



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024,
Volumen 8, Número 1.

DOI de la Revista: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1

HIPOXIA SILENTE POR COVID-19: ARTÍCULO DE REVISIÓN

SILENT HYPOXIA DUE TO COVID-19: REVIEW ARTICLE

Wilson Hipólito Peña Jiménez
Universidad Central del Ecuador

Augusto Maldonado Gangotena
Universidad Central del Ecuador

Jorge Luis Vélez Páez
Universidad Central del Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.10415

Hipoxia Silente por COVID-19: Artículo de Revisión

Wilson Hipólito Peña Jiménez¹

whpena@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-2261-3898>

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Central del Ecuador
Ecuador

Augusto Maldonado Gangotena

mald1455@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8415-3172>

Hospital General Docente de Calderón
Servicio de Emergencia
Investigación Clínica y Epidemiología
Universidad Central del Ecuador
Quito – Ecuador

Jorge Luis Vélez Páez

jlvelez@uce.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-6956-4475>

Universidad Central del Ecuador
Unidad de Terapia Intensiva
Centro de Investigación Clínica
Hospital Pablo Arturo Suárez
Quito - Ecuador

RESUMEN

Introducción: La hipoxia silente, es una de las condiciones más enigmáticas en personas afectadas con la COVID-19. Esta condición se caracteriza por una discrepancia entre la hipoxemia y los síntomas respiratorios, principalmente disnea. Objetivo: Describir los mecanismos propuestos en la fisiopatología de la hipoxia silente en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Materiales y Métodos: Se revisó documentación relativa de bases de datos y repositorios (EMBASE, Pubmed, Scielo, Google Scholar) referentes a hipoxia silente publicadas entre enero 2020 a julio 2021. La metodología PRISMA se aplicó para la identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de la evidencia encontrada. Resultados: Un total de 30 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron para la argumentación teórica relativa a la fisiopatología de la hipoxia silente por COVID-19. Conclusiones: Los mecanismos fisiopatológicos más relevantes en la génesis de la hipoxia silente incluyen la disfunción en los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos, y en mecanorreceptores de la musculatura respiratoria, invasión del SARS-CoV-2 a los centros respiratorios centrales, núcleo del tracto solitario, núcleo ambiguo región cortical y límbica, el desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina, lesión endotelial y disbiosis intestinal que generan hipercapnia leve e hipoxia tisular.

Palabras clave: hipoxia, hipoxemia, disnea, covid-19, fisiopatología

¹ Autor principal

Correspondencia: whpena@uce.edu.ec

Silent Hypoxia due to COVID-19: Review Article

ABSTRACT

Background: Silent hypoxia is one of the most enigmatic conditions in people affected with COVID-19. This condition is characterized by a divergence between hypoxemia and respiratory symptoms, mainly dyspnea. **Objective:** Describe the proposed mechanisms in the pathophysiology of silent hypoxia in patients with SARS-CoV-2 infection. **Materials and Methods:** There was documentation reviewed from databases and repositories such as: (EMBASE, Pubmed, Scielo, Google Scholar) concerning silent hypoxia which was published between January 2020 and July 2021. The PRISMA methodology was applied for the identification, screening, eligibility, and inclusion of the evidence found. **Results:** A total of 30 articles matched the inclusion criteria and were included for theoretical discussion regarding the pathophysiology of silent hypoxia by COVID-19. **Conclusions:** The most relevant pathophysiological mechanisms in the genesis of silent hypoxia include dysfunction in chemoreceptors in the carotid bodies, and in mechanoreceptors of the respiratory musculature, invasion of SARS-CoV-2 into central respiratory centers, nucleus tractus solitarius, nucleus ambiguous cortical and limbic region, leftward shift of the oxyhemoglobin dissociation curve, endothelial injury and intestinal dysbiosis leading to mild hypercapnia and tissue hypoxia.

Keywords: hypoxia, hypoxemia, dyspnea, covid-19, pathophysiology

Artículo recibido 20 enero 2024

Aceptado para publicación: 25 febrero 2024



INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, se reportó por primera vez un cuadro de neumonía viral atípica severa en la ciudad de Wuhan (China), cuyo agente etiológico fue descrito en enero del 2020, catalogándose como SARS-CoV-2, un coronavirus. El vertiginoso incremento en los casos a nivel mundial, obligó a la Organización Mundial de la Salud a declarar el estado de pandemia en marzo del 2020 ¹. Hasta el 02 de agosto del 2021, se contabilizan un total de 198'513.748 de casos de COVID-19 globalmente acorde al reporte de la Universidad Johns Hopkins ².

El SARS-CoV-2, es un ARN virus, perteneciente a la familia Coronaviridae, y presenta una serie de proteínas que facilitan su patogenicidad, y son: proteína Spike (proteína S), proteína de envoltura (proteína E), glicoproteína de membrana (proteína M) y proteína de la nucleocápside (proteína N), siendo la primera, uno de los componentes más importante en la invasión viral, y, en consecuencia, de la patogénesis inherente a la COVID-19 ³.

Tras el contagio, el SARS-CoV-2 interacciona con las células del epitelio nasal mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), en donde se desarrolla un importante proceso de replicación e invasión ⁴.

Si no se logra un aclaramiento viral local, el SARS-CoV-2, invade las vías respiratorias inferiores, y, a través del receptor de la ECA-2, alcanza los neumocitos tipo 2, provocando así una respuesta inmune caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón lambda y beta, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y proteína inflamatoria asociada a macrófagos alfa (MIP-1 α), generando una tormenta de citoquinas, y ocasionando un secuestro importante de linfocitos T CD4 y CD8, y la subsecuente inflamación y lesión en el parénquima pulmonar ⁵.

