

## DESDE UNA "HIPOXEMIA" PERSISTENTE AL DIAGNÓSTICO DE UNA HEMOGLOBINOPATÍA

NERINA GARCÍA ROSOLEN<sup>1</sup>, SILVANA P. FILI<sup>2</sup>, MARIO A. ARANDA<sup>1</sup>, DIEGO FERNÁNDEZ<sup>3</sup>,  
VANESA ÁVALOS GÓMEZ<sup>3</sup>, ESTEFANIA ROSSETTI<sup>3</sup>, CAROLINA PEPE<sup>3</sup>,  
SILVIA EANDI EBERLE<sup>3</sup>, CAROLINA ZUANICH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Laboratorio Clínico, Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, Buenos Aires,

<sup>2</sup>Servicio de Neumología Infantil, Hospital Público Materno Infantil, Salta,

<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C.  
Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

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

**E-mail:** ngarciarosolen@buenosaires.gob.ar

**Recibido:** 12-VI-2024

**Aceptado:** 19-VIII-2024

### Resumen

Las variantes de hemoglobinas (Hb) con baja afinidad por el oxígeno (O<sub>2</sub>) son un grupo de hemoglobinopatías estructurales, causadas en la mayoría de los casos por variantes puntuales en los genes de beta o alfa globina. La presentación clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos, a aquellos que se manifiestan con cianosis y/o baja saturación de O<sub>2</sub>, sin signos de hipoxia crónica. Su correcta identificación resulta fundamental para evitar procedimientos cardiorrespiratorios invasivos y en algunos casos innecesarios. Presentamos el caso de una niña que, en el marco del estudio de un cuadro viral agudo, presentó reiteradas lecturas de saturación periférica de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) bajas, sin una evidente justificación clínica de hipoxemia. El diagnóstico diferencial incluyó una Hb de baja afinidad por el O<sub>2</sub>, que fue evidenciada con el estudio de la presión parcial de O<sub>2</sub> al 50% (p<sub>50</sub>) aumentada y confirmada por biología molecular. Se destaca en estos casos la utilidad de la gasometría arterial y la determinación de la p<sub>50</sub> en la fase inicial de la evaluación de la "hipoxemia".

**Palabras clave:** hipoxemia, p<sub>50</sub>, SpO<sub>2</sub>, hemoglobina con baja afinidad

### Abstract

*From persistent "hypoxemia" to the diagnosis of an hemoglobinopathy*

Low oxygen (O<sub>2</sub>) affinity hemoglobin (Hb) variants are a group of structural hemoglobinopathies, caused in most cases by point mutations in beta or alpha globin genes. The clinical presentation is widely variable, from asymptomatic patients to those presenting cyanosis and/or low O<sub>2</sub> saturation without signs of chronic hypoxia. Accurate identification of these patients is essential to avoid invasive cardiorespiratory procedures that could be unnecessary. We present the case of a girl in an acute viral illness context, with repeated low peripheral O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) readings without clinical picture of hypoxemia. The differential diagnosis included a low O<sub>2</sub> affinity Hb, suspected by an increased partial pressure of O<sub>2</sub> at 50% (p<sub>50</sub>) and confirmed by molecular biology. We highlight the usefulness of arterial blood gas analysis and the p<sub>50</sub> determination in the initial phase of evaluation of an unexplained "hypoxemia".

**Key words:** hypoxemia, p<sub>50</sub>, SpO<sub>2</sub>, low oxygen affinity hemoglobin

La hemoglobina (Hb) es una proteína tetramérica, compuesta por 4 cadenas de globina, dos alfa y dos no alfa, cuya estructura cuaternaria presenta dos estados conformacionalmente estables: el estado relajado de alta afinidad por el oxígeno (O<sub>2</sub>) y el estado tenso de baja afinidad. La transición entre los estados implica la unión cooperativa del O<sub>2</sub> a las subunidades de Hb, lo que significa que la unión de una molécula de O<sub>2</sub> a una subunidad aumentará la afinidad por el O<sub>2</sub> de las subunidades restantes. Esto confiere una forma sigmoidea a la curva de disociación de la Hb<sup>1-3</sup>.

A nivel pulmonar, debido a la alta presión parcial de O<sub>2</sub>, se facilita la unión del O<sub>2</sub> a la Hb, mientras que, en los tejidos, contrariamente, se favorece la liberación del O<sub>2</sub> para ser utilizado en la obtención de energía<sup>4</sup>.

Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos de mayor frecuencia en el mundo. Entre las hemoglobinopatías estructurales encontramos variantes genéticas que provocan un cambio en la afinidad de la molécula de Hb por el O<sub>2</sub><sup>5</sup>.

En los casos en que la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> se encuentra aumentada, el suministro de O<sub>2</sub> a los tejidos periféricos se verá comprometido. Por el contrario, si la variante genética implica una reducción de la afinidad, será mayor la cesión del O<sub>2</sub> por parte de la Hb a nivel de los tejidos periféricos<sup>6</sup>. Existen 48 variantes de Hb con baja afinidad por el oxígeno reportadas en el mundo<sup>7</sup>.

