



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Editorial

Posibles limitaciones en la utilización de la presión arterial de oxígeno en procesos respiratorios por SARS-CoV-2



Potential Limitations in the Use of Arterial Oxygen Pressure in Respiratory Disorders Produced by SARS-CoV-2

El coronavirus SARS-CoV-2 provoca la enfermedad denominada COVID-19 (del acrónimo inglés «coronavirus disease 2019») en un número importante de pacientes¹. Dicha entidad puede cursar con neumonía y esta a su vez conllevar hipoxemia y una posible evolución a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), una entidad grave con pronóstico desfavorable². El manejo de la mencionada hipoxemia requiere de suplementación de oxígeno en el aire inspirado y, en muchas ocasiones, también de soporte ventilatorio en sus modalidades no invasiva e invasiva. El manejo clínico de la hipoxemia secundaria a la neumonía COVID-19 implica la realización de gasometrías arteriales, con monitorización no invasiva de la saturación de la oxihemoglobina (pulsioximetría), intercalada entre las determinaciones gasométricas. Cabe recordar que aproximadamente un 95% del oxígeno es transportado en sangre unido a la hemoglobina, que contribuye así de forma determinante al aporte del gas a los tejidos³. La molécula de hemoglobina se halla formada por 4 porfirinas con un átomo de hierro (Fe), conformando entonces los correspondientes grupos hemo que se hallan a su vez unidos cada uno de ellos a una globina.

Recientemente se han publicado evidencias obtenidas *in silico* en el sentido de que el virus SARS-CoV-2 sería capaz de interferir en la unión entre el oxígeno y la hemoglobina, a través de la interacción de algunas de sus proteínas no estructurales con el grupo hemo. En concreto, la ORF8 (y quizás otras glicoproteínas virales de superficie) formarían un complejo estable y disfuncional con dicho grupo, mientras que orf1ab, ORF3a y ORF10 actuarían también sobre este, pero liberando el hierro y convirtiendo el grupo hemo en porfirina⁴. Si esto se confirma con estudios *in vitro* e *in vivo* podría tener importantes consecuencias en el manejo de los pacientes. A estos hallazgos muy recientes cabe añadir la evidencia de que la cantidad de hemoglobina parece hallarse reducida en muchos de los casos de COVID-19⁵, con aumento de la ferritina sérica (quizás para tamponar los iones Fe liberados por la hemoglobina)⁶, y de diversos marcadores de la respuesta inflamatoria⁷. Es conocido que la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) mantiene una relación no lineal sino sigmoidea con la saturación de oxígeno (SaO₂)³. Es decir, que los descensos moderados de la PaO₂ desde la normalidad apenas influyen en la SaO₂, y por tanto la cantidad de oxígeno que transporta la sangre arterial (CaO₂) hacia los tejidos. Sin embargo, a partir de un determinado momento (en

circunstancias normales una PaO₂ inferior a 60 mmHg), pequeños descensos de dicha presión parcial provocan ya grandes caídas en la SaO₂ y, por tanto, en el CaO₂. Hay que tener en cuenta que la relación entre PaO₂ y SaO₂ no es siempre la misma, y que la curva sigmoidea antes mencionada puede desplazarse a derecha o izquierda dependiendo de factores como la temperatura, la presión parcial del anhídrido carbónico en sangre arterial (PaCO₂), el pH y la cantidad de 2-3-difosfoglicerato³. Es decir, el punto de inflexión no siempre sería de 60 mmHg, aunque a nivel práctico hemos definido así la insuficiencia respiratoria. En general consideramos que la medición de la PaO₂ mediante gasometría arterial es una medida muy exacta del estado de oxigenación de la sangre. Sin embargo, no siempre es así. Pueden existir circunstancias engañosas en que la PaO₂ no refleje dicho estado. Un ejemplo paradigmático es la intoxicación por monóxido de carbono (CO), en que la PaO₂ puede ser normal, pero la oxigenación de la hemoglobina se halla bloqueada por el CO, mucho más afín a ella que el oxígeno⁸. Afortunadamente, la mayoría de los medidores de gases en sangre actuales proporcionan cifras de SaO₂ medidas por cooximetría y no valores calculados «de forma ideal» a partir fundamentalmente de la PaO₂ con el nomograma de Severinghaus o la subrutina de Kelman, entre otros³.