De acuerdo a los procesos fisiopatológicos inmersos en la COVID-19, el espectro de manifestaciones clínicas oscila entre infecciones asintomáticas, leves, moderadas y severas. Entre los signos y síntomas más frecuentemente descritos se encuentran: fiebre, tos, disnea, mialgia, fatiga, cefalea y diarrea ⁶.

Además, una proporción variable de pacientes presentan complicaciones pulmonares y extrapulmonares moderadas a severas, siendo la hipoxia, una de las condiciones más relevantes en el pronóstico de los pacientes afectados ⁷.

La hipoxia y la disnea consecuente son si lugar a dudas, dos de los más importantes predictores de mal pronóstico en pacientes con COVID-19, cuya presencia, puede predecir con un margen de sensibilidad y especificidad muy alto el riesgo de muerte ⁸, sin embargo, en algunos casos, la hipoxia se presenta sin disnea o dificultad respiratoria, a la cual, se la ha llamado hipoxia silente ⁽⁹⁾, una condición que puede desencadenar en un agravamiento súbito de la patología y muerte si no se detecta eficazmente¹⁰. Los mecanismos por los cuales se presenta la hipoxia silente, no han sido por completo descritos, pero, se ha propuesto que, en diversos fenotipos de la enfermedad puede existir un compromiso en la respuesta habitual de los receptores carotídeos hacia la hipoxemia ¹¹, además de la influencia desencadenada por la hiperestimulación de las fibras C a nivel pulmonar derivado del estado hiperinflamatorio, lo cual, provocaría un incremento adicional de la frecuencia respiratoria, generando hiperinsuflación e incremento de la compliance pulmonar, aliviando la disnea y por tanto el disconfort respiratorio, dando lugar así a un estado de hipoxia no sintomática ¹².

Considerando la relación entre la hipoxemia y el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19, es crucial entender los fenómenos que ocurren en los casos asintomáticos ¹³, por lo cual, el objetivo de esta revisión es describir los procesos fisiopatológicos inmersos en la hipoxia silente en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación

Revisión teórica

Estrategia de búsqueda

Para esta revisión se llevó a cabo una pesquisa de evidencia científica en las bases de datos de EMBASE, Pubmed, Scielo y Google Scholar utilizando los siguientes descriptores: “hypoxia”, “hipoxemia”, “silent”, “asymptomatic”, “happy hypoxemia”, “happy hypoxia”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “pathophysiology”, “physiology”, “mechanisms”, “diagnosis”, mismos que fueron combinados con los términos booleanos “AND” para combinación de descriptores, y “OR”, para la búsqueda de fuentes relacionadas y secundarias.

Selección y administración de referencias

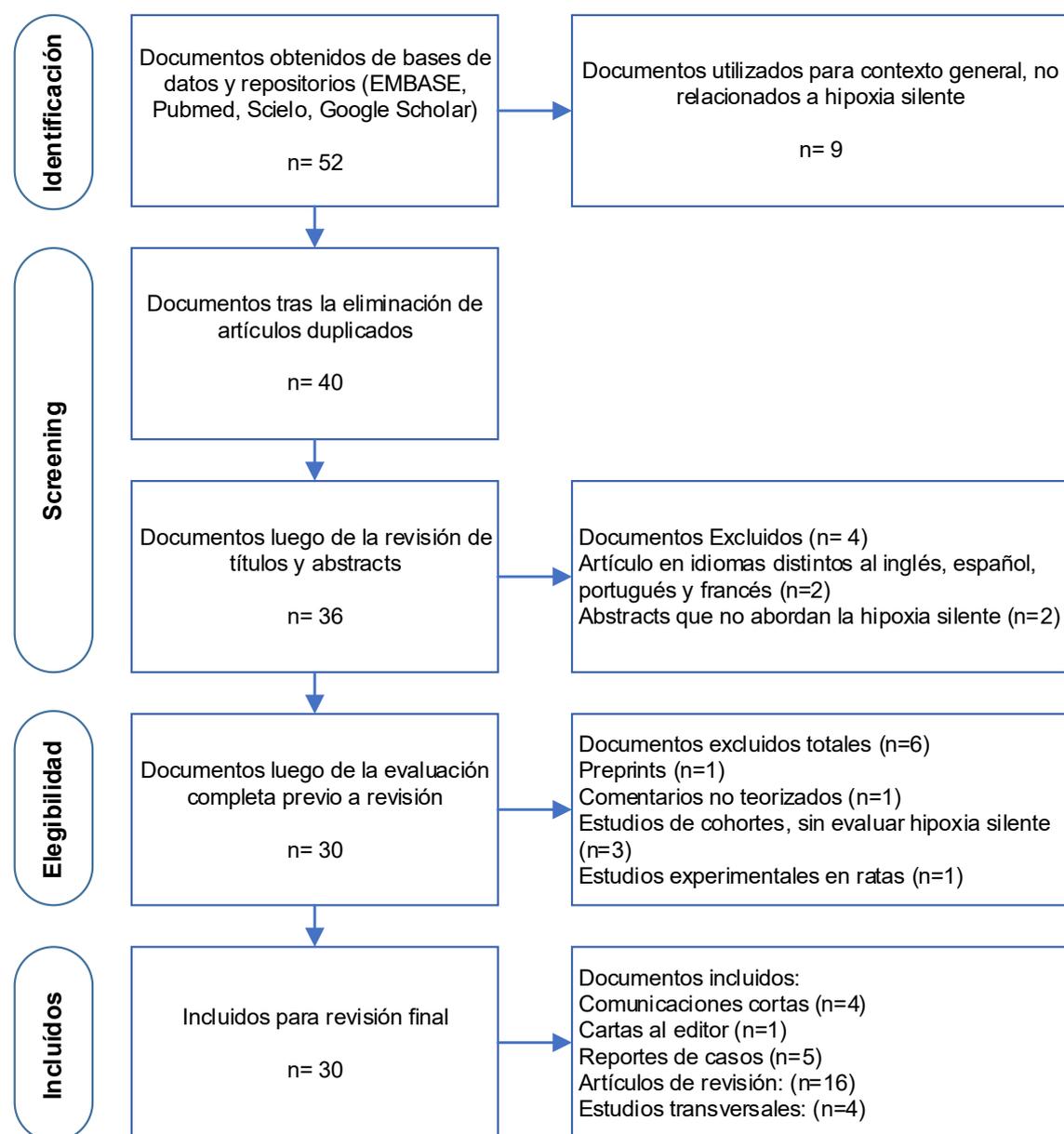
Los artículos que fueron incluidos en la revisión, tuvieron los siguientes criterios de selección: publicación entre enero del 2020 a julio del 2021, artículos de revisión, estudios transversales, reportes de casos, series de casos, cartas al editor, editoriales, reportes oficiales, reportes de iniciativas privadas en páginas web de interés mundial, y comentarios en revistas de alto impacto, en idioma inglés, francés, portugués y español.