Bioquímicamente, la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> se representa con la p<sub>50</sub>, presión parcial de O<sub>2</sub> a una saturación de Hb del 50% (Intervalo de referencia 25-29 mmHg) y evidencia la disponibilidad y entrega del oxígeno a los tejidos, manteniendo una relación numérica inversa con la afinidad. Las variantes de Hb de baja afinidad por el oxígeno tienen p<sub>50</sub> altas<sup>2,8</sup>.

Es importante señalar que el transporte de O<sub>2</sub> en la sangre ocurre de 2 maneras: un 2% disuelto, medido como presión parcial de O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>), y el 98% restante circula unido a la Hb. La saturación (SO<sub>2</sub>) representa el porcentaje de ocupación de los sitios de unión de la Hb con el O<sub>2</sub>. Dicha saturación puede obtenerse a partir del oxímetro de pulso o ser medida en el laboratorio en equipos multiparamétricos de gases en sangre, junto a la

pO<sub>2</sub>, obteniéndose la verdadera saturación de O<sub>2</sub> (porcentaje de oxihemoglobina, OxiHb%)<sup>9</sup>.

Presentamos el caso de una niña con diagnóstico de Hb de baja afinidad, sospechada por baja SpO<sub>2</sub> persistente.

### Caso clínico

Niña de 3 años de edad, previamente sana, oriunda de Salta, se presentó en la guardia del hospital materno infantil por angioedema en labios, exantema generalizado y catarro de vía aérea superior sin taquipnea, en época de pandemia de COVID-19. Frecuencia respiratoria y auscultación normal sin dificultad respiratoria, se constató como hallazgo una SpO<sub>2</sub> de 85%. El cuadro se interpretó como una infección aguda viral o atípica y fue internada para tratamiento con O<sub>2</sub> suplementario, azitromicina y corticoides sistémicos.

Los resultados de laboratorio realizados durante su internación se detallan en Tabla 1.

Por persistir la desaturación de O<sub>2</sub>, el servicio de neumología solicita radiografía de tórax, que mostró infiltrados bilaterales intersticiales escasos; tomografía de tórax normal, sin imágenes intersticiales que justifiquen la hipoxemia. La pCO<sub>2</sub> normal descartó hipoventilación alveolar. Ecocardiograma normal; angiogramas sin alteraciones. Se descartaron *shunts* arteriovenosos e intrapulmonares. Ecografía abdominal normal. La anemia fue asumida como carencial y se le indicó sulfato ferroso.

La paciente fue dada de alta con oxígeno suplementario mediante cánula nasal 0.5L/min para ser utilizada durante el sueño e interconsulta con centro de mayor complejidad.

Como parte de los planteos diagnósticos, se estudió la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> en una muestra de sangre venosa mediante un analizador de gases en sangre ABL-90flex (Radiometer). El resultado obtenido fue una p<sub>50</sub> = 41.02 mmHg (intervalo de referencia: 25-29 mmHg).

El estudio de patología eritrocitaria constató la anemia, normocítica normocrómica, con perfil férrico normal. Electroforesis capilar de hemoglobina a pH alcalino sin bandas anómalas y cuantificación de hemoglobina A<sub>2</sub> y fetal normales. Pruebas de isopropanol y calor negativas.

Frente al hallazgo de una p<sub>50</sub> aumentada, con el planteo diagnóstico de una Hb con baja afinidad por el O<sub>2</sub>, se realizó el estudio molecular que incluyó la búsqueda de variantes puntuales dentro del gen HBB (NG\_000007.3) por PCR-secuenciación (método de Sanger). En dicho análisis se evidenció un cambio nucleotídico NM\_000518.5: c.115A>T (p.Thr 39 Ser), que corresponde a un cambio no

**Tabla 1** | Resultados de laboratorio durante la internación

Parámetro	Resultado
Hemoglobina	10.7 g/dL
Hematocrito	32%
VCM	81 fL
HCM	27 pg
CHCM	33 g/dL
RDW	12.2 %
Reticulocitos	1.1%
PCR SARS-CoV-2	No detectable
Panel viral	Negativo
Serología <i>M. pneumoniae</i> y <i>C. psittaci</i>	Negativo
Serología IgM/IgG SARS-CoV-2	Negativo
Estado ácido base arterial (FiO <sub>2</sub> 21%) pH/ pCO <sub>2</sub> / pO <sub>2</sub>	7.46/43 mmHg/65 mmHg
Leucocitos y proteína C reactiva	Dentro del rango de referencia

reportado en la base de datos de variantes de hemoglobinas HbVar (<https://globin.bx.psu.edu/>) a la fecha del estudio, si bien el cambio a nivel proteico p.Thr 39 Ser sí se encontraba reportado.

Este cambio proteico determina la expresión de una variante de Hb llamada Hb Grove City (HbVar ID 2856), la cual presenta una afinidad disminuida por el oxígeno, previamente reportada en la literatura<sup>10</sup>. El estudio genético de sus padres fue normal.

