

FACTORES ASOCIADOS A LA HIPOXEMIA Y LA HIPOXIA FELIZ POST-COVID

Autores: Annier Jesús, Fajardo Quesada¹, Luis Manuel, Abreu Pereira ², Ilian Esteban, Tarife Romero², Eduardo Antonio, Hernández González³

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba. ²Medicina en la Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. Mayabeque, Cuba. ³ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Rio, Cuba

annierfq01@gmail.com

Resumen

Introducción: La hipoxemia asintomática o "hipoxia feliz" post-COVID-19 representa un desafío clínico, ya que pacientes con SpO₂ baja sin disnea pueden retrasar la búsqueda de atención. **Objetivo:** identificar factores asociados a hipoxemia e hipoxia feliz en pacientes pesquisados tras COVID-19. **Métodos:** Estudio prospectivo analítico en 125 pacientes. Se analizaron variables sociodemográficas y clínicas mediante pruebas bivariadas (Mann-Whitney, χ^2), regresión logística multivariante y correlaciones de Pearson, evaluando la estabilidad de los modelos. **Resultados:** No se hallaron asociaciones significativas entre la hipoxemia y las variables estudiadas. El modelo multivariante para hipoxemia no identificó predictores significativos y mostró un bajo poder explicativo (pseudo R²=0,1095). El modelo para hipoxia feliz presentó un pseudo R² muy alto (0,999) pero con coeficientes inestables y errores estándar enormes. La correlación más fuerte fue entre edad y presión arterial sistólica ($r=0,448$). **Conclusión:** No se identificaron predictores robustos. Los modelos presentan problemas de poder explicativo e inestabilidad, lo que exige ampliar la muestra, corregir la multicolinealidad, emplear técnicas penalizadas y validar externamente antes de su aplicación clínica.

INTRODUCCIÓN

La emergencia sanitaria provocada por la infección por SARS-CoV-2 puso de manifiesto múltiples presentaciones clínicas, entre ellas la llamada "hipoxia feliz" o hipoxemia silenciosa, en la que pacientes presentan niveles de saturación arterial de oxígeno notablemente bajos sin la disnea proporcional que cabría esperar. Este fenómeno despertó gran alarma porque contradecía la relación clínica clásica entre hipoxemia y percepción de dificultad respiratoria, planteando interrogantes sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y sobre cómo organizar la atención primaria y el seguimiento domiciliario para evitar deterioros no detectados. (1,2)

Frente a esta realidad, la oximetría de pulso se consolidó como una herramienta práctica para el seguimiento ambulatorio, y numerosos programas de "oximetría en el hogar" y "virtual wards" se desarrollaron para permitir la identificación precoz de pacientes en riesgo de empeoramiento. La literatura reciente documenta que tales programas pueden mejorar la detección de hipoxemia y facilitar derivaciones oportunas, aunque la eficacia real depende de la selección de pacientes, la educación para el uso correcto del oxímetro y el soporte clínico que acompaña la monitorización. (3,4)

Sin embargo, al promover la oximetría domiciliaria no se puede soslayar la evidencia creciente sobre limitaciones técnicas de los oxímetros de pulso. Estudios multicéntricos y revisiones sistemáticas han mostrado que la precisión de muchos oxímetros comerciales disminuye en personas con mayor pigmentación cutánea, lo que puede llevar a sobreestimar la SpO₂ y, en consecuencia, a subestimar la hipoxemia en poblaciones vulnerables. Estos hallazgos han conducido a acciones regulatorias y propuestas de mejora en los estándares de validación de dispositivos. (5,6,7)

La interpretación de lecturas de SpO₂ en la comunidad, por tanto, no es un asunto puramente técnico sino también ético y de equidad; en programas de vigilancia poblacional, los sesgos de medición pueden generar disparidades en la detección y el acceso a la atención. Además, la heterogeneidad en la calidad y

calibración de los dispositivos complica la construcción de modelos predictivos fiables si los datos de entrada llevan errores sistemáticos. (5,8)

Desde la perspectiva fisiopatológica, la hipoxia feliz parece ser un fenómeno multifactorial. Se han propuesto hipótesis que incluyen alteraciones en el control central de la respiración, desajustes ventilación-perfusión, daño endotelial con microtrombos y cambios en la curva de disociación de la hemoglobina, entre otras. Modelos computacionales recientes han tratado de reproducir la disociación entre SpO₂ y sensación de disnea, aportando marcos teóricos que todavía requieren validación clínica. (2,9)