Se excluyeron de esta revisión: preprints, abstracts, estudios experimentales, estudios de casos-controles, estudios ecológicos, estudios de cohortes, y comentarios en revistas de impacto bajo o sin relevancia.

Una vez recopilada la información, se organizaron los artículos conseguidos en una matriz de identificación en Microsoft Excel 2019, eliminándose duplicados y artículos con criterios de exclusión. Posteriormente se realizó un análisis de las publicaciones mediante las herramientas de la red CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) que se encuentra disponible en: <https://www.redcaspe.org/herramientas>, evaluando de forma crítica la calidad de los artículos utilizados. Las referencias y citas fueron gestionadas con el software EndNote 20 para Windows (Clarivate Analytics).

Las fases de identificación, cribado y selección, se exponen a continuación:

Figura 1



RESULTADOS

Conceptos Clave

La hipoxia silente es referida a la discrepancia entre el grado de hipoxia y la dificultad respiratoria o disnea que experimenta un paciente infectado por SARS-CoV-2 ¹⁴, incluso en presencia de cianosis e hipoxemia severa ^{15,16}.

Uno de los aspectos clave para explicar a la hipoxia silente, es comprender los mecanismos fisiopatológicos que normalmente ocurren en respuesta a la hipoxemia, y, los relativos a la ocurrencia

de disnea ¹⁶.

La hipoxemia se define a la concentración deficiente de oxígeno en términos de presión parcial de oxígeno (mmHg) o en cantidad de oxígeno (mililitro de oxígeno por decilitro de sangre), representando un problema de la ventilación e intercambio de gases a nivel pulmonar, es decir, una alteración ventilación-perfusión ¹⁷.

Por otra parte, a la disnea es conceptualizada como una experiencia subjetiva de disconfort respiratorio, el cual, es percibido cualitativamente con distintas sensaciones que varían en su intensidad, y deben diferenciarse de signos de distrés respiratorio tales como taquipnea, uso de músculos accesorios y retracciones intercostales ¹⁸.

Fisiopatología de la hipoxia silente

De forma general, los diversos procesos patogénicos implicados en la hipoxia observada en infecciones por SARS-CoV-2, pueden ser explicados por dos mecanismos: alteración o disrupción del normal funcionamiento de los mecanismos de ventilación-perfusión y la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha (intracardiacos o intrapulmonares), ocasionados por el feedback negativo creado por la interacción entre la proteína S viral y los receptores ECA-2 ¹⁹.

En este contexto, se han planteado dos fenotipos de síndrome de distrés respiratorio en el paciente con COVID-19, un tipo H (alta elastancia, incremento en shunt derecha-izquierda y alto reclutamiento pulmonar) y un tipo L (elastancia baja, índice de ventilación-perfusión disminuido, alta compliance y bajo reclutamiento pulmonar) en el que ocurre la hipoxia silente ²⁰.

Al momento actual, se han descrito al menos tres razones para la ocurrencia de la hipoxia silente, que son: leve incremento de los niveles de dióxido de carbono en los pacientes con este tipo de hipoxia, impacto del virus sobre el sistema nervioso e influencia viral sobre el funcionamiento de los vasos sanguíneos ²¹.

Hipercapnia e hipoxia silente

En condiciones habituales, la hipoxemia es capaz de incrementar el volumen-minuto pulmonar y desencadenar un estado de alcalosis respiratoria, hecho que permite la aparición de disnea ²¹. Este último hecho -alcalosis respiratoria- no ocurre en la hipoxia apática en el paciente con COVID-19, lo cual, explica el motivo por el que no se presenta disnea a pesar de los niveles bajos de saturación de oxígeno

en este tipo de casos (Figura 1) ^{11,21}.