En pacientes con neumonía COVID-19 el intercambio de gases debería ser evaluado siempre que sea posible a través de gasometrías arteriales, con monitorización por pulsioximetría entre dichas determinaciones. Esta conducta se ve facilitada en pacientes portadores de un catéter arterial. En general se utiliza como variable principal la PaO₂, y el cálculo de la relación entre esta y la fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂ o PaFi)⁹. Este cociente se utiliza habitualmente en el SDRA para definir su gravedad (se considera grave a partir de PaFi < 100), aunque también se emplea en el manejo de insuficiencias respiratorias de otras causas. Queremos llamar la atención sobre el hecho de que a tenor de lo recientemente publicado no podemos estar completamente seguros que la PaO₂ refleje el estado real de oxigenación de la sangre arterial en pacientes con COVID-19 (y no solo por el desplazamiento de la curva secundaria a la fiebre elevada, sino también por la potencial interferencia del virus con la oxigenación de la hemoglobina). Por tanto, parece prudente valorar directa o complementariamente la SaO₂, asegurándose de que el *report* gasométrico que se recibe

expresé el valor medido y no el calculado. Por otro lado, podría incluso darse la sorprendente paradoja de que el valor de saturación que nos muestra el pulsioxímetro (SpO_2) fuera en realidad más fiable que la PaO_2 de la gasometría arterial, al basarse la primera en el cálculo de la cantidad de hemoglobina oxigenada a través del patrón de absorción de la luz enviada por unos emisores a través de una zona relativamente translúcida del individuo. De hecho, en la práctica, y sobre todo en pacientes sin catéter arterial (situación frecuente fuera de las unidades de críticos) se utiliza a veces el índice alternativo (SpO_2/FiO_2)¹⁰, aunque lo ideal sería emplear el SaO_2/FiO_2 si se dispone de gasometría. En conclusión, hasta que no exista mayor evidencia acerca de la posible afectación de la hemoglobina por el SARS-CoV-2, se debería actuar con cautela respecto del peso que le demos a la PaO_2 en el manejo de la neumonía y el SDRA por COVID-19, pues puede estar sobrevalorando el estado real de oxigenación del paciente. Hacen falta ahora estudios experimentales o clínicos que investiguen a fondo dicha posibilidad, ya que podría conllevar cambios en la clasificación de la gravedad de la afectación pulmonar por SARS-CoV-2.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- West's Respiratory Physiology: The Essentials. JB West & AM Luks eds. Tenth Edición. Wolters Kluwert Health. Filadelfia 2015.
- Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism [consultado Abr 2020] Disponible en: https://chemrxiv.org/articles/COVID19.Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173.
- Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease. *Hemat Transfus Cell Ther*. 2020;42.:116–7.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of 'Cytokine Storm' in COVID-19 and Treatment. *J Infect*. 2020;80:607–13.
- Reumuth G, Alharbi Z, Houschyar KS, Kim BS, Siemers F, Fuchs PC, et al. Carbon monoxide intoxication: What we know. *Burns*. 2019;45:526–30.
- Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller FJ, Klein EF, et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest*. 1975;67:156–63.
- Chen W, Janz DR, Shaver CM, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Clinical Characteristics and Outcomes Are Similar in ARDS Diagnosed by Oxygen Saturation/ FiO_2 Ratio Compared With PaO_2/FiO_2 Ratio. *Chest*. 2015;148:1477–83.

Joaquim Gea^{a,b,c,d,*},

Antoni Ferrer^{a,b,c,d} y Juana M. Martínez-Llorens^{a,b,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España

^b Department of Experimental and Health Sciences

(DCEXS)-Universidad Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

^c Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^d ISCIII, BRN, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: quim.gea@upf.edu (J. Gea).