En el plano metodológico, el desarrollo de modelos pronósticos o explicativos para detectar riesgo de hipoxemia o hipoxia feliz enfrenta varios retos. La presencia de pocos eventos (p. ej., baja prevalencia de hipoxemia en una muestra dada) limita el poder estadístico y la estabilidad de los coeficientes; además, la multicolinealidad entre variables fisiológicas puede inflar errores estándar y producir coeficientes no interpretables. Por ello, las guías modernas sobre desarrollo de modelos recomiendan procedimientos robustos de selección de variables, validación interna y externa, y, cuando procede, métodos de regularización o reducción de dimensión. (10,11)

En este marco, el presente estudio busca identificar factores asociados a hipoxemia y a hipoxia feliz en pacientes pesquisados tras COVID-19.

MÉTODOS

Estudio analítico retrospectivo, realizado en Matanzas durante 2022 con 125 pacientes pesquisados tras infección por COVID-19.

Población: Pacientes adultos (≥ 18 años) pesquisados tras enfermedad por COVID-19 (confirmación por PCR o test de antígenos según registro clínico). Se excluyeron pacientes en estado crítico hospitalario al momento del muestreo y aquellos sin consentimiento informado.

Se convocaron pacientes a través de los consultorios locales y programas de vigilancia posterior a infección; se realizó muestreo por conveniencia

estratificado por edad y sexo para alcanzar una muestra final de 125 participantes (número definido por consideraciones logísticas y disponibilidad).

A cada participante se le midió:

- Saturación de oxígeno (SpO_2) con oxímetro de pulso tipo clínico/comercial validado; lectura tomada en reposo con el paciente sentado y en condiciones estándar.
- Frecuencia cardíaca (lpm) registrada por el mismo oxímetro.
- Frecuencia respiratoria (rpm) medida por observación durante 60 s.
- Presión arterial (sistólica y diastólica) con tensiómetro manual calibrado.
- Registro de síntomas (tos, disfagia, taquicardia, disnea, etc.), estado de vacunación (número de dosis, esquema)
- Tiempo transcurrido desde el egreso hospitalario por COVID-19

Definiciones operativas:

Hipoxemia: $SpO_2 < 92\%$. (criterio usado en el estudio)

Hipoxia feliz: presencia de hipoxemia ($SpO_2 < 92\%$) con ausencia de síntomas respiratorios severos (ej.: disnea intensa, uso de músculos accesorios) en la evaluación clínica.

Los equipos fueron verificados diariamente y el personal fue entrenado en técnica estandarizada de medición. Se registraron condiciones que pudieran afectar lectura (uso de esmalte ungueal, perfusión periférica, temperatura de la extremidad) y se repitió la medición si hubo duda.

Se realizaron análisis bivariados con U de Mann-Whitney para variables continuas no normales y χ^2 para categóricas; se reportaron p-values. Se construyeron modelos de regresión logística multivariada (uno para hipoxemia y otro para hipoxia feliz) incluyendo variables clínicamente plausibles como candidatas; se reportaron β , errores estándar (EE), p, OR y IC95%. Se calculó pseudo R^2 de Nagelkerke como medida descriptiva del poder explicativo y se examinaron indicadores de inestabilidad del modelo (EE muy grandes, OR con IC amplísimos). Se exploró multicolinealidad mediante inspección de matriz de

correlaciones y se evaluó la correlación de Pearson entre variables numéricas. Las prácticas estadísticas procuraron seguir recomendaciones actuales sobre desarrollo y validación de modelos clínicos. (5,15)

Limitaciones esperadas: muestreo por conveniencia, tamaño muestral moderado con número reducido de eventos ($n=8$ con hipoxemia), y dependencia de oxímetros comerciales con posibles sesgos de medición.

El estudio contó con aprobación del comité de ética institucional local y los participantes otorgaron consentimiento informado por escrito. Los datos se manejaron confidencialmente.

RESULTADOS

Población: $n=125$; mujeres 68%; edad media 50.17 (DE 18.70), rango 18–91 años.

Variables clínicas: SpO₂ media 96.34% (DE 4.11); FC 75.94 lpm (DE 12.73); FR 18.96 rpm (DE 3.35); PAS media 124.54 mmHg (DE 19.48); PAD media 77.36 mmHg (DE 10.79); tiempo desde inicio de síntomas media 14.57 días (DE 3.75).