La ausencia de alcalosis respiratoria ocurre debido a que, la hipoxia induce gradualmente un incremento en la presión pulmonar y reclutamiento alveolar, hecho que promueve un cambio en la curva de disociación de oxígeno para suplir los requerimientos de oxigenación y provocar un aumento en la ventilación, regulando así los niveles de presión parcial de dióxido de carbono y mantener el equilibrio ácido-base, siendo relativamente similar a lo que ocurre en personas que residen en la altura. A gran altitud, los niveles normales de baja saturación de oxígeno (SpO₂) (con tejido pulmonar intacto y estado ácido-base adecuado) podrían considerarse hipoxemia silente. A nivel del mar, en COVID-19, la hipoxemia silenciosa comienza en SpO₂ ≤ 90% (comparable a una SpO₂ normal {88-92%} a 3500 m) a partir de estos valores evoluciona repentinamente a hipoxemia crítica, esto debido al fenómeno descrito de neumolisis, entendiéndose como la destrucción progresiva de los capilares alveolares como resultado del ataque de SARS-CoV-2 a los neumocitos ²².

Rol del sistema nervioso

Para entender la relación entre el sistema nervioso y la hipoxia silente, es importante comprender la neurobiología implícita en la disnea, los efectos de la hipoxemia sobre el cerebro y el neutropismo del SARS-CoV-2 ²³.

Respecto a la disnea, esta ocurre ante la existencia de un desbalance entre la gestión de estímulos en el sistema nervioso central y la función de los músculos respiratorios. En este contexto, los receptores sensoriales, son activados por la hipercapnia, hipoxemia y lesión en el parénquima pulmonar, que, en consecuencia, remite estímulos aferentes hacia la corteza cerebral y sistema límbico ²⁴.

Los estímulos respiratorios inmersos en la percepción de la disnea, son procesados por la corteza insular anterior, opérculo, corteza cingulada anterior, amígdala y la corteza prefrontal dorsolateral, a través de dos mecanismos: procesos discriminativos relacionados a la conciencia de la intensidad y codificación por estructuras relacionadas a las sensaciones y valoración cualitativa (médula espinal, área ventral y posterior del tálamo) ^{24,25}, mismos que son invadidos por el SARS-CoV-2, debido a su neurotropismo, y por tanto, afectar a la identificación y descripción de disnea en enfermos por COVID-19 con hipoxia silente ²⁶.

Considerando lo anterior, la hipoxia generada por la infección del SARS-CoV-2, afecta ineludiblemente



a los quimiorreceptores centrales y periféricos involucrados en la transmisión de estímulos aferentes desde las estructuras respiratorias afectadas hasta el sistema nervioso central ^{21,28}.

Los principales quimiorreceptores perjudicados por la infección son los ubicados en el cuerpo carotídeo, mismos que se tornan ineficaces en la detección de variaciones en la presión parcial de oxígeno, dióxido de carbono y pH, lo que, en consecuencia, impide una correcta transmisión de las señales aferentes hacia el núcleo del tracto solitario, limitando finalmente la respuesta eferente que, en condiciones habituales, ocurre en casos de hipoxia, consistentes en elevación de la frecuencia respiratoria y vasoconstricción, explicando así, el motivo por el que los pacientes con hipoxia silente no presentan dificultad respiratoria o disnea, y, por tanto, es el mecanismo más ampliamente aceptado en la fisiopatología de este tipo de hipoxia en infecciones por SARS-CoV-2 (Figura 1) ²⁸.

Es importante destacar que, la afectación de estructuras en el sistema nervioso por parte del SARS-CoV-2, se realiza mediante dos vías: hematógena o neuronal. La invasión vía hematógena se realiza a través de la interacción entre la proteína S viral con el receptor ECA-2 en el endotelio vascular, permitiendo así un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y facilitando la infección a las células gliales o al sistema vascular cerebral (Figura 2) ²⁶.

En cuanto a la vía neuronal, esta se efectúa sea por un proceso conocido como propagación trans-sináptica retrógrada o por invasión directa al lóbulo frontal a través de la lámina cribiforme y el bulbo olfatorio, tras lo cual, afectan al núcleo del tracto solitario y núcleo ambiguo, que son responsables de la recepción de las señales aferentes provenientes de los mecanorreceptores pulmonares, y en consecuencia afectar la codificación final en el sistema nervioso central, siendo clave en la explicación de la ausencia de disnea en los pacientes con hipoxia silente (Figura 2) ²⁷.

Otros mecanismos relacionados

Se ha propuesto la influencia del factor inducido por hipoxia (HIF-1), como parte de los procesos fisiopatológicos de la hipoxia silente debido a la infección por SARS-CoV-2. El HIF-1, es un factor de transcripción que actúa como un regulador intracelular de la homeostasis intracelular de oxígeno, y en condiciones habituales de hipoxia es degradado por las proteasomas. Se han descrito dos componentes del HIF-1, un alfa y una beta ²⁹.

La subunidad alfa (HIF-1 α) tiene un poderoso efecto sobre la expresión de los genes relacionados a los

receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), mismo que es el principal objetivo de interacción del SARS-CoV-2. Este factor, provoca una sobreexpresión de receptores ECA-2, facilitando la invasión viral, y, por consiguiente, mayor riesgo de lesiones y daños en diversos órganos, entre estos, el endotelio vascular, mecanorreceptores, quimiorreceptores periféricos y central y cerebrales, que, en consecuencia, se relacionan a la hipoxia ³⁰.

Uno de los últimos mecanismos que se han teorizado, es el rol del microbiota intestinal en la hipoxia silente. Se conoce que, a nivel gastrointestinal, existe una expresión de receptores ECA-2, mismo que juega un papel importante en el mantenimiento de la flora intestinal ³¹.

