, Palacios D, et al. Relación entre el gradiente alveolo-arterial de oxígeno y la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> introduciendo la PEEP en el modelo. *Medicina Intensiva* 2012; 329-34.
28. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-43.
29. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24: 154.
30. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46: 1099-102.
31. Machado-Curbelo C. Silent or 'happy' hypoxemia: An urgent dilemma for COVID-19 patient care. *ME-DICC Rev* 2020; 22: 85-86.
32. Pérez-Padilla J, Thirión-Romero I, Aguirre-Pérez T, Rodríguez-Llamazares S. ¿Qué tan silenciosa es la hipoxemia en COVID-19? *Neumol Cir Torax* 2020; 79: 69-70.