No se encontraron asociaciones significativas en el análisis bivariado entre hipoxemia y edad ($p=0.353$), sexo ($p=0.736$), FC ($p=0.948$), FR ($p=0.675$), presiones arteriales ($p>0.3$) o estado vacunal ($p>0.7$); el tiempo transcurrido desde el egreso mostró tendencia ($p=0.149$) como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados bivariados.

Variable	Tipo	Estadístico	Valor p
Edad	Numérica	375.5	0.353235
FC	Numérica	475	0.947683
FR	Numérica	426.5	0.674593
TA Sistólica	Numérica	367	0.303483

TA Diastólica	Numérica	501	0.733719
Tiempo transcurrido	Numérica	326	0.148936
Esquema COMPLETO	Binaria	466	0.986061
Esquema NULO	Binaria	438	0.729272
Sexo M	Binaria	440.5	0.73606

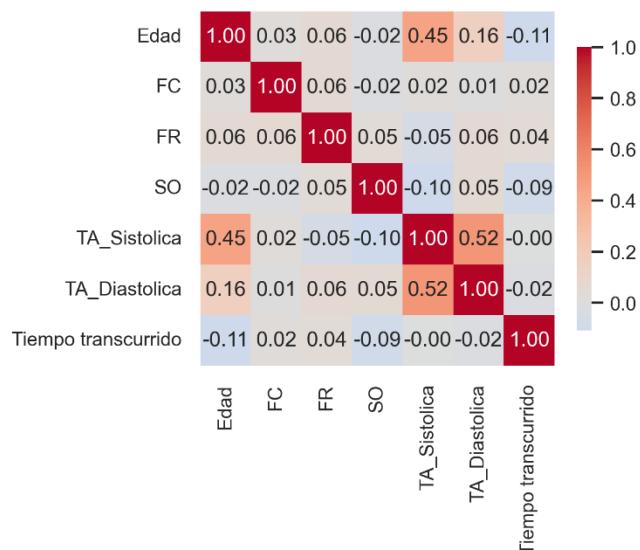
El modelo multivariado arrojó pseudo $R^2=0.999$ con coeficientes altos y EE muy grandes para SpO₂, FR y FC, lo que sugiere inestabilidad por multicolinealidad o sobreajuste. La regresión logística no identificó predictores estadísticamente significativos; pseudo $R^2=0.1095$ como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen del modelo de regresión logística.

Modelo	AIC	BIC	Log- Likelihood	Pseudo R^2
Hipoxemia	72.94935	101.2325	-26.4747	0.109476
Hipoxia Feliz	16	16.63553	-5.4E-10	1

Las correlaciones más fuertes, como se muestra en la figura 1, identificadas fueron: edad-PAS ($r=0.448$), edad-PAD $r=0.163$; resto de correlaciones bajas no fueron significativas.

Figura 1. Matriz de correlación



DISCUSIÓN

La principal observación de este análisis es la ausencia de asociaciones bivariadas estadísticamente significativas entre la hipoxemia ($SpO_2 < 92\%$) y las variables sociodemográficas o signos vitales medidos en reposo. Este hallazgo puede interpretarse de dos maneras complementarias: por un lado, podría reflejar que la hipoxemia post-COVID, en contextos ambulatorios, no se relaciona de forma robusta con la mayoría de los parámetros clínicos de rutina; por otro lado, la baja prevalencia de eventos (8 casos) limita el poder estadístico para detectar asociaciones pequeñas o moderadas, con el riesgo de errores tipo II. Estudios previos muestran variabilidad en prevalencias y factores asociados según el contexto (hospitalario vs ambulatorio) y el momento de la evaluación, por lo que la ausencia de evidencia en nuestra muestra no equivale a evidencia de ausencia. (1,3)

La tendencia observada en el tiempo desde el egreso hospitalario ($p=0.149$) merece atención: clínicamente es plausible que la dinámica temporal de la enfermedad influya en la aparición de hipoxemia, con algunos pacientes desarrollando deterioro respiratorio en fases tardías o subagudas. Este patrón justifica diseños longitudinales con mediciones seriadas para detectar ventanas críticas de riesgo y para modelar la relación entre tiempo y probabilidad de hipoxemia, en vez de confiar exclusivamente en evaluaciones transversales.