Durante la infección por SARS-CoV-2, hay una interacción importante entre el virus con el receptor ECA-2 de los enterocitos, causando una disbiosis, hecho que, genera una importante reacción inflamatoria local y sistémica, invasión viral hematógena, y afectación al nervio vago, este último, afecta a los mecanorreceptores de los músculos respiratorios y a los receptores vagales pulmonares, lo cual, también traduce a una ausencia de disnea en pacientes con hipoxia silente (Figura 3) ³¹.

DISCUSIÓN

La hipoxia silente ha sido descrita como uno de los hallazgos más paradójicos en casos de infección por SARS-CoV-2, la cual, está relacionada con un incremento en el riesgo de deterioro clínico súbito y mortalidad en pacientes con COVID-19 ³².

Si bien, los mecanismos por los cuales se produce la hipoxia silente no han sido dilucidados por completo, se han propuesto algunas teorías para su explicación. De acuerdo a Machado-Curbelo (2020), expone que, la hipoxia silente puede explicarse debido a lesiones hipóxicas en los cuerpos carotídeos, y el fallo consecuente en la detección de variaciones en la oxigenación, cambios en la curva de disociación de la hemoglobina, y la invasión viral al núcleo del tracto solitario, que afectaría la percepción de disnea en pacientes con COVID-19 ³³.

Esto también es descrito por Dhont et al (2020), quienes además indican que, la hipoxia silente podría explicarse también, por el compromiso de los mecanorreceptores de los músculos respiratorios, quimiorreceptores centrales y disfunción en los receptores del nervio vago a nivel pulmonar, que, juegan un papel importante en la génesis de la disnea ³⁴.

Swenson et al (2020), coincide también con los autores antes citados, y añade además que, la hipoxia

silente es observada con mayor frecuencia en pacientes con un fenotipo L de la enfermedad, mismo que se caracteriza por una elastancia baja, índice de ventilación-perfusión disminuido, alta compliance y bajo reclutamiento pulmonar ³⁵.

Con base a lo antes descrito, la evidencia revisada, tiene un nivel de concordancia alto en establecer que, la hipoxia silente se relaciona con los siguientes mecanismos: hipoxemia leve y neumolisis, cambios en la curva de disociación de oxígeno que permite compensar el déficit, lesión hipóxica en los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos) y centrales (especialmente el núcleo del tracto solitario), afectación en la función de mecanorreceptores en los músculos respiratorios y daño endotelial vascular, sin embargo, amerita mayor investigación para consolidar estos mecanismos como procesos fisiopatológicos definitivos que expliquen a la hipoxia silente.

Además de los retos para esclarecer todos los mecanismos implícitos en la hipoxia silente, se añade el diagnóstico temprano de esta condición. La Organización Mundial de la Salud, es enfática en mencionar que, la oximetría de pulso es uno de los métodos de identificación temprana más confiables y de fácil reproducción a nivel comunitario, siendo, por tanto, el método de elección para la detección temprana de la hipoxia silente o asintomática ^{36,37}. Otros métodos de identificación y diagnóstico, incluyen a la determinación de óxido nítrico eritrocitario ³⁸ y la prueba de caminar de 6 minutos ³⁹, los cuales, aún no cuentan con una validación firme, y requieren mayores ensayos para su aplicación sistemática.

CONCLUSIONES

La hipoxia silente en COVID-19, se mantiene como un misterio por resolver, tanto, en sus procesos fisiopatológicos como en su detección y tratamiento, significando uno de los desafíos más importantes desde la descripción de los primeros casos de infección por SARS-CoV-2.

Múltiples teorías se han elucubrado para explicar a esta condición, sin embargo, los mecanismos asociados a lesión hipóxica en quimiorreceptores centrales y periféricos, así como, a los daños endoteliales vasculares, variaciones en la curva de disociación del oxígeno, los fenotipos L del distrés respiratorio y la discreta elevación de la presión arterial de dióxido de carbono con sus consecuencias, son los procesos con la mejor evidencia y acuerdos disponibles en la actualidad.

El alto riesgo de mortalidad que la hipoxia silente conlleva a determinar métodos eficaces para su detección y diagnóstico, donde la oximetría de pulso, parece tener especial utilidad para este objetivo.

Es necesario aún mayor investigación sobre la fisiopatología de la hipoxia silente, y así, comprender en su totalidad, sus variaciones y potenciales dianas de intervención.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de interés, que pudiese afectar el contenido de este artículo.

Contribución de los autores

W.P., ejecutó los procesos relativos a búsqueda de evidencia, selección, revisión y redacción de este trabajo.

Financiamiento

La ejecución de todas las fases de este artículo fue costada en su totalidad por el autor.

Agradecimientos

Se agradece especialmente a la Coordinación de Posgrado de Emergencias y Desastres de la Universidad Central del Ecuador, por el soporte y supervisión brindada en este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Dashboard [Internet]. COVID-19 Map. 2021 [cited 2021 Jul 30]. p. 1. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Muralidar S, Visaga S, Sekaran S, Krishnan U. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. 2020;179:85–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908420302248>
4. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(1):275–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26254>
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97:312–20.



6. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545–9.
7. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington K, Dong Y, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):183–202.
8. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1–10.
9. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1–3.
10. Brouqui P, Amrane S, Million M, Cortaredona S, Parola P, Lagier J-C, et al. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis.* 2021;102:233–8.
11. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–60.
12. Simonson TS, Baker TL, Banzett RB, Bishop T, Dempsey JA, Feldman JL, et al. Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *J Physiol.* 2020;1–9.
13. Ottestad W, Seim M, Maehlen J. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskriftet.* 2020;140(7):1–3.
14. Ulstrand Fuglebjerg N, Oestergaard T, Hoyer N, Koch C, Lindegaard B, Barella Z. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *Int J Infect Dis.* 2020;99:100–1.
15. Pérez-Padilla JR, Thiri6n-Romero II, Aguirre-P6rez T, Rodr6guez-Llamazares S. ¿Qu6 tan silenciosa es la hipoxemia en COVID-19? *Neumol Cir Torax.* 2020;79(2):69–70.
16. Okuhama A, Ishikane M, Hotta M, Sato L, Akiyama Y, Morioka S, et al. Clinical and radiological findings of silent hypoxia among COVID-19 patients. *J Infect Chemother* [Internet]. 2021;1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.002>
17. Adedokun KA. Early stage nonclinical pulmonary disorder in COVID-19 may present asymptomatic and fuel the contagion. *Mil Med Res.* 2021;8(22):1–3.
18. Garc6a-Grimshaw M, Flores-Silva FD, Chiquete E, Cant6-Brito C, Michel-Ch6vez A, Vigueras-



- Hernández AP, et al. Clinical Characteristics and predictors for silent hypoxemia in a cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2021;235:1–8.
19. Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. “Silent” Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology.* 2021;1–8.
 20. Chandra A, Chakraborty U, Pal J, Karmakar P. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13:1–4.
 21. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah A, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;1–7.
 22. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and “Silent Hypoxemia” in COVID-19. *Indian J Clin Biochem [Internet].* 2021;36(1):112–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00935-0>
 23. Nouri-vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:1–7.
 24. Von Leupoldt A, Bernhard D. Cortical substrates for the perception of dyspnea. *Chest [Internet].* 2005;128(1):345–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.1.345>
 25. Davenport PW, Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(1):72–86.
 26. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):1–4.
 27. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol [Internet].* 2020;5(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469387>
 28. Anoop U., Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19 - A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(13):1865–7.
 29. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med.*



- 2007;80(2):51–60.
30. Marchetti M. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1701–7.
 31. Gopal AB, Chakraborty S, Padhan PK, Barik A, Dixit P, Chakraborty D, et al. Silent hypoxia in COVID-19 : a gut microbiota connection. *Curr Opin Physiol.* 2020;23:1–9.
 32. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, MITACCHIONE G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(3):325–33.
 33. Machado-Curbelo C. Silent or “happy” hypoxemia: An urgent dilemma for COVID-19 patient care. *MEDICC Rev.* 2020;22(4):85–6.
 34. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(198):1–9.
 35. Swenson KE, Ruoss SJ, Swenson ER. The Pathophysiology and Dangers of Silent Hypoxemia in COVID-19 Lung Injury. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(7):1098–105.
 36. Harun MA Al, Hossain MM, Bari MA, Rubel NAS, Karim ME, Siddiquee N, et al. Pulse Oximetry is Essential in Home Management of Elderly COVID-19 Patients. *Bangladesh J Otorhinolaryngol.* 2020;26(1):55–67.
 37. Quaresima V, Ferrari M. COVID-19: Efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia. *Crit Care.* 2020;24(501):1–2.
 38. Mortaz E, Malkmohammad M, Jamaati H, Naghan PA, Hashemian SMR, Tabarsi P, et al. Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients. *BMC Pulm Med.* 2020;20(269)
 39. Mantha S, Tripuraneni SL, Roizen MF, Fleisher LA. Proposed Modifications in the 6-Minute Walk Test for Potential Application in Patients with Mild COVID-19: A Step to Optimize Triage Guidelines. *Anesth Analg.* 2020;1–5.

Figura 1

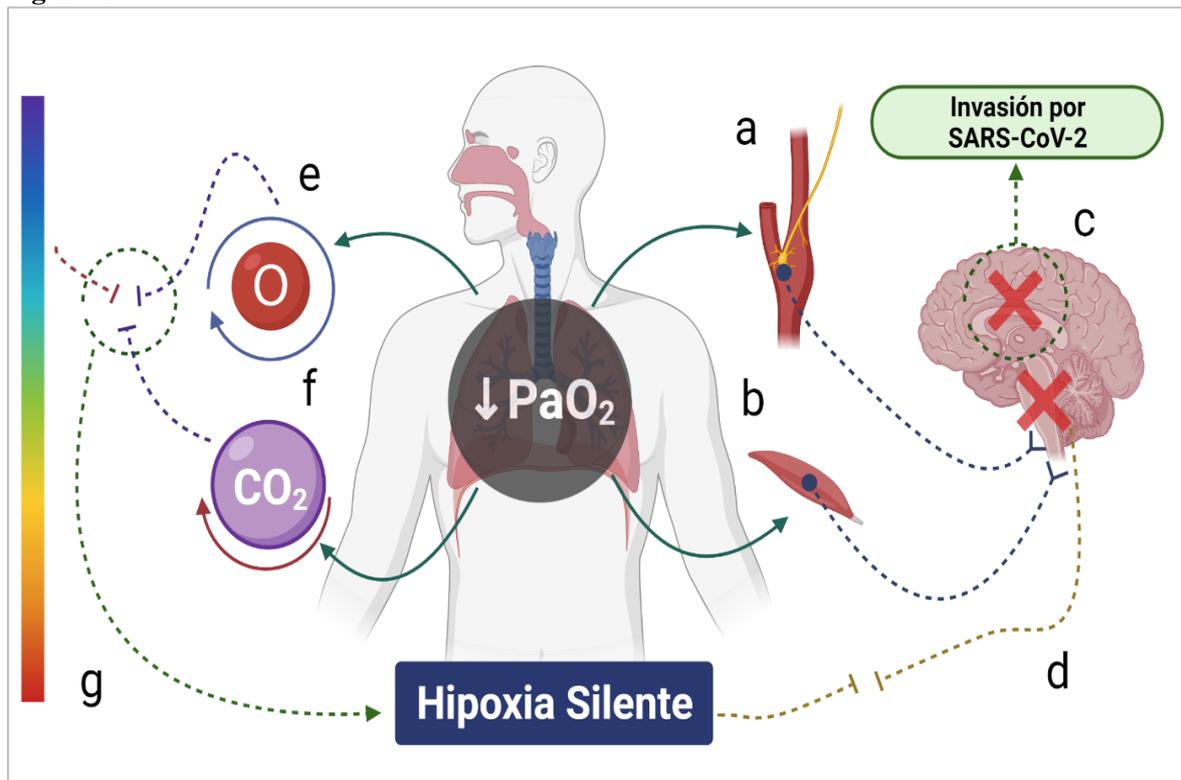


Figura 1. Fisiopatología de la hipoxia silente

a. La lesión hipóxica en el cuerpo carotideo, impide el reconocimiento eficaz de las variaciones en el oxígeno, y, por tanto, la transmisión de estímulos aferentes es ineficaz, b. El compromiso de los mecanorreceptores en la musculatura respiratoria, afecta la transmisión de estímulos a la médula espinal, c. La invasión de SARS-CoV-2 al cerebro, comprometen el procesamiento de estímulos en los quimiorreceptores centrales, d. La afectación de los quimiorreceptores centrales, finalmente no ejecutan un estímulo eferente, y, en consecuencia, la ausencia de disnea, e. La variación en la curva de disociación de oxígeno compensa el estado de hipoxemia, f. En pacientes con hipoxia silente, la elevación de $PaCO_2$ es leve, g. La compensación tanto por la variación en la curva de disociación de oxígeno, y, una elevación leve de la $PaCO_2$, impide el desarrollo de alcalosis respiratoria, y, en consecuencia, evita la disnea. Elaboración propia (creado con BioRender).