La paciente nunca presentó dificultades en las actividades cotidianas ni respiratorias. Utilizó O<sub>2</sub> suplementario durante un año, mientras continuaba con los estudios mencionados, luego de lo cual fue suspendido.

El consentimiento informado para esta publicación fue firmado por el padre, responsable legal de la paciente.

## Discusión

El oxímetro de pulso es comúnmente utilizado en la práctica clínica para el monitoreo no invasivo de la oxigenación del paciente. Este calcula la SpO<sub>2</sub> teniendo en cuenta la Hb oxigenada y la Hb reducida o "desoxigenada"<sup>11</sup>. Si bien la hipoxemia es la causa más importante de una baja SpO<sub>2</sub>, su utilización en la evaluación del estado de oxigenación del paciente debe interpretarse cuidadosamente. El estudio de gases en sangre arterial permite confirmar la hipoxemia mediante la medida de presión parcial de O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) y, además, evalúa el estado ventilatorio mediante la presión parcial de pCO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>).

En un paciente con persistencia de baja SpO<sub>2</sub>, en ausencia de condiciones patológicas cardiopulmonares que expliquen dicho hallazgo, sin signos de hipoxia tisular, que puede presentarse con anemia normocítica normocrómica asintomática, debería considerarse el estudio de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub><sup>6</sup>.

Las Hb de baja afinidad por el O<sub>2</sub>, como muchas variantes de la Hb, pueden presentar un espectro de absorción diferente al de la Hb normal, dando lugar a mediciones de SpO<sub>2</sub> en el oxímetro de pulso disminuidas<sup>4</sup>. En estos casos la pO<sub>2</sub> podría ser normal y existir discordancia con la SpO<sub>2</sub> baja, lo que se conoce como un *gap* o brecha saturación<sup>6</sup>. Cabe destacar que, en estos pacientes, el contenido total de O<sub>2</sub> se encuentra normal y no se ve comprometida la oxigenación tisular. La anemia asintomática que puede acompañar el cuadro puede deberse al aumento de suministro de oxígeno al tejido, que conduce a una disminución compensatoria de la eritropoyesis<sup>1, 10</sup>. En el primer reporte de esta variante de Hb Grove City, el caso se presentaba con historia de anemia normocítica desde la infancia y reiteradas mediciones de baja SpO<sub>2</sub> en distintos escenarios de consulta al sistema de salud. Como en dicho reporte, resaltamos la importancia de incluir el estudio de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> (p<sub>50</sub>) para evitar intervenciones diagnósticas innecesarias<sup>10</sup>.

Si bien muchas de estas hemoglobinopatías son condiciones asintomáticas, es importante estudiar a estos pacientes a fin de evitar erro-

res de interpretación diagnóstica que conllevan tratamientos como la oxigenoterapia sostenida, que puede agudizar el freno eritropoyético y su anemia consecuente.

Las personas afectadas con este tipo de variantes de la Hb deben conocer que, en la mayoría de los casos, esta afección no implica ningún riesgo conocido ni requiere tratamiento, y no debieran ser sometidas repetidamente a estudios diagnósticos invasivos<sup>12</sup>.

La caracterización de la Hb de baja afinidad en nuestra paciente permitió, aun luego de extensos estudios, otorgar un adecuado asesoramiento genético y discontinuar la oxigenoterapia domiciliaria.

---

**Agradecimientos:** Al Servicio de Neumonología del Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez por su colaboración.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Yudin J, Verhovsek M. How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *Am J Hematol* 2019; 94:597-603.
2. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe* 2015; 11:194-201.
3. Habler OP, Messmer KF. The physiology of oxygen transport. *Transfus Sci* 1997; 18:425-35.
4. Patel S, Jose A, Mohiuddin SS. Physiology, Oxygen Transport and Carbon Dioxide Dissociation Curve. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, enero 2024. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539815>; consultado marzo 2024.
5. Hartevelde CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *Int J Lab Hematol* 2022; 44: 28-36.
6. Heidenreich LS, Oliveira JL, Holmberg PJ, Rodriguez V. Hemoglobin sunshine seth: a case report of low-oxygen-affinity hemoglobinopathy. *Case Rep Pediatr* 2020; 2853531.
7. Hb Var. A Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemia mutations. En <https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>; consultado marzo 2024.
8. Balcersek B, Steinach M, Lichti J, et al. A broad diversity in oxygen affinity to haemoglobin. *Sci Rep* 2020; 10:16920.
9. West J. Fisiología respiratoria, 7a. ed. San Diego (CA): Editorial Panamericana, 2005.
10. Taliencio RM, Ashton RW, Horwitz L, et al. Hb Grove City [ $\beta$ 38(C4)Thr→Ser, ACC>AGC; HBB: c.116C>G]: a new low oxygen affinity  $\beta$  chain variant. *Hemoglobin* 2013; 37: 396-403.
11. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 1999; 3: R11-R17.
12. Bruns CM, Thet LA, Woodson RD, Schultz J, Hla KM. Hemoglobinopathy case finding by pulse oximetry. *Am J Hematol* 2003; 74: 142-3.