Programas de oximetría domiciliaria con seguimientos repetidos han mostrado utilidad para identificar deterioro en ciertos subgrupos, reforzando la necesidad de medir la variable "tiempo" de forma dinámica. (3,4,12)

La baja capacidad explicativa del modelo para hipoxemia (pseudo $R^2=0.1095$) indica que las variables incluidas no capturan la mayor parte de la variabilidad del desenlace en esta muestra. Esto puede deberse a factores no medidos, como comorbilidades subyacentes, índice de masa corporal, estado inflamatorio, daño pulmonar radiológico, o marcadores de trombosis microvascular, que en otros estudios sí se han asociado con hipoxemia. Además, el ruido en las mediciones de SpO_2 por variabilidad de dispositivos puede diluir asociaciones verdaderas; por tanto, la integración de variables clínicas más específicas y biomarcadores podría mejorar la capacidad explicativa en futuros modelos. (10,9)

El modelo para hipoxia feliz presenta un patrón típico de inestabilidad: un pseudo R^2 prácticamente perfecto acompañado de coeficientes con errores estándar inmensos. Este cuadro suele asociarse a sobreajuste (cuando el modelo aprende peculiaridades de la muestra en lugar de patrones reproducibles) o a multicolinealidad extrema entre predictores. En la práctica, un pseudo R^2 tan alto en una muestra pequeña es sospechoso y exige diagnósticos estadísticos (VIF, inspección de la matriz de correlaciones, análisis de influencia) y alternativas metodológicas, como regularización (ridge, lasso) o reducción dimensional (PCA) para obtener estimadores más estables y generalizables. (10,13,14)

La multicolinealidad es especialmente relevante en variables fisiológicas relacionadas (p. ej., edad, PA, FC, FR), que pueden correlacionarse entre sí y crear redundancia informativa. En presencia de multicolinealidad, los coeficientes individuales pierden interpretabilidad aunque el modelo pueda retener capacidad predictiva global; sin embargo, cuando la varianza de los estimadores se hace muy grande, como en nuestro caso, incluso la capacidad predictiva es dudosa. Las guías metodológicas recomiendan, en contextos con pocos eventos por variable, priorizar modelos más parsimoniosos y usar técnicas penalizadas y validación interna por remuestreo. (10,11,14)

Otro elemento crucial es la calidad de las mediciones de SpO₂. Una cantidad creciente de estudios revela que los oxímetros de pulso, especialmente modelos comerciales, tienden a sobreestimar la SpO₂ en individuos con piel más oscura, hecho que puede llevar a subdiagnosticar hipoxemia en poblaciones no blancas y afectar la validez de modelos que no corrigen ese sesgo. A raíz de estas evidencias, agencias regulatorias han propuesto nuevas recomendaciones para las pruebas de rendimiento de oxímetros que exijan poblaciones más diversas en los ensayos de validación. En nuestra muestra, si la pigmentación cutánea o la heterogeneidad de dispositivos no fue controlada, podría haber introducido un sesgo diferencial en las estimaciones. (5,6,7)

En términos prácticos, los resultados aconsejan cautela antes de adoptar modelos predictivos basados únicamente en lecturas de oxímetro y signos vitales en muestras pequeñas. La implementación de programas de monitorización domiciliaria debería asociarse a protocolos de educación al paciente, criterios de alarma claros y sistemas para confirmar lecturas anómalas (por ejemplo, repetir medidas, evaluar en consulta o con gasometría arterial cuando procede). Además, la equidad exige que se prioricen dispositivos validados en poblaciones diversas o que se apliquen correcciones en la interpretación de lecturas para grupos con alto riesgo de error de medición. (3,4,6)

Desde la perspectiva investigadora, la lección metodológica es que las construcciones de modelos clínicos requieren tamaños muestrales adecuados, un número razonable de eventos por variable, cuidado con la selección de predictores (evitar incluir variables redundantes) y procedimientos de validación robustos (remuestreo, validación externa). En presencia de señales de inestabilidad como las observadas, las soluciones incluyen usar métodos penalizados, combinar predictores en scores reducidos o incrementar el tamaño muestral mediante colaboración multicéntrica. Estas medidas aumentan la probabilidad de obtener modelos reproducibles y clínicamente útiles. (10,11,14)