Figura 2

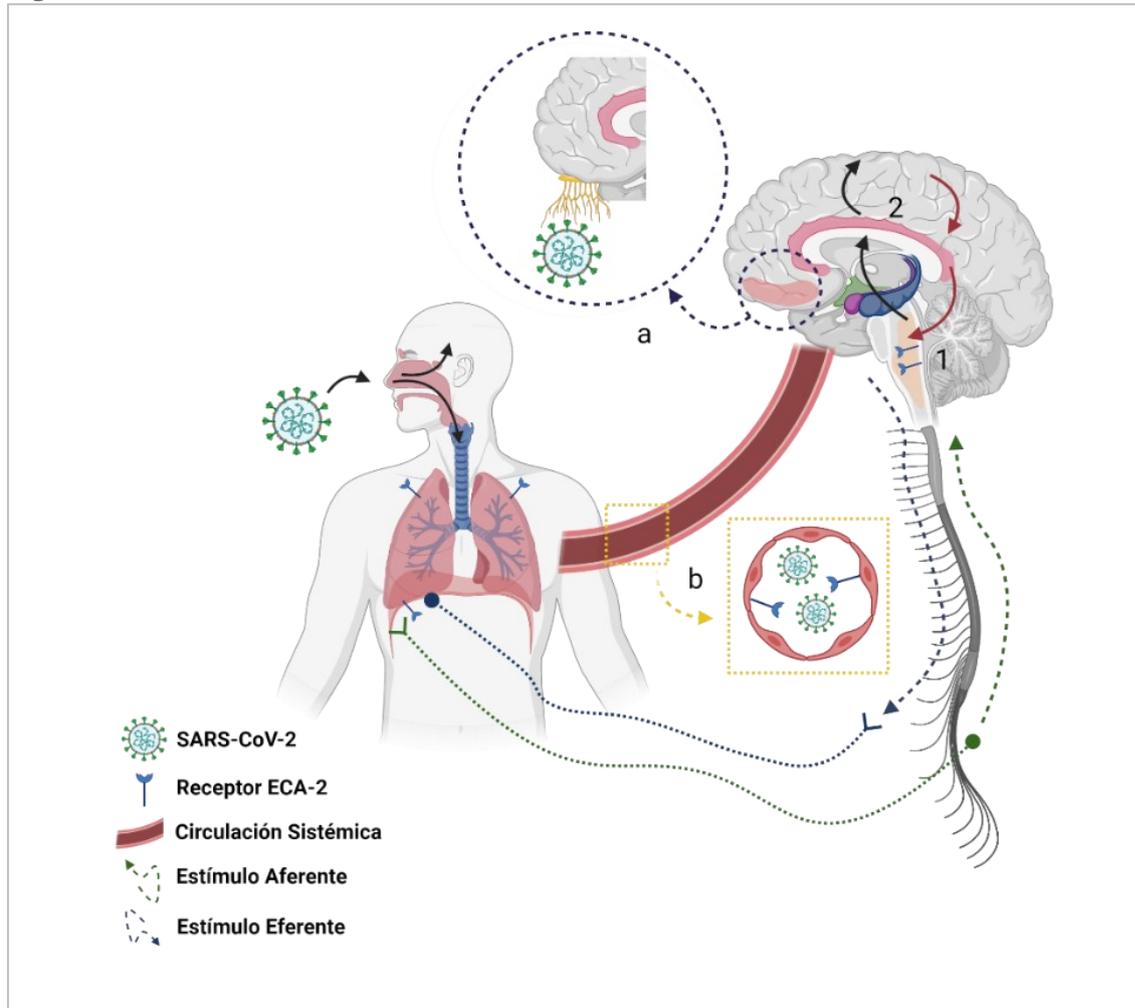


Figura 2. Invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central e hipoxia silente
a. Via neuronal: tras el contagio, el virus alcanza la lámina cribosa y el bulbo olfatorio, cuya interacción resulta en la invasión viral hacia el lóbulo frontal, y por transmisión sináptica retrógrada, alcanza los núcleos del tracto solitario y ambiguo,
b. Via hematogena: esta ocurre en la circulación sistémica por la interacción virus-receptor ECA-2 en el endotelio vascular, alcanzando finalmente el sistema nervioso central por compromiso de la barrera hematoencefálica. Una vez alcanzado el sistema nervioso central, el virus afecta a los centros respiratorios centrales (1) y las regiones corticales y límbicas (2), comprometiendo así, todos los mecanismos de respuesta a la hipoxia, y, por consiguiente, la ausencia de disnea.
Elaboración propia (creado con BioRender).

Figura 3

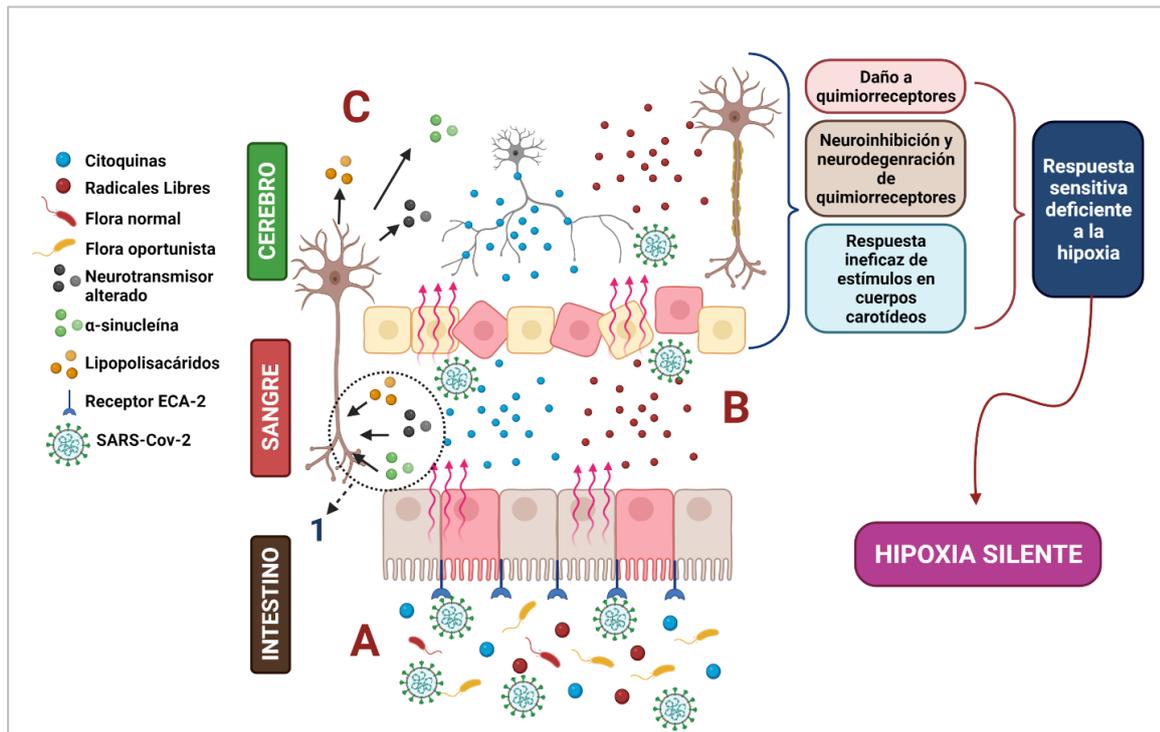


Figura 3. Intestino, SARS-CoV-2 e hipoxia silente

A. Disbiosis intestinal asociada al SARS-CoV-2, provocando una acumulación de citoquinas, radicales libres de oxígeno e incremento de flora oportunista, ocasionando una alteración en la integridad epitelial intestinal (enterocitos). **B.** La disfunción epitelial intestinal, permite el paso del virus a la circulación sistémica, incrementando la liberación de citoquinas y la concentración de radicales libres de oxígeno. Además, y derivados de la disbiosis y flora oportunista, hay una inclusión neuronal de α -sinucleína, neurotransmisores deficientes y lipopolisacáridos (**1**), que promoverán a posterior, daños en los centros de procesamiento de estímulos de hipoxia en el SNC. **C.** Finalmente, el virus ha llegado al sistema nervioso, ocasionando un estado hiperinflamatorio mediado por citoquinas, radicales libres de oxígeno, y afectación sináptica mediada por α -sinucleína, neurotransmisores deficientes y lipopolisacáridos, conllevando así a una respuesta sensitiva deficiente a la hipoxia y, en consecuencia, a la ausencia de disnea. *Elaboración propia (creado con BioRender).*