Por último, aunque no encontramos predictores robustos en esta cohorte, no debe descartarse que, en poblaciones más grandes o con variables adicionales (imágenes, biomarcadores inflamatorios, comorbilidades bien caracterizadas),

puedan hallarse determinantes de riesgo. Nuestro estudio aporta una advertencia metodológica y práctica: sin diagnóstico de estabilidad y sin control de sesgos de medición, los modelos que aparentan excelente ajuste pueden ser ilusorios y peligrosos si se trasladan a la práctica sin validación. (10,9)

CONCLUSIONES

En esta cohorte analítica prospectiva de Matanzas (2022) no se identificaron factores sociodemográficos o signos vitales asociados de forma robusta con hipoxemia ($SpO_2 < 92\%$) ni con hipoxia feliz; los modelos multivariados presentaron problemas de baja capacidad explicativa (pseudor $R^2=0.1095$ para hipoxemia) o de inestabilidad extrema (pseudor $R^2=0.999$ para hipoxia feliz con coeficientes y errores estándar inmensos), lo que sugiere sobreajuste y/o multicolinealidad; por tanto, antes de proponer reglas predictivas basadas en lecturas de oxímetro y signos vitales se requieren muestras más grandes, diagnóstico y corrección de multicolinealidad, uso de métodos penalizados o reducción dimensional, validación externa y control de la calidad de medición (incluyendo atención a sesgos por pigmentación cutánea), para garantizar que las herramientas de monitorización domiciliaria y los modelos sean fiables, equitativos y clínicamente útiles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bepouka BB, Ekouevi DK, Saka B, et al. Patients with Happy Hypoxia: A Systematic Review. Pan Afr Med J [Internet]. 2022 [citado 2025 Ago 21];42:74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9512283/>
2. Diekman CO, Ermentrout GB, et al. COVID-19 and silent hypoxemia in a minimal closed-loop model of respiratory control. Biol Cybern [Internet]. 2024 [citado 2025 Ago 21];118(4):499–513. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11289179/>
3. Wilkerson RG, Izquierdo C, et al. Home Pulse Oximetry Monitoring During the COVID-19 Pandemic: Engagement and Outcomes. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21];10:1174121. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10291857/>

4. Greenhalgh T, Knight M, Inda-Kim M, et al. Remote management of COVID-19 using home pulse oximetry and virtual ward support. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 2025 Ago 21];372:n677.
5. Leeb G, Charpignon M, Kim H, et al. The performance of 11 fingertip pulse oximeters during measurement in dark skin pigmentation: multicenter evaluation. *EBioMedicine* [Internet]. 2024 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(24\)00086-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(24)00086-0/fulltext)
6. Singh S, Martin D, et al. Impact of Skin Pigmentation on Pulse Oximetry Blood Oxygen Measurements: systematic findings. *Br J Anaesth* [Internet]. 2024 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11502980/>
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA proposes updated recommendations to help improve performance of pulse oximeters across skin tones. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-updated-recommendations-help-improve-performance-pulse-oximeters-across-skin-tones>
8. Martin D, et al. Effect of skin tone on the accuracy of the estimation of oxygen saturation by pulse oximetry: systematic evaluation. *Clin Biochem* [Internet]. 2024 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000709122400028X>
9. Diekman CO, et al. COVID-19 and silent hypoxemia modeling. *bioRxiv* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.04.19.536507v1.full.pdf>
10. Efthimiou O, Collins GS, et al. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide. *BMJ* [Internet]. 2024 [citado 2025 Ago 21];386:bmj-2023-078276. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-078276>
11. Lukman AF, Kibria MG. K-L Estimator: Dealing with Multicollinearity in the Logistic Regression Model. *Mathematics (MDPI)* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21];11(2):340. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-7390/11/2/340>
12. Beaney T, Neves AL, Alboksmaty A, et al. Evaluating the impact of a pulse oximetry remote monitoring programme on mortality and healthcare utilisation in patients with COVID-19 assessed in emergency departments: a retrospective matched cohort study. *Emerg Med J* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21];40(1):10-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9541101/>

- Ago 21];40(6):460–467. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10313966/>
13. Ma J, Royston P, et al. Poor handling of continuous predictors in clinical prediction models: consequences and remedies. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2023 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39227063/>
14. Reuters. FDA seeks to boost blood oxygen monitor accuracy across skin tones. Reuters; 2025 [citado 2025 Ago 21]. Disponible en:
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fda-seeks-boost-blood-oxygen-device-accuracy-across-skin-tones-2025-01-06